

2536/96

34.973

76542

KÖZZÉTÉTEL
PELDANY

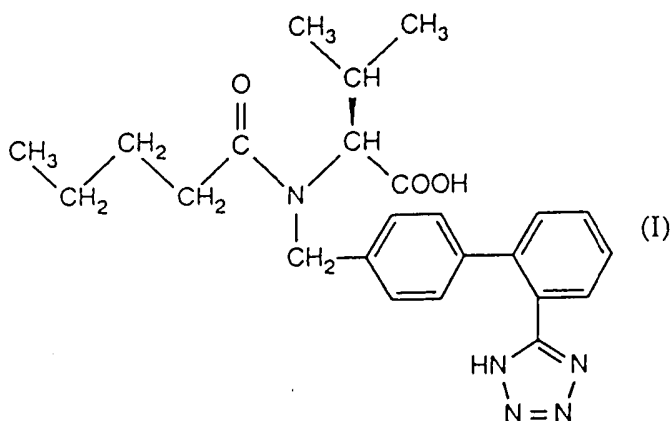
SZOLGÁLÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY ELŐÁLLÍTÁSA RA

62.842/ZE

DIABETIKUS NEFROPÁTIA KEZELÉSÉRE VALSARTANINAT ALKALMAZÁSA

KIVONAT

A találmány tárgya ^{az} ~~egy~~ (I) általános képletű vegyületnek



vagy gyógyászatiilag elfogadható sójának alkalmazása a ^{diabetikus} ~~nephropat~~
~~nephropátia~~
~~thia diabetica~~ kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállít-
tására.

Jellemező képlet (I) [a kivonatban]

Gál Melinda

2536/SC

34 950

62.842/ZE

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 115.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

KÖZZÉTÉTELI PELDANY

A

RE SZOLGÁLÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTÉSENY
ELŐÁLLÍTÁSÁRA

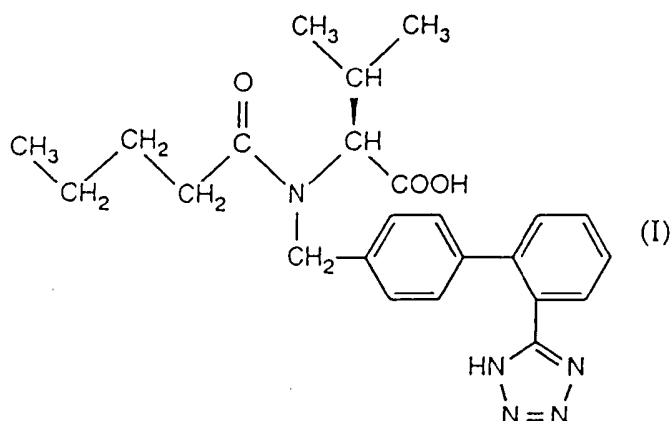
DIABETIKUS NEFROPÁTIA KEZELÉSE VALSARTANINAK ALKALMAZÁSA

Olyan pacienseknél, akik hosszabb idő óta például Diabetes mellitusban szenvednek, sok esetben tapasztalták a vese vaszkuláris (érrendszeri) rendellenességeit. Az észlelt tünetek egyike a nephropathia diabetica (a cukorbetegség következtében fellépő vesebetegség), amit diabeteses glomerulosclerosisnak is neveznek. A hajszálér-gomolyagok csomós megvastagodásai szűkületet okoznak az érüregekben, a hajszálerek falain fibrinszerű lerakódásokat és mikroaneurizmákat (az ér körülírt tágulata) hoznak létre. Ezek a kóros tünetek klinikailag súlyos proteinúria (fehérjevesztés) és magas vérnyomás alakjában jelentkeznek. Ha a nephropathia diabetica-t nem kezelik megfelelően, akkor a vesefunkció a végső stádiumig romlik, ami már dialízist igényel.

Ezért nagy figyelmet szentelnek olyan hatóanyagok kutatásának, amelyek megelőző hatást fejtenek ki, és így képesek megfelelő módon feltartóztatni a nephropathia diabetica előrehaladását, vagy a tüneteket enyhítik.

A WO 92/10182 számon 1992. 06. 25-én közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés angiotensin II antagonistáknak nephropathia diabetica kezelésére való alkalmazását ismerteti. Ezen bejelentés szerint a nephropathia diabetica kezelésére előnyösen alkalmazhatók nitrogéntartalmú hetergyűrűs vegyületek, még előnyösebben imidazol-származékok valamint peptid angiotensin II antagonisták.

Kiterjedt farmakológiai vizsgálatok bizonyították, hogy az (I) általános képletű angiotensin II antagonist



és gyógyászatilag elfogadható sói meglepő mértékben alkalmasak a nephropathia diabetica terápiás kezelésére. Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik a megelőzésben is felhasználhatók. Ezek a tulajdonságok különösen akkor jelentkeznek, ha a hatóanyagot szisztémásan adjuk be.

Az (I) általános képletű vegyület előnyösen gyógyászatilag elfogadható sói alakjában van jelen. Minthogy például az (I)

általános képletű vegyületben legalább egy bázisos centrum van, ez a vegyület savaddíciós sókat képez. Ilyen sók képződnek például erős szervetlen savakkal, például ásványi savakkal – mint kénsav, valamilyen foszforsav vagy egy hidrogén-halogenid –, erős szerves karbonsavakkal, így szubsztituálatlan vagy például halogénatommal szubsztituált 1-4 szénatomos alkánkarbonsavakkal – mint ecetsav –, telített vagy telítetlen dikarbonsavakkal – mint oxálsav, malonsav, borostyánkősav, maleinsav, fumársav, ftálsav vagy tereftálsav –, hidroxikarbonsavakkal – mint aszkorbinsav, glikolsav, tejsav, almasav, borkősav vagy citromsav –, aminosavakkal – mint aszparaginsav vagy glutaminsav –, benzooesavval, szerves szulfonsavakkal, így szubsztituálatlan vagy például halogénatommal szubsztituált 1-4 szénatomos alkán- vagy aril szulfonsavakkal – mint metán- vagy p-toluolszulfonsav. Bázisokkal képzett alkalmas sók például a fémsók, így az alkálifémekkel vagy alkáliföldfémekkel – mint nátrium, kálium vagy magnézium – képzett sók, továbbá az ammóniával vagy egy szerves aminnal – mint morfolin, tiomorfolin, piperidin, pirrolidin –, egy kis szénatomszámú mono-, di- vagy trialkil-aminnal – mint etil-, terc-butil-, dietil-, diizopropil-, trietil-, tributil- vagy dimetil-propil-amin – vagy egy hidroxikarbonsav (kis szénatomszámú mono-, di- vagy trialkil)-aminnal, például mono-, di- vagy trietanol-aminnal képzett sók. Megfelelő belső sók is képződhetnek.

A 443983 számon 1991. 08. 28-án közzétett európai szabadalmi bejelentés 16. Példájában az (S)-N-(1-karboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil]-aminként specifikált (I) általános képletű vegyületet – amely nem csak szerkezetileg különbözik a WO 92/10182 számon közzétett

nemzetközi szabadalmi bejelentésben szereplő vegyületektől – és sóit írják le, és ezeket angiotensin II antagonistákként jellemzik. Ebben a bejelentésben a vegyület angiotensin II antagonistá tulajdonságait is ismertetik.

Továbbá az (I) általános képletű vegyületeket és sóikat kitűnő tolerálhatóság és meglepően erős hatás jellemzi.

Az, hogy az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati lag elfogadható sóik felhasználhatók a nephropathia diabetica kzelésére, bemutatható például a következő, az ezen szakterületen jártasak előtt ismert állatmodellen.

Például az angiotensin II blokkolásával az érgomoly-elváltozásokra gyakorolt rövid és hosszú távú hatások meghatározhatók az után, hogy a vizsgált vegyületet hiperglikémiás (emelkedett vércukorszintű) diabeteszes patkányoknak adjuk be. A módszer az alábbi szakirodalmi helyen: [J. Am. Nephrol. 4: 40-49 (1993)] leírttal azonos. Terápiás hatás van jelen, ha például az ilyen diabeteszes patkányoknál a glomeruláris (gomolyagos) filtráció (GFR) növekedése megszűnik, továbbá proteinúria és glomerulosclerosis nem lép fel. Az angiotensin II blokkolókal végzett kezelés hosszú távú hatását normális vérnyomású patkányokkal határozhatjuk meg, amelyeknél 45 mg/kg streptozotocin intravénás beinjektálásával diabeteszt idéztünk elő.

A glomeruláris filtráció mértékét és a plazma-áramlást a vesében a ³H-inulin vagy ¹³¹I-hippurát clearance-ként (a vese kiválasztóképessége egy anyagra nézve) mérhetjük. Az angiotensin II-t blokkoló (I) általános képletű vegyületnek az érrendszeri hipertrófiával (túltengés) – ami a diabetesznek egy másodlagos tünete – szemben kifejtett antitróf hatását úgy határozhatjuk

meg, hogy az alábbi szakirodalmi helyen: [Diabetes 39, 1575-1579 (1990)] leírt módon mérjük a belfodor vaszkuláris tömegét és glomeruláris térfogatát.

Hasonlóan előnyös hatásokat érhetünk el a hiperlipidémiával összefüggő glomerulosclerosis kezelésében.

A profilaxisban az (I) általános képletű vegyületet és gyógyászatilag elfogadható sóit a találmány szerinti módon felhasználhatjuk a nephropathia diabetica esetén fellépő kóros tünetek – például a vese érrendszerében jelentkező sérülések, nyomásnövekedés a glomeruláris hajszálerekben – megelőzésére, ezért védelmet nyújt a vese glomeruláris, hemodinamikus (véráramlási) és szerkezeti rendellenességeivel szemben, és így módon stabilizálja a vesefunkciókat. Továbbá a találmány szerinti módon felhasznált (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik segítségével a nephropathia diabetica kóros tüneteinek – mint proteinúria, glomerulosclerosis, glomeruláris hipertrófia és a megnövekedett glomeruláris kapillárisnyomás – kifejlődése lassítható, csökkenthető vagy visszafordítható. Így a rendellenes glomeruláris és haemodinamikus hatások korrigálhatók és normalizálhatók.

A találmány további tárgya (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik felhasználása a nephropathia diabetica kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány további tárgyát képezi egy eljárás a nephropathia diabetica kezelésére, amely abból áll, hogy az ilyen kezelésre rászoruló pacienseknek egy (I) általános képletű vegyületből vagy gyógyászatilag elfogadható sójából terápiásan hatásos menny-

nyiséget adunk be.

Ugyancsak a találmány tárgyát képezik a nephropathia diabetica kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények, amelyek egy (I) általános képletű vegyületből vagy gyógyászatilag elfogadható sójából terápiásan hatásos mennyiséget és egy gyógyászatilag elfogadható, szisztémiás beadásra speciálisan alkalmas segédanyagot tartalmaznak.

A találmány oltalmi körébe tartoznak továbbá a megfelelő, szisztémiásan beadható gyógyszerkészítmények, amelyek hatóanyagként egy (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazzák.

Terápiásan hatásos az a mennyiség, amely a nephropathia diabetica előrehaladását megállítja vagy lassítja, vagy a betegséget teljesen meggyógyítja vagy prventív módon hat. Az adott területen jártas szakember ezt a mennyiséget könnyen meghatározza.

Ezeket a gyógyszerkészítményeket, amelyek a hatóanyagot egymagában vagy a hagyományos gyógyászati segédanyagokkal együtt tartalmazzák, enterálisan – például szájon vagy végbélen át – vagy parenterálisan adjuk be a melegvérű állatoknak. A gyógyszerkészítmények például körülbelül 0,1 - 100 %, előnyösen körülbelül 1 - körülbelül 60 % hatóanyagot tartalmaznak. Az enterális, parenterális valamint okuláris beadásra szolgáló gyógyszerkészítmények lehetnek például egységdózisformában, így drazsék, tabletták, kapszulák, végbélkúpok vagy ampullák alakjában. A készítményeket kézenfekvő módon, például a hagyományos keverési, granulálási, konfekcionálási, oldási vagy liofilizálási eljárásokkal állítjuk elő. Tehát egy orális beadásra szánt

gyógyszerkészítményt úgy állíthatunk elő, hogy a hatóanyagot szilárd hordozóanyagokkal összekeverjük, a kapott keveréket adott esetben granuláljuk, majd a keveréket vagy granulátumot – kívánt vagy szükséges esetben megfelelő segédanyagok hozzáadása után – tablettákká vagy drazsémagokká feldolgozzuk.

Hordozóanyagként alkalmazhatunk töltőanyagokat, például cukrokat – mint laktóz, szacharóz, mannit vagy szorbit – cellulóz-készítményeket és/vagy kalcium-foszfátokat vagy kalcium-hidrogén-foszfátokat; kötőanyagokat, például kukorica-, búza-, rizs- vagy burgonyakeményítő felhasználásával készített keményítő-pasztákat, zselatint, tragakant-gumit, metil-cellulózt és/vagy poli(vinil-pirrolidon)-t, továbbá kívánt esetben dezintegráló (a tablettá szétválasztását elősegítő) szereket, amilyenek például a fent említett keményítők, karboxi-metil-keményítő, térhálósított poli(vinil-pirrolidon), agar, alginát és sói, például nátrium-alginát. A segédanyagok lehetnek a folyékonyságot beállító szerek valamint lubrikánsok (síkosító szerek), például szilícium-dioxid, talkum, sztearinsav és sói – például magnézium- vagy kalcium-sztearát – és/vagy polietilén-glikol. A drazsémagokat alkalmas, adott esetben enterális (bélből felszívódó) bevonattal látjuk el, ehhez használhatunk többek között tömény cukor-oldatokat – amelyek arabmézgát is tartalmazhatnak –, talkumot, poli(vinil-pirrolidon)-t, polietilén-glikolt, és/vagy titán-dioxidot, vagy alkalmas szerves oldószerrel vagy oldószer-eleggyel készített bevonó oldatokat, vagy enterális bevonat készítéséhez alkalmas cellulóz-készítmények – például acetil-cellulóz-ftalát vagy hidroxipropil-metil-cellulóz-ftalát – oldatait. A tabletták vagy drazsék bevonatához színezéke-

ket vagy festékeket is adhatunk, például azonosítás céljára vagy a hatóanyag különböző dózisainak jelölésére.

Az orális beadásra szánt gyógyszerkészítmények lehetnek továbbá zselatinból készült, szárazon töltött kapszulák vagy zselatinból és egy lágyítóból – mint glicerín vagy szorbit – készült lágy, lezárt kapszulák. A szárazon töltött kapszulák a hatóanyagot tartalmazhatják granulátum alakjában, például töltőanyagokkal – mint laktóz –, kötőanyagokkal – mint keményítők –, csúsztatószerekkel – mint talkum vagy magnézium-sztearát – és kívánt esetben stabilizátorokkal keverve. A lágy kapszulákban a hatóanyag előnyösen alkalmas folyadékokban, például zsírolajokban, paraffinolajban vagy folyékony polietilénglikolban oldva vagy szuszpendálva van jelen, és stabilizátort is adhatunk hozzá.

Rektálisan beadható gyógyszerkészítmények például a végbélkúpok, amelyek a hatóanyag és egy kúpalap keverékéből állnak. Kúpalapként használhatók például természetes vagy szintetikus trigliceridek, paraffin szénhidrogének, polietilénglikolok vagy nagy szénatomszámú alkanolok. használhatók zselatin végbélkúpok is, amelyek a hatóanyag és egy kúpbasis keverékéből állnak. Kúpbasisként használhatók például folyékony trigliceridek, polietilénglikolok vagy paraffin szénhidrogének.

Parenterális beadásra alkalmasak a hatóanyag valamilyen vízzoldható alakjának, például egy vízzoldható sójának vizes oldatai vagy a hatóanyag szuszpenziói például az olajos injekciószuszpenziók – amelyekben alkalmas lipofil oldószereket vagy hordozóanyagokat, például zsírolajokat, így szezámolajat, vagy szintetikus zsírsav-észtereket, így etil-oleátot, vagy triglice-

rideket alkalmazunk -, továbbá vizes injekciók vagy szuszpenziók, amelyek viszkozitásnövelő anyagokat, például nátrium-karboxi-metil-cellulózt, szorbitot és/vagy dextránt, és adott esetben stabilizátorokat is tartalmaznak.

A hatóanyag dózisa különböző tényezőktől, például az alkalmazott beadási módtól, a melegvérű állat fajától, életkorától és/vagy egyedi kondíciójától függően változhat. Normális esetekben egy körülbelül 75 kg tömegű paciensenél orális beadás esetén körülbelül 10 mg és körülbelül 250 mg közötti napi dózist alkalmazunk

A találmány további tárgyát képezi egy eljárás a nephropathia diabetica kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására, amely készítmények az (I) általános képletű vegyületet vagy egy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazzák.

Az alábbi példa a találmány részletesebb ismertetésére szolgál, annak oltalmi körét nem korlátozza.

1. Példa (készítmény)

Egy kemény zselatinkapszula, amely hatóanyagként például (S)-N-(1-karboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil]-amint tartalmaz, az alábbi összetétellel formulálható:

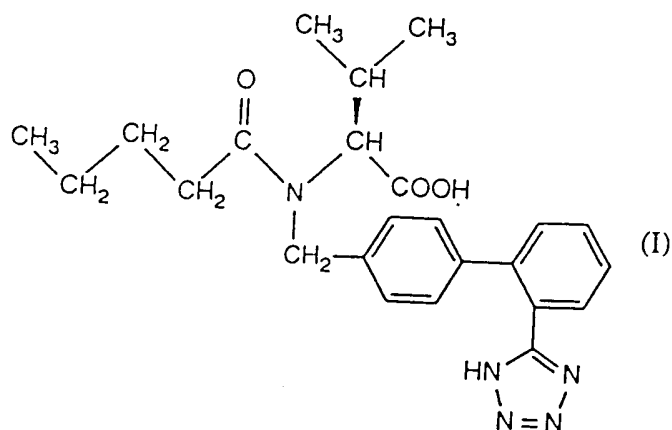
(1) hatóanyag	80,0 mg
(2) mikrokristályos cellulóz	110,0 mg
(3) polyvidone K30	45,2 mg
(4) nátrium-lauril-szulfát	1,2 mg
(5) crospovidon	26,0 mg

(6) magnézium-sztearát 2,6 mg

Az (1) és (2) komponenst a (3) és (4) komponens vizes oldatával granuláljuk. A száraz granulátumhoz hozzáadjuk az (5) és (6) komponenst, és az így kapott készítményt 1-es méretű kemény zselatinkapszulákba töltjük.

S Z A B A D A L M I I G É N Y P O N T O K

1. Egy (I) általános képletű vegyület

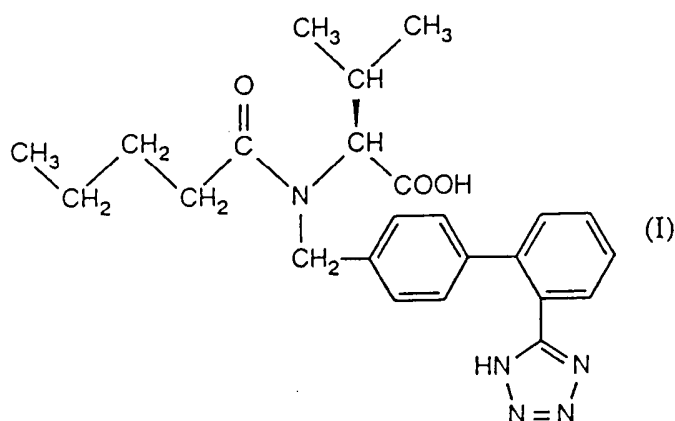


vagy gyógyászatilag elfogadható sójának alkalmazása a nephropathia diabetica kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

2. Eljárás nephropathia diabetica kezelésére, azzal jellemezve, hogy az ilyen kezelésére rászoruló pacienseknek egy (I) általános képletű vegyületből

vagy gyógyászati lag elfogadható sójából terápiásan hatásos mennyiséget adunk be.

3. A nephropathia diabetica kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy egy (I) általános képletű vegyületből



vagy gyógyászati lag elfogadható sójából terápiásan hatásos mennyiséget és egy gyógyászati lag elfogadható segédanyagot tartalmaz.

4. Egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászati lag elfogadható sójának alkalmazása a glomeruláris, hemodinamikus és szerkezeti veserendellenességek, továbbá proteinúria, glomerulosclerosis, glomeruláris hipertrófia és megnövekedett glomeruláris kapillárisnyomás terápiás és profilaktikus kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

5. Egy 2. igénypont szerinti eljárás glomeruláris, hemodi-

namikus és szerkezeti veserendellenességek, továbbá proteinúria, glomerulosclerosis, glomeruláris hipertrófia és megnövekedett kapillárisnyomás terápiás és profilaktikus kezelésére.

6. Egy 3. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény glomeruláris, hemodinamikus és szerkezeti veserendellenességek, továbbá proteinúria, glomerulosclerosis, glomeruláris hipertrófia és megnövekedett kapillárisnyomás terápiás és profilaktikus kezelésére.

A meghatalmazott:



Kovács Zsuzsanna
szociális ügyvéd
az E.É.Á.Á. 2. sz. Vármegyei
Szociális Hivatalában
H-1062 Budapest, Arad utca 113,
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

Rajrok a leírásban

Jai Melinda