

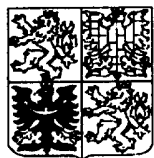
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

283 512

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2723-94**

(22) Přihlášeno: **03. 05. 93**

(30) Právo přednosti:
07. 05. 92 GB 92/9209882

(40) Zveřejněno: **18. 10. 95**
(Věstník č. 10/95)

(47) Uděleno: **25. 02. 98**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **15. 04. 98**
(Věstník č. 4/98)

(86) PCT číslo: **PCT/EP93/01077**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 93/21916**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/40

A 61 K 31/445

(73) Majitel patentu:

Laboratoires Glaxo S.A., Paris, FR;

(72) Původce vynálezu:

Merlet Nadine, Evreux, FR;

Richard Isabelle, Evreux, FR;

Thielemans Isabelle, Evreux, FR;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Břehová 1, Praha
1, 11000;

(54) Název vynálezu:

Farmaceutický prostředek

(57) Anotace:

Farmaceutický prostředek pro léčení nebo profylaxi bolesti hlavy typu serotoninové cefalgie, chronické paroxysmální hemikranie, cefaley u vaskulárních chorob, bolesti hlavy, spojené s podáním nebo odnětím látek (například odnětí léku), tenzní cefaley a zvláště pak migrény u savců včetně člověka k aplikaci per rectum. Prostředek jako aktivní složku obsahuje agonisty 5HT₁-receptoru, vybrané ze souboru, který obsahuje 3-/2-(dimethylamino)ethyl/-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid nebo N-methyl-3-(1-methyl-4-piperidiny)-1H-indol-5-ethansulfonamid, včetně jejich farmaceuticky akceptovatelných solvátů, spolu s farmaceutickým nosičem.

CZ 283 512 B6

Farmaceutický prostředek

Oblast techniky

5

Vynález se týká farmaceutických prostředků, jejichž aktivní složkou je selektivní agonista 5HT₁ receptoru. Zvláštní pozornost je věnována přípravku pro aplikaci per rectum.

10

Dosavadní stav techniky

5HT₁ receptory se vyskytují například u psa ve vena saphena a jejich agonisté způsobují kontrakci této cévy. Kontrakční účinek na izolovaný proužek psí veny sapheny může tedy sloužit k identifikaci těchto sloučenin, tak jak popsali například Apperley a další, Br. J. Pharmacol, 68, 215 - 224, 1980. Selektivní agonisté 5HT₁ receptoru kontrahují také karotidy u psa v celkové anestezii.

Je popsána řada sloučenin, které selektivně kontrahují jak izolovaný proužek psí veny sapheny, tak karotidy u psa v celkové anestezii. K uvedeným sloučeninám se řadí také indolové deriváty, publikované v britských patentových spisech č. 2 082 175, 2 081 717, 2 083 463, 2 124 210, 2 150 932, 2 162 522, 2 168 347, 2 168 973, 2 185 020, 2 186 874, 2 191 488, 2 208 646, v evropských patentových přihláškách č. 147 107, 237 678, 242 939, 244 085, 225 726, 254 433, 303 506, 313 397, 354 777, 382 570, 464 558, 506 363, 506 369, 450 238, 451 022, 451 008, 478 954, 438 230, 494 774, 497 512, 501 568 a v mezinárodních patentových přihláškách č. WO 92/11013, WO 92/11014, WO 92/06973, WO 93/00086, WO 92/13856, WO 93/00094, WO 91/18897 a WO 93/00333. Sloučeniny, zveřejněné v těchto přihláškách (zde označeny jako sloučeniny A), lze použít k léčbě migrény a serotoninové cefalalgie.

Aplikace per os je všeobecně preferovaný způsob přijímání léků, neboť je pro pacienta nejvhodnější a nej přijatelnější. Ale v léčbě migrény, která může být doprovázena nauzeou a/nebo zvracením, mají přípravky k orálnímu užití vážné nevýhody. Migréna je také spojena s opožděným vyprazdňováním žaludku, což při užití per os může vést ke zpomalení a zhoršení absorpce léku. V léčbě akutních stavů, kam se migréna bezesporu řadí, je však vysoce žádoucí, aby podávaný farmaceutický přípravek měl rychlý a výrazný nástup účinku, kombinovaný s dlouhou dobou působení a dobrou biologickou dostupností. Rychlé absorpce může být dosaženo parenterální injekcí, což je ale pro některé pacienty nepřijatelné, zvláště pokud si má pacient lék aplikovat sám bez dozoru lékaře.

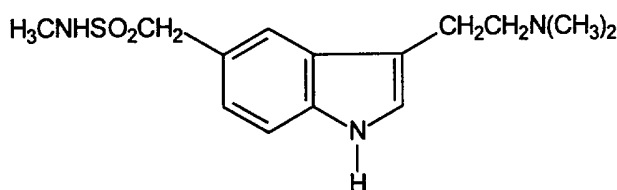
Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří farmaceutický prostředek pro léčení nebo profylaxi bolestí hlavy typu serotoninové cefalalgie, chronické paroxysmální hemikranie, cefalee u vaskulárních chorob, bolesti hlavy, spojené s podáním nebo odnětím látek (například odnětí léku), tenzní cefalee a zvláště pak migrény u savců, včetně člověka, k aplikaci per rectum. Prostředek jako aktivní složku obsahuje agonisty 5HT₁-receptoru, vybrané ze souboru, který obsahuje 3-/2-(dimethylamino)ethyl/-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid nebo N-methyl-3-(1-methyl-4-piperidiny)-1H-indol-5-ethansulfonamid, včetně jejich farmaceuticky akceptovatelných solvátů, spolu s farmaceutickým nosičem.

50

Jako zvlášť vhodné sloučeniny pro využití v přípravcích se jeví 3-/2-(dimethylamino)ethyl/-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid a N-methyl-3-(1-methyl-4-piperidiny)-1H-indol-5-ethansulfonamid, zvláště 3-/2-(dimethylamino)ethyl/-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid.

3-/2-(dimethylamino)ethyl/-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid, který zobrazuje vzorec I



(I)

a jeho fyziologicky akceptovatelné soli a solváty jsou uvedeny v GB 2 162 522. Sloučeninu vzorce I lze využít k léčbě a/nebo prevenci bolesti, způsobené vazodilatací kraniálních cév, zvláště migrény.

Účinnost sloučeniny vzorce I u migreniků prokázala řada klinických studií. Dosud byl lék podáván vždy ve formě soli, například sukcinátu, orálně, intranasálně nebo parenterální injekcí.

V GB 2 162 522 jsou navrženy alternativy pro aplikaci sloučeniny vzorce I, včetně aplikace per rectum. V GB 2 162 522 je také rozvedena možnost aplikace aktivní látky - 3-/2-(dimethylamino)ethyl/-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamidu nebo jeho farmaceuticky akceptovatelného solvátu jako aktivní substance, a z jednoho nebo více farmaceuticky akceptovatelných nosičů nebo vehikul.

Předkládaný vynález uvádí zvláště výhodnou lékovou formu sloučeniny vzorce I pro rektální aplikaci, která není specificky rozvedena v GB 2 162 522.

Tato léková forma je nejzajímavějším aspektem celého vynálezu farmaceutického přípravku, který se skládá z 3-/2-(dimethylamino)ethyl/-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamidu nebo jeho farmaceuticky akceptovatelného solvátu jako aktivní substance, a z jednoho nebo více farmaceuticky akceptovatelných nosičů nebo vehikul.

Na rozdíl od dříve známých prostředků je podle vynálezu aktivní látka v přípravcích ve formě volné báze nebo farmaceuticky akceptovatelného solvátu. Bylo zjištěno, že pro rektální aplikaci je výhodnější, když je sloučenina vzorce I ve formě volné báze, než když je ve formě sukcinátu.

Je vysoce žádoucí, aby farmaceutické přípravky, používané v léčbě akutních stavů, jako je například migréna, měly dobrou biologickou dostupnost a rychlý nástup účinku. A právě čípkové formy, popsané v tomto vynálezu, mají vynikající farmakokinetické parametry. Ve srovnání s čípkovými formami s obsahem 3-/2-(dimethylamino)ethyl/-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamidové soli (sukcinát 1:1 sůl) mají formy, popsané v tomto vynálezu, překvapivě vyšší a rychlejší absorpci aktivní látky.

Přípravky podle vynálezu mohou být aplikovány ve formě retenčních klyzmat nebo pevných dávkových forem, jako jsou čípky nebo měkké želatinové kapsle. K podávání per rectum jsou preferovány pevné dávkové formy, vytvarované jako například kónické útvary, válečky, nebo jako torpédo. Tyto pevné formy jsou buď roztaveny při tělesné teplotě, anebo jsou rozpuštěny nebo dispergovány ve slizničních sekretech anu.

Jako nosičů lze do přípravků podle vynálezu použít běžné látky, včetně theobromového oleje, pevných tuků, glycerol-želatinových bází, makrogolů (polyethylenglykolů) a jejich směsí. Preferované přípravky obsahují báze z pevných tuků, například esterifikovaných, hydrogenovaných nebo frakcionovaných rostlinných olejů a směsí syntetických triglyceridů, vyráběných jako adeps solidus.

Preferovanými bázemi jsou pevné tuky s obsahem směsi mono-, di- a tri-glyceridů nasycených mastných kyselin C₉₋₁₈. Je vhodné, aby báze měla vysoké hydroxylové číslo (USP Chemický test), například více než 10, v lepším případě více než 15, zejména v rozmezí 20 až 100, například 40 až 50.

Pevné dávkové formy, jako jsou například čípky, mohou být připraveny běžným způsobem, například jemným vmícháním aktivní substance do roztaveného nosiče. Je vhodné, aby byla aktivní látka před vmísením do roztavené báze mikronizována, a to tak, aby minimálně 90 % aktivní látky (částice měřeny Malvernovým laserem na měření velikosti částic) bylo ve formě částic menších než 10 mikrometrů a méně, lépe 5 mikrometrů v průměru a méně, například okolo 2 mikrometrů. Roztavený přípravek může být pak nalit do vhodných forem, například PVC, polyethylenových nebo hliníkových. K prodloužení doby rozpouštění, zlepšení lubrikace nebo zmenšení přilnavosti k obalu mohou být čípky před vlastním zabalením libovolně potahovány, například cetylalkoholem, makrogolem nebo polyvinylalkoholem a polysorbáty.

Celková hmotnost pevné dávkové formy by se měla pohybovat mezi 1 až 2 gramy s obsahem aktivní látky 0,1 až 20 %, nejlépe 0,5 až 10 % hmotnostních přípravku.

Množství aktivní látky, například 3-/2-(dimethylamino)ethyl/-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamidu, v přípravku by se mělo pohybovat v rozmezí od 1 do 200 mg, nejlépe od 5 do 100 mg, zvláště pak od 5 do 30 mg.

Tyto prostředky podle vynálezu je možno použít k léčení bolestí hlavy typu serotoninové cepalgie, chronické paroxysmální hemikranie, bolestí hlavy, spojených s cévními chorobami, bolestí hlavy, souvisejících s podáváním látek nebo jejich odnětím (například odnětím léku), tenzních bolestí hlavy a zvláště migrény u savců včetně člověka. Bolest hlavy je léčena rektálním podáním farmaceutického přípravku, který obsahuje sloučeninu, působící agonisticky na 5HT₁ receptorech, například 3-/2-(dimethylamino)ethyl/-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid nebo je ho farmaceuticky akceptovatelný solvát jako aktivní látky, a jeden nebo více farmaceuticky akceptovatelných nosičů nebo vehikul. Jistě lze uvést, že tuto léčbu je možno použít jak k profylaxi, tak i ke zmírnění již rozvinutých symptomů.

Množství aktivní sloučeniny v přípravku podle vynálezu bude záviset na tom, která sloučenina bude použita. Dále, přesná terapeutická dávka aktivní látky bude záviset na věku a stavu pacienta, na charakteru onemocnění, a bude tak zcela v rukou ordinujícího lékaře.

Avšak pro léčbu onemocnění, spojených s bolestí hlavy, například pro léčbu akutní migrény, se budou účinné dávky pohybovat v rozmezí od 1 do 500 mg, lépe od 2 do 200 mg, nejlépe od 5 do 100 mg, například 10 mg nebo 25 mg aktivní látky v jedné dávce, která může být podána najednou nebo rozděleně, například 1 až 4-krát denně.

Pro ilustraci je dále uvedeno několik příkladů provedení vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

5	Čípek pro aplikaci per rectum	dávka (v jednom čípku)
10	3-/2-(dimethylamino)ethyl/-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid (mikronizovaná volná báze)	25 mg
	Adeps Solidus Ph. Eur. (pod obchodním názvem Witepsol W 32) hydroxylová hodnota 30 - 40	do 2 g
15	Suspenze aktivní složky v roztavené bázi byla připravena a do dvougramových čípkových forem plněna běžným způsobem.	

Příklady 2 až 5

20 Čípky s obsahem 6, 12,5, 50 nebo 100 mg 3-/2-(dimethylamino)ethyl/-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamidu (mikronizované volné báze) byly připraveny stejně jako v příkladu 1.

Příklady 6 až 10

25 Čípky s obsahem 1, 2,5, 5, 10 nebo 25 mg N-methyl-3-(1-methyl-4-piperidiny)-1H-indol-5-ethansulfonamidu (mikronizované volné báze), byly připraveny tak, jak je popsáno v příkladu 1.

Farmakokinetické studie na živočišném modelu

30 Šest králíčích samců (Burgundy) s hmotností 2,5 až 3,5 kg bylo chováno na lačno 16 hodin před pokusem při dostatečném přívodu vody. Pak byly aplikovány čípky, obsahující 10 mg mikronizovaného sumatriptanu ve formě báze ve 190 mg pevného tuku, byly použity prostředky Witepsol H15, H19 a W32. Čípky byly zavedeny do konečníku a v prvních minutách bylo zabráněno jejich vypuzení. Do žíly na okraji ucha byla zavedena cévka a byla podána injekce heparinu. Pak bylo v určitých intervalech, a to 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 4 a 8 hodin odebráno vždy 1 až 2 ml krve. Koncentrace sumatriptanu v krevní plazmě byla stanovena vysokotlakou kapalinovou chromatografií HPLC, detekce byla prováděna elektrochemicky.

Výsledky

40 Pro každý prostředek byl zjištěn kinetický profil průběhu koncentrace sumatriptanu v krvi v průběhu času a byly vypočítány následující farmakokinetické parametry.

45 C_{max}: maximální koncentrace v plazmě, aritmetický průměr,

t_{max}: doba dosažení C_{max}, střední hodnota,

50 AUC_t: plocha pod křivkou závislosti koncentrace v plazmě na čase až do dosažení 8 hodin, aritmetický průměr.

Biologická dostupnost v % proti kontrole IV:

$$\frac{\text{AUCt}}{\text{dávka}} \times \frac{\text{dávka IV}}{\text{AUCt IV}} \times 100$$

Výsledky jsou shrnuty v následující tabulce 1.

Tabulka 1

prostředek	hydroxylové č. adepts solidus	t _{max} h.	C _{max} mg/ml geometrický průměr	biologická dostupnost % geomet. prům.
A	40-50	0,25	17	17,5
B	20-30	0,25	16	11,1
C	≤ 15	0,25	3	8,5

Výsledky byly normalizovány na dávku 1 mg.

Prostředek A: 10 mg mikronizovaného sumatriptanu (báze)
190 mg adepts solidus (Witepsol W32)

Prostředek B: 10 mg mikronizovaného sumatriptanu (báze)
190 mg adepts solidus (Witepsol H19)

Prostředek C: 10 mg mikronizovaného sumatriptanu (báze)
190 mg adepts solidus (Witepsol H15).

Výsledky:

Údaje prokazují, že farmaceutické prostředky, obsahující sumatriptan ve formě báze a jako nosič pevný tuk s hydroxylovým číslem 20 až 50, mají vyšší hodnoty C_{max} a vyšší biologickou dostupnost v % než prostředky s obsahem pevného tuku s hydroxylovým číslem 15 nebo nižším.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický prostředek pro léčení nebo profylaxi bolestí hlavy typu serotoninové cefalgie, chronické paroxysmální hemikranie, cefaleje u vaskulárních chorob, bolesti hlavy, spojené s podáním nebo odnětím látek, například odnětí léku, tenzní cefaleje a zvláště pak migrény u savců včetně člověka k aplikaci per rectum, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako aktivní složku obsahuje agonisty 5HT₁-receptoru, vybrané ze souboru, který obsahuje 3-/2-(dimethylamino)ethyl-/N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid nebo N-methyl-3-(1-methyl-4-piperidinyl)-1H-indol-5-ethansulfonamid, včetně jejich farmaceuticky akceptovatelných solvátů, spolu s farmaceutickým nosičem.

2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako aktivní látku obsahuje 3-/2-(dimethylamino)ethyl-/N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid nebo

jeho farmaceuticky akceptovatelný solvát.

- 5 3. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že jako aktivní složku obsahuje N-methyl-3-(1-methyl-4-piperidiny)-1H-indol-5-ethansulfonamid nebo jeho farmaceuticky přijatelný solvát.
4. Farmaceutický prostředek podle nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že má formu čípku.
- 10 5. Farmaceutický prostředek podle nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že použitý základ pro výrobu čípků je pevný tuk s hydroxylovým číslem v rozmezí 20 až 100.
6. Farmaceutický prostředek podle nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že aktivní složka činí 0,1 až 20 % hmotnostních.
- 15 7. Farmaceutický prostředek podle nároků 1 až 6, **vyznačující se tím**, že obsah aktivní složky je 1 až 200 mg v jednotlivé dávce.
8. Farmaceutický prostředek podle nároků 1 až 7, **vyznačující se tím**, že obsah 20 aktivní složky je 5 až 30 mg v jednotlivé dávce.
9. Farmaceutický prostředek podle nároků 1 až 8, **vyznačující se tím**, že aktivní složka je mikronizována.

25

Konec dokumentu

30