



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **325142**

(13) **B1**

**NORGE**

(51) Int Cl.

*A61K 31/702 (2006.01)*

*A61P 7/02 (2006.01)*

**Patentstyret**

|      |                       |                                                                                                                                         |      |                           |                              |
|------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------|------------------------------|
| (21) | Søknadsnr             | 19995800                                                                                                                                | (86) | Int.inng.dag og søknadsnr | 1998.05.22<br>PCT/EP98/03174 |
| (22) | Inng.dag              | 1999.11.26                                                                                                                              | (85) | Videreføringsdag          | 1999.11.26                   |
| (24) | Løpedag               | 1998.05.22                                                                                                                              | (30) | Prioritet                 | 1997.05.27, EP, 97201586     |
| (41) | Alm.tilgj             | 1999.11.26                                                                                                                              |      |                           |                              |
| (45) | Meddelt               | 2008.02.11                                                                                                                              |      |                           |                              |
| (73) | Innehaver             | sanofi-aventis, 174, avenue de France, 75013 PARIS, FR                                                                                  |      |                           |                              |
| (72) | Oppfinner             | Sanofi-Aventis, 174, avenue de France, paris, 75013, FR                                                                                 |      |                           |                              |
|      |                       | Jean-Marc Herbert, 10, rue de l'Amandier, 31170 TOURNEFEUILLE, FR                                                                       |      |                           |                              |
|      |                       | Jacobus Christianus Johannes Stiekema, Amsterdam, NL                                                                                    |      |                           |                              |
| (74) | Fullmektig            | Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO                                                                                        |      |                           |                              |
| (54) | Benevnelse            | <b>Anvendelse av oligosakkarid for fremstilling av et medikament for forhindring av blodkoagulering i ekstra korporelle blodkretser</b> |      |                           |                              |
| (56) | Anførte publikasjoner | J. Clin. Pharmacol. (1992) 32(7), s. 584-591                                                                                            |      |                           |                              |
|      |                       | Thromb. Haemost. (1993) 69(1), s. 29-34                                                                                                 |      |                           |                              |
|      |                       | Thromb. Haemost. (1993) 70 (4), s. 631-635                                                                                              |      |                           |                              |
| (57) | Sammendrag            |                                                                                                                                         |      |                           |                              |

Det beskrives en anvendelse av et syntetisk oligosakkarid som er en selektiv inhibitor av faktor Xa, som virker via antitrombin III, for fremstilling av et medikament for å forhindre blodkoagulasjon i pasienter med en ekstrakorporlig blodkrets.

Oppfinnelsen vedrører anvendelsen av visse oligosakkarider for fremstillingen av et medikament for forhindring av blodkoagulasjon i ekstrakorporlige blodkretser.

Foreliggende oppfinnelse vedrører følgende anvendelse av et syntetisk

5 oligosakkarid som er en selektiv inhibitor av faktor Xa virkende via antitrombin III, for fremstilling av et medikament for forhindring av blodkoagulasjon i en blodkrets utenfor kroppen av en dialysepasient, hvor oligosakkaridet er valgt fra pentasakkaridene metyl O-(2-deoksy-2-sulfoamino-6-O-sulfo- $\alpha$ -D-glukopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-( $\beta$ -D-glukopyranosyl uronsyre)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(2-deoksy-2-sulfoamino-3,6-di-  
10 O-sulfo- $\alpha$ -D-glukopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(2-O-sulfo- $\alpha$ -L-idopyranosyl uronsyre)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-deoksy-2-sulfoamino-6-O-sulfo- $\alpha$ -D-glukopyranosid, metyl O-(3,4-di-O-metyl-2,6-di-O-sulfo- $\alpha$ -D-glukopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(3-O-metyl-2-O-sulfo- $\beta$ -D-glukopyranosyluronsyre)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-2,3,6-tri-O-sulfo- $\alpha$ -D-glukopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(3-O-metyl-2-O-sulfo- $\alpha$ -L-idopyranosyluronsyre)-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tri-O-sulfo- $\alpha$ -D-  
15 glukopyranosid og metyl O-(2,3,4-tri-O-metyl-6-O-sulfo- $\alpha$ -D-glukopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(2,3-di-O-metyl- $\beta$ -D-glukopyranosyluronsyre)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(2,3,6-tri-O-sulfo- $\alpha$ -D-glukopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(2,3-di-O-metyl- $\alpha$ -L-idopyranosyluronsyre)-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tri-O-sulfo- $\alpha$ -D-glukopyranosid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og anvendes i en dose på 0,30-30 mg for administrering til pasienten per dialyse.

20

Blodkoagulasjon i ekstrakorporlige blodkretser behøver å forhindres. Ellers forekommer blodkoagulasjon straks blodet kontakter kunstige overflater. Som en hjelp benyttes vanligvis ufraksjonert heparin (UFH) eller lavmolekylære hepariner (LMWH) benyttes som antikoagulanter.

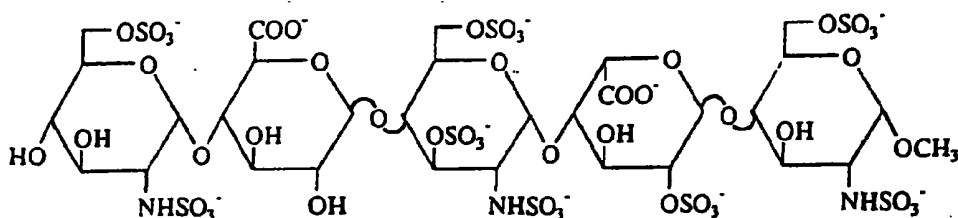
25

Både UFH og LMWH har effekt på flere trinn i blodkoagulasjonskaskaden, begge inhiberer faktor Xa og trombin (faktor IIa). Faktor Xa katalyserer dannelsen av trombin og deretter regulerer trombin det siste trinnet i koagulasjonskaskaden. Den fremste funksjonen til trombin er spaltning av fibrinogen for dannelse av  
30 fibrinmonomerer som danner en uløselig gel ved kryssbinding, derved initieres trombedannelsen. UFH og LMWH har trombolytiske egenskaper, det vil si at de induserer oppløsning av den dannede tromben.

I motsetning til UFH av LMWH inhiberer noen syntetiske oligosakkarider, spesielt oligosakkaridene bekrevet i EP 84 999 og US 5 378 829, meget selektivt faktor Xa via antitrombin III (ATIII), men har ingen aktivitet mot trombin. Imidlertid, til tross for mangel på enhver kapasitet til å inhibere trombin eller promotere trombolyse, fremkom det at disse oligosakkaridene inhiberer trombedannelse, for eksempel som forekommer i ekstrakorporlige blodkretser. Følgelig har det derfor nå overraskende blitt funnet at et syntetisk oligosakkarid som er en selektiv inhibitor av faktor Xa, som virker via antitrombin III, er nyttig for forhindring av blodkoagulasjon i pasienter med en ekstrakorporlig blodkrets.

Anvendelsen av et oligosakkarid, i henhold til denne oppfinnelsen, resulterer i en effektiv og trygg inhibering av blodkoagulasjon, for eksempel i pasienter som undergår hemodialyse uten økt blødningsrisiko.

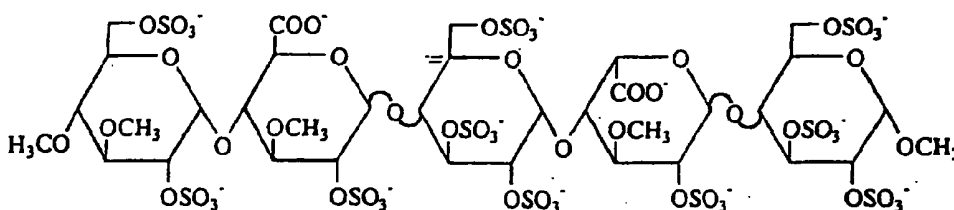
Et foretrukket oligosakkarid for anvendelse i henhold til oppfinnelsen er et pentasakkarid med formelen metyl O-(2-deoksy-2-sulfoamino-6-O-sulfo- $\alpha$ -D-glukopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-( $\beta$ -D-glukopyranosyl uronsyre)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(2-deoksy-2-sulfoamino-3,6-di-O-sulfo- $\alpha$ -D glukopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(2-O-sulfo- $\alpha$ -L-idopyranosyl uronsyre)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-deoksy-2-sulfoamino-6-O-sulfo- $\alpha$ -D-glukopyranosid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav (det vil si salter med mot-ioner som hydrogen eller mer foretrukket alkali-, eller jordalkalimetallioner, som natrium, kalsium eller magnesium, med strukturen :



Spesielt foretrukket er dets dekanatriumsalt kjent under sitt kodenavn Org 31540 eller SR 90107A (beskrevet i Chemical Synthesis to Glycosaminoglycans, Supplement to Nature 1991, 350, 30-33).

Andre fordelaktige pentasakkarider er: metyl O-(3,4-di-O-metyl-2,6-di-O-sulfo- $\alpha$ -D-glukopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(3-O-metyl-2-O-sulfo- $\beta$ -D-glukopyranosyl uronsyre)-

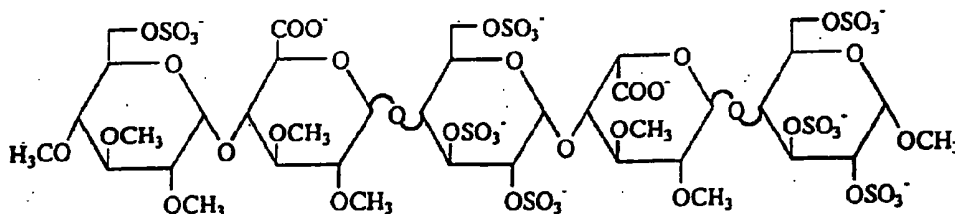
(1→4)-O-(2,3,6-tri-O-sulfo-α-D-glukopyranosyl-(1→4)-O-(3-O-metyl-2-O-sulfo-α-L-idopyranosyl uronsyre)-(1→4)-2,3,6-tri-O-sulfo-α-D-glukopyranosid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav (spesielt dets dekanatriumsalt beskrevet i US 5 378 829) med strukturen:



5

og metyl O-(2,3,4-tri-O-metyl-6-O-sulfo-α-D-glukopyranosyl)-(1→4)-O-(2,3-di-O-metyl-β-D-glukopyranosyl uronsyre)-(1→4)-O-(2,3,6-tri-O-sulfo-α-D-glukopyranosyl)-(1→4)-O-(2,3-di-O-metyl-α-L-idopyranosyl uronsyre)-(1→4)-2,3,6-tri-O-sulfo-α-D-glukopyranosid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav (spesielt dets dekanatriumsalt også beskrevet i US 5 378 829) med strukturen:

10



Anvendelsen i pasienter med utenomkroppslige blodkretser i henhold til oppfinnelsen inkluderer kretser og intravenøse infusjonslinjer anvendt for hemodialyse, nyredialyse, hemofiltrering og lignende. Foretrukne utenomkroppslige kretser er dem som benyttes i behandling av hemodialysepasienter.

15

Oligosakkaridene kan administreres i flere trinn i behandlingen. Foretrukket, men ikke begrenset til denne formen for administrasjon, administreres oligosakkaridet som en intravenøs injeksjon til pattedyret som er under behandling. Foretrukket er pattedyret et menneske.

20

En annen administrasjonsvei av oligosakkaridet er introduksjonen derav inn i

(dialyse) kretsen på annen måte, for eksempel ved injeksjon enten gradvis eller alt på en gang inn i systemet oppstrøms for dialysemembranen samtidig med introduksjonen av blod inn i kretsen. Videre kan linjene og/eller ytterligere utstyr av den ekstrakorporlige kretsen utstyres med oligosakkaridet, fortrinnsvis ved belegning  
 5 (men ikke begrenset til dette). Alternativt kan oligosakkaridet adsorberes i materialene i deler av utstyret, for eksempel i membranene benyttet til dialyse.

Oligosakkaridet kan administreres enteralt eller parenteralt (spesielt via den subkutane eller intravenøse ruten) eller administreres via en ekstern kilde (*vide*  
 10 *supra*), og for mennesker foretrukket i doser på 0,001-10 mg per kg kroppsvekt per dialyse. Mer foretrukket, administreres pentasakkaridet i doser på mellom 0,30 mg og 30 mg per pasient per dialyse. Oligosakkaridet kan benyttes alene eller kan presenteres i form av en farmasøytisk blanding. Følgelig, fremskaffer den foreliggende oppfinnelse ytterligere en farmasøytisk blanding for forhindring av blodkoagulasjon i en ekstrakorporlig blodkrets omfattende nevnte oligosakkarid sammen  
 15 med farmasøytisk akseptable hjelpemidler og eventuelt sammen med terapeutiske midler. Uttrykket "akseptable" betyr at de er kompatible med andre ingredienser av blandingen og ikke gir motstridende virkninger i mottageren derav.

Blandinger inkluderer for eksempel dem egnet for oral, sublingual, subkutan, intravenøs, intramuskulær, transdermal, transmukosal, lokal eller rektal administrasjon, og lignende, alle i enhetsdoseringsformer for administrasjon. For oral administrasjon, kan den aktive ingrediensen presenteres som diskrete enheter, slik som tabletter, kapsler, pulvere, granuler, løsninger, suspensjoner og lignende.  
 25 For parenteral administrasjon kan den farmasøytiske blandingen ifølge oppfinnelsen presenteres i enhetsdose- eller multidose-beholdere, for eksempel injeksjonsvæsker i forhåndsbestemte mengder, for eksempel i forseglede rør og ampuller og kan også lagres i en frysetørket tilstand (lyofilisert) som kun krever tilsetning av steril væskebærer, for eksempel vann, før bruk. Blandet med slike farmasøytisk  
 30 akseptable hjelpestoffer, for eksempel som beskrevet i standardreferansen Genaro, et al., Remington's Pharmaceutical Sciences, (18<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Company, 1990, se særlig del 8; Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture) kan oligosakkaridet presses til faste-doseringsenheter slik som piller, tabletter eller kan prosesseres til kapsler eller suppositorier. Ved hjelp av farma-

søytisk akseptable væsker kan oligosakkaridet tilsettes som en væskeblanding, for eksempel som et injeksjonspreparat i form av en løsning, suspensjon, emulsjon eller som en spray for eksempel en nesespray.

- 5 For bruk som et belegg, i henhold til foreliggende oppfinnelse, kan for eksempel farmasøytisk akseptable polymerer benyttes som en matriks for oligosakkaridet. Også belegg er inkludert, i hvilke oligosakkaridet er kjemisk (for eksempel kovalent) bundet til overflaten uten tap av sin aktivitet. Ethvert farmasøytisk akseptabelt belegg kan være egnet for dette formål, fremstilt etter konvensjonelle metoder
- 10 innen faget.

- For å lage faste doseringsenheter, foreslås det å benytte konvensjonelle additiver slik som fyllstoffer, koloranter, polymere bindemidler og lignende. Generelt kan ethvert farmasøytisk akseptabelt additiv som ikke interfererer med funksjonen til
- 15 de aktive forbindelsene, benyttes. Egnete bærere med hvilke oligosakkaridene ifølge oppfinnelsen kan administreres som faststoff blandinger inkluderer laktose, stivelse, cellulosederivater og lignende, eller blandinger derav benyttet i passende mengder. For parenteral administrering kan vandige suspensjoner, isotone saltvannsløsninger og sterile injiserbare løsninger benyttes, inneholdende farmasøytisk akseptable dispergeringsmidler og/eller fuktemidler slik som propylenglykol
- 20 eller butylenglykol.

Oppfinnelsen er ytterligere illustrert ved det etterfølgende eksempel.

## 25 **EKSEMPEL**

Pentasakkaridet Org 31540/SR 90107 A som en representativ forbindelse for anvendelse i henhold til oppfinnelsen har vært gjenstand for en klinisk pilotstudie i 12 pasienter som undergår kronisk periodisk hemodialyse.

30

Studien besto av 2 faser (blokk A og blokk B). I blokk A, ble 10 mg av Org 31540 / SR 90107 A administrert. Deretter ble i blokk B, 8, 6 og 4 mg av Org 31540 / SR 90107 A anvendt.

Medikasjonen ble gitt som en intravenøs bolus predialyse for 1 dialyse per uke. Effektiviteten ble overvåket ved bestemmelse av tydelighet av dialysatoren, buffer og boblekammer, hver time gjennom dialysen ved visuell undersøkelse og ved blodprøvetagning av spesifikke koagulasjons-, hematologiske- og biokjemiske  
5 parametere. Anti- Xa plasmaprøver for bestemmelse av farmakokinetikk ble tatt hver time under dialysen og 1 time etter dialyse og daglig i 3 dager etter dialysen. Sikkerhet ble vurdert ved evaluering av store - og mindre blødningskomplikasjoner i hver dialyse.

10 **Resultater:** Alle pasienter fullførte studien. Dialyse kunne utføres uten total koagulasjon i den ekstrakorporlige kretsen i alle pasienter for alle studiedialysene. Kun i en pasient gjorde et koagel i bufferkammeret dialysen umulig en halv time før avslutningen av den siste dialysen. Ingen mindre eller større blødninger ble registrert.

15 **Konklusjon:** Pentasakkaridet Org 31540 / SR 90107 A er en trygg (ingen økt hemoragisk risiko) og effektiv (ved flere doser) antikoagulant for å forhindre koagulering i den ekstrakorporlige blodkretsen i hemodialysepasienter.

20

## Patentkrav

1.     Anvendelse av et syntetisk oligosakkarid som er en selektiv inhibitor av faktor Xa virkende via antitrombin III, for fremstilling av et medikament for  
5     forhindring av blodkoagulasjon i en blodkrets utenfor kroppen av en dialysepasi-  
ent, hvor oligosakkaridet er valgt fra pentasakkaridene metyl O-(2-deoksy-2-  
sulfoamino-6-O-sulfo- $\alpha$ -D-glukopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-( $\beta$ -D-glukopyranosyl uronsy-  
re)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(2-deoksy-2-sulfoamino-3,6-di-O-sulfo- $\alpha$ -D glukopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-  
(2-O-sulfo- $\alpha$ -L-idopyranosyl uronsyre)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-deoksy-2-sulfoamino-6-O-sulfo- $\alpha$ -  
10     D-glukopyranosid, metyl O-(3,4-di-O-metyl-2,6-di-O-sulfo- $\alpha$ -D-glukopyranosyl)-  
(1 $\rightarrow$ 4)-O-(3-O-metyl-2-O-sulfo- $\beta$ -D-glukopyranosyluronsyre)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-2,3,6-tri-O-  
sulfo- $\alpha$ -D-glukopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(3-O-metyl-2-O-sulfo- $\alpha$ -L-  
idopyranosyluronsyre)-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tri-O-sulfo- $\alpha$ -D-glukopyranosid og  
metyl O-(2,3,4-tri-O-metyl-6-O-sulfo- $\alpha$ -D-glukopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(2,3-di-O-  
15     metyl- $\beta$ -D-glukopyranosyluronsyre)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(2,3,6-tri-O-sulfo- $\alpha$ -D-  
glukopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(2,3-di-O-metyl- $\alpha$ -L-idopyranosyluronsyre)-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-  
tri-O-sulfo- $\alpha$ -D-glukopyranosid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og an-  
vendes i en dose på 0,30-30 mg for administrering til pasienten per dialyse.
- 20     2.     Anvendelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t oligosakkaridet  
er pentasakkaridet metyl O-(2-deoksy-2-sulfoamino-6-O-sulfo- $\alpha$ -D-  
glukopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-( $\beta$ -D-glukopyranosyl uronsyre)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(2-deoksy-2-  
sulfoamino-3,6-di-O-sulfo- $\alpha$ -D glukopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(2-O-sulfo- $\alpha$ -L-  
idopyranosyl uronsyre)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-deoksy-2-sulfoamino-6-O-sulfo- $\alpha$ -D-  
25     glukopyranosid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
3.     Anvendelse ifølge krav 2, hvor pentasakkaridet er i form av sitt deka-  
natriumsalt.
- 30     4.     Anvendelse ifølge ethvert av kravene 1-3, hvor blodkretsen utenfor kroppen  
er i hemodialysepasienter.

5.       Anvendelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor medikamentet er egnet for intravenøs administrasjon.
6.       Anvendelse i henhold til ethvert av kravene 1-5, hvor medikamentet er en  
5   enhetsdoseringsform.
7.       Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor medikamentet er et pentasakkarid metyl O-(2-deoksy-2-sulfoamino-6-O-sulfo- $\alpha$ -D-glukopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-( $\beta$ -D-glukopyranosyluronsyre)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(2-deoksy-2-sulfoamino-3,6-di-O-sulfo- $\alpha$ -D-glukopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(2-O-sulfo- $\alpha$ -L-idopyranosyluronsyre)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-deoksy-2-sulfoamino-6-O-sulfo- $\alpha$ -D-glukopyranosid, eller et farmasøytisk salt derav og anvendes i en dose på 4 mg per dialyse.
- 10   8.       Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor medikamentet er pentasakkaridet metyl O-(2-deoksy-2-sulfonamino-6-O-sulfo- $\alpha$ -D-glukopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-( $\beta$ -D-glukopyranosyluronsyre)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(2-deoksy-2-sulfoamino-3,6-di-O-sulfo- $\alpha$ -D-glukopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(2-O-sulfo- $\alpha$ -L-idopyranosyluronsyre)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-deoksy-2-sulfoamino-6-O-sulfo- $\alpha$ -D-glukopyranosid eller et farmasøytisk salt derav, og anvendes i en dose på 6 mg  
15   per dialyse.
- 20   9.       Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor medikamentet er pentasakkaridet metyl O-(2-deoksy-2-sulfoamino-6-O-sulfo- $\alpha$ -D-glukopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-( $\beta$ -D-glukopyranosyluronsyre)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(2-deoksy-2-sulfoamino-3,6-di-O-sulfo- $\alpha$ -D-glukopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(2-O-sulfo- $\alpha$ -L-idopyranosyluronsyre)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-deoksy-2-sulfoamino-6-O-sulfo- $\alpha$ -D-glukopyranosid, eller et farmasøytisk salt derav og anvendes i en dose på 8 mg  
25   per dialyse.
- 30   10.       Anvendelse ifølge ethvert av kravene 1-6, hvor medikamentet er pentasakkaridet metyl O-(2-deoksy-2-sulfoamino-6-O-sulfo- $\alpha$ -D-glukopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-( $\beta$ -D-glukopyranosyluronsyre)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(2-deoksy-2-sulfoamino-3,6-di-O-sulfo- $\alpha$ -

D-glukopyranosyl)-(1→4)-O-(2-O-sulfo- $\alpha$ -L-idopyranosyluronsyre)-(1→4)-2-deoksy-2-sulfoamino-6-O-sulfo- $\alpha$ -D-glukopyranosid, eller et farmsøytisk salt derav, og anvendes i en dose på 10 mg per dialyse.