



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **315496**

(13) B1

(51) Int Cl⁷

A 61 K 31/34

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19964497	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1996.02.27, PCT/JP96/00443
(22) Inng. dag	1996.10.23	(85) Videreføringsdag	1996.10.23
(24) Løpedag	1996.02.27	(30) Prioritet	1995.02.27, JP, 38169/95
(41) Alm. tilgj.	1996.10.23		
(45) Meddelt dato	2003.09.15		

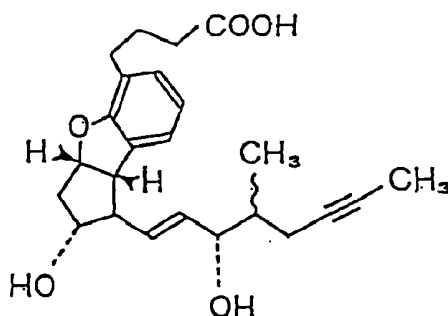
(71) Patenthaver	Toray Industries Inc, 2-1, Nihonbashi- Muromachi, 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8666, JP
(72) Oppfinner	Reiji Kasukawa, Fukushima-shi, Fukushima 960, JP Masayuki Miyata, Fukushima-shi, Fukushima 590, JP Yuji Ueno, Hamamatsu-shi, Shizuoka 430, JP Hiroshi Koike, Mishima-shi, Shizuoka 411, JP Hajimu Kurumatani, Kamakura-shi, Kanagawa 248, JP Shintaro Nishio, Ebina-shi, Kanagawa 243-04, JP
(74) Fullmektig	Zacco Norway AS, 0106 Oslo

(54) Benevnelse **Anvendelse av beraprost for fremstilling av et medikament for behandling av cor pulmonale**

(56) Anførte publikasjoner US 5153222

(57) Sammendrag

Foreliggende oppfinnelse angår et middel for behandling av cor pulmonale og som inneholder som en aktiv ingrediens et prostaglandin I₂ derivat representert ved følgende formel, eller et farmakologisk akseptabelt salt derav. Midlet utviser ypperlige effekter i oral eller parenteral administrering.



Foreliggende oppfinnelse angår anvendelse av beraprost eller et salt derav for fremstilling av et medikament for behandling av cor pulmonale. Beraprost er et prostaglandin I₂ derivat.

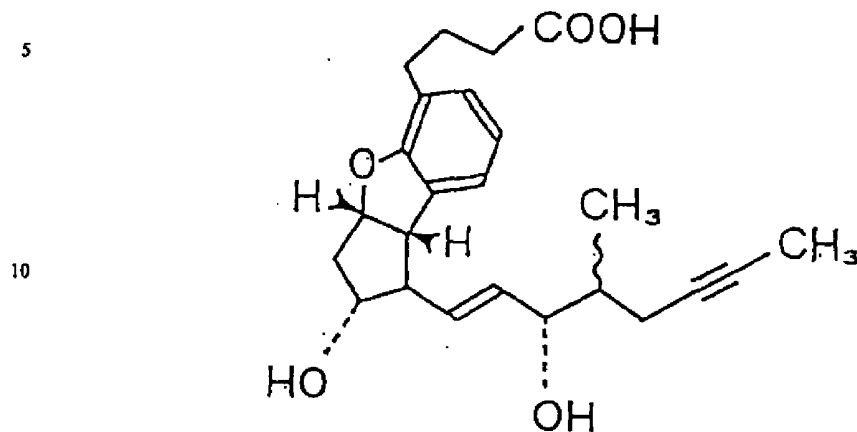
- 5 Cor pulmonale utvikler en sykdomstilstand hvori en økning i pulmonær vaskulær resistens på grunn av en organisk eller funksjonell abnormalitet i lungene forårsaker overbelastning på høyre ventrikulære trykk, og resulterer i høyre ventrikulær hypertrofi og videre høyre ventrikulær insuffisiens. Cor pulmonale er forårsaket av forskjellige sykdommer, den kritiske mekanismen for ventrikulær hypertrofi er ikke klargjort, og
- 10 ingen helbredende metoder er etablert. Selv om cor pulmonale blir behandlet ved behandling (inkludert oksygenterapi) av en kausal sykdom eller anvendelse av et diuretisk og kardiotont middel, er en effektiv helbredende metode ennå ikke blitt etablert.
- 15 På den annen side har prostaglandin I₂ (PGI₂, prostacyklin) som er kjent som en substans som har sterk virkning på hemming av blodplateaggregering og dilatering av perifere kar (referanse til "Nature" vol. 268, s. 688, 1976) en ustabil eksoenol struktur, og således er PGI₂ meget ustabil i en nøytral vandig oppløsning og blir omdannet til 6-okso PGF₁ α som hovedsakelig ikke har noen fysiologisk aktivitet. Denne ustabiliteten
- 20 ved PGI₂ innebærer et viktig problem ved utnyttelse av denne forbindelsen som en medisin. PGI₂ er også ustabil in vivo og har den feil at dens fysiologiske virkning ikke vedvarer. Japansk gransket patentpublikasjon nr. 1-53672 beskriver forbindelser hvori feilen ved PGI₂ i betydelig grad forbedres, PGI₂ derivater som har et skjelett hvori strukturen av eksoenoleterdelen, dvs. den karakteristiske strukturen av PGI₂, blir
- 25 omdannet til en inter-m-fenylentype. Denne publikasjonen antyder imidlertid ingen helbredende effekter av de derivatene på cor pulmonale, og det har ikke ennå vært kjent at PGI₂ derivatene har de helbredende effektene på cor pulmonale.

Som et resultat av omfattende forskning på utvikling av et middel for behandling av cor pulmonale som har ypperlig effekt og er gjennomførlig, har foreliggende oppfinnere

30 funnet at forbindelsene anvendt i foreliggende oppfinnelse har betydelig effekt på lindring av tilstanden ved cor pulmonale, og foreliggende oppfinnelse er resultat av dette.

35 Foreliggende oppfinnelse har følgende konstruksjon. Foreliggende oppfinnelse skaffer til veie anvendelse av beraprost eller et farmakologisk akseptabelt salt derav for fremstilling av et medikament.

Beraprost har følgende struktur



Oppfinnerne har allerede funnet prostaglandin I₂ derivater som er effektive som et antiulcermiddel, et anti-trombogent middel, et antihypertensivt middel og et antiastmatisk middel (japansk gransket patentpublikasjon nr. 1-53672).

Denne publikasjonen antyder imidlertid ikke at disse derivatene har herdende effekt på cor pulmonale, og det er ikke kjent at prostaglandin I₂ derivater har effekt på lindring av tilstanden i forbindelse med cor pulmonale. Foreliggende oppfinnere er således de første som fant effektiviteten ved derivatene som et middel for behandling av cor pulmonale.

Beraprost kan bli fremstilt ved for eksempel metoden som er beskrevet i japansk gransket patentpublikasjon nr. 1-53672.

Oral eller parenteral administrering av beraprost innebærer betydelig helbredende effekt på cor pulmonale.

Cor pulmonale utvikler en hjerteforstyrrelse som sekundært forårsakes av forskjellige pulmonære sykdommer og pulmonære vaskulære sykdommer i patofysiologisk tilstand hvori hypoksemi (sameksisterende med hyperkapnemi) resulterende fra pulmonær insuffisiens fortsetter, og forårsaker dermed overbelastning i høyre ventrikulær trykk (en økning i arbeidsbelastning i høyre ventrikel). Når denne tilstand fortsetter, øker høyre ventrikulære hypertrofi og høyre ventrikulære feil. Cor pulmonale klassifiseres i akutt,

subakutt og kronisk cor pulmonale. Selv om beraprost og saltene derav i foreliggende oppfinnelse er effektive mot akutt, subakutt og kronisk cor pulmonale, er forbindelsene spesielt effektive mot kronisk cor pulmonale.

- 5 En typisk årsaksykdom av akutt cor pulmonale er pulmonær emboli som forårsaker betydelig utvidelse av høyre ventrikkel uten høyre ventrikulær hypertrofi, og resulterer i feil i høyre ventrikkel. Selv om årsaker av subakutt cor pulmonale innbefatter multiple og gjentatte mindre pulmonær emboli, spredning av cancer til lungene og sammenpressing av den pulmonære hovedarterien på grunn av en tumor, etc., er
- 10 tilstanden tilsvarende akutt cor pulmonale. Kronisk cor pulmonale er ofte forårsaket av en kronisk obstruktiv lungesykdom.

- Eksempler på klausale sykdommer av cor pulmonale innbefatter pulmonær emboli, spredning av cancer til lungene, pulmonær tuberkolose, sammenpressing av den
- 15 pulmonære hovedarterien på grunn av en tumor, pulmonær infarkt, sykdommer som forårsaker primærforstyrrelse i passering av luft gjennom lungene og de pulmonære alveolene (for eksempel kronisk bronkitt, bronkial astma, pulmonær emfysem, pulmonær fibrose, pulmonær granulomatose og humektation, pulmonær avskjæring, kongenital pulmonær cyste og høy hypoksi), sykdommer som forårsaker primære
- 20 forstyrrelser av toraksbevegelse (for eksempel kyphosis og andre toraksdeformiteter, pleural fibrose, kronisk nervemuskulær atrofi, fedme ledsaget av alveolar hypoventilasjon og kataplektisk alveolar hypoventilasjon), sykdommer som forårsaker primærforstyrrelser i pulmonære kar (for eksempel primærforstyrrelser i arteriell paries, trombotiske sykdommer, emboli, mediastinal tumor, aneurisme og sammenpressing av
- 25 den pulmonære hovedarterien og vener på grunn av granulomatose eller fibrose).

Medikamenter eller salt derav for behandling av cor pulmonale i foreliggende oppfinnelse kan ikke bare anvendes for behandling av cor pulmonale, men også for å hindre cor pulmonale.

30

Beraprost eller et salt derav administreres til en voksen en til tre ganger pr. dag i en dosering på 0,01 til 100 mg/person.

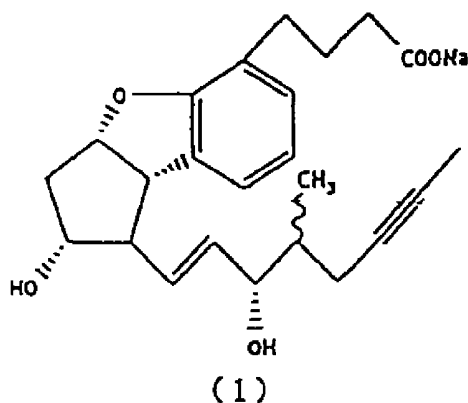
- Medikamentet for behandling av cor pulmonale i foreliggende oppfinnelse kan omfatte
- 35 minst en av forbindelsene beraprost eller salter derav, og kan ytterligere inneholder additivene under slik at midlet i en faststofftilstand kan bli oralt administrert.

Eksempler på slike additiver innbefatter eksipienter slik som stivelse, laktose, sukrose, druesukker, mannitol, kalsiumkarbonat, kalsiumsulfat og lignende; bindemidler slik som stivelse, dekstrin, gummi arabikum, tragant, metylcellulose, gelatin, polyvinylpyrrolidon, polyvinylalkoholer og lignende; disintegreringsmidler slik som stivelse, polyvinylpyrrolidon, krystallinsk cellulose og lignende; smøremidler slik som magnesiumstearat, talkum og lignende; fargestoffer; aromaer og lignende.

Beraprost og saltene derav som anvendes i foreliggende oppfinnelse kan bli anvendt i forskjellige konvensjonelle doseringsformer slik som tabletter, sukkerbelagte tabletter, pulvere, granuler, trokéer, kapsler, piller, siruper og lignende. Medikamentene kan administreres parenteralt i form av en sterilisert oppløsning, og andre oppløsninger slik som natriumklorid eller glukose i en mengde som er tilstrekkelig til å fremstille en isoton oppløsning kan også bli anvendt. Siden midlet for behandling av cor pulmonale i foreliggende oppfinnelse har den stabile kjemiske strukturen, er det ingen vanskeligheter under fremstillingen og den kan bli administrert i de forannevnte doseringsformene for oral administrering og tallrike andre doseringsformer slik som en injeksjon, et suppositorium, etc.

EKSEMPEL

Selv om eksemplet vil bli beskrevet med referanse til følgende forbindelse 1 beraprostnatrium (referert til som "BPS" heretter) som et eksempel på beraprost eller et farmakologisk akseptabelt salt som har effekt på behandling av cor pulmonale, er oppfinnelsen ikke begrenset til denne.



EKSEMPEL 1

Modelltest av monokrotalin-indusert sykdom:

- 5 Monokrotalin ble subkutan administrert til 7 uker gamle SD hannlige rotter, og 7 dager etter administrering ble forbindelse 1 deretter kontinuerlig administrert oralt til rottene i 14 dager for å undersøke effekt av behandling av cor pulmonale. Forbindelse 1 ble anvendt som en testforbindelse. Etter fullføring av testen ble rottene tatt livet av, og vektforholdet mellom høyre ventrikkel i hjertet {vekt av høyre ventrikkel/(vekt av
- 10 venstre ventrikkel + vekt av septum) x 100(%)} ble bestemt.

BPS' virkning på vektforhold (%) av høyre ventrikkel/[venstre ventrikkel + septum] av monokrotalin-administrerte rotter

15

	Gjennomsnitt ± S.E.M.
Normal	26,8 ± 1,1 **
Kontroll	50,0 ± 2,9
20 BPS 0,01 mg/kg	42,9 ± 2,7
BPS 0,03 mg/kg	36,1 ± 2,6 **
BPS 0,1 mg/kg	38,9 ± 3,3 *

Statistisk signifikant forskjell: *; p<0,05, **; p<0,01 vs. kontroll

25

Det ble bekreftet at forbindelse 1 i betydelig grad undertrykker en økning i vektforhold av høyre ventrikkel indusert av monokrotalin, og har således effekt på behandling av cor pulmonale.

30 EKSEMPEL 2

Modelltest av Interleukin-6-indusert sykdom:

- Interleukin 6 ble administrert subkutan til 7 uker gamle SD hannlige rotter i 6 dager, og
- 35 2 dager etter administrering ble forbindelse 1 deretter kontinuerlig oralt administrert til rottene i 5 dager for å undersøke effekt av herding av cor pulmonale. Forbindelse 1 ble anvendt som en testforbindelse. Etter fullføring av testen ble rottene tatt livet av, og

vektforholdet av høyre ventrikkel av hjertet {vekt av høyre ventrikkel/(vekt av venstre ventrikkel + vekt av septum) x 100 (%)} ble bestemt.

- 5 BPS' virkning på vektforhold (%) av høyre ventrikkel/[venstre ventrikkel + septum] av IL-6-administrerte rotter

	Gjennomsnitt ± S.E.M.
10 Normal	26,1 ± 0,9 **
Kontroll	32,2 ± 0,7
BPS 0,01 mg/kg	30,1 ± 1,0
BPS 0,1 mg/kg	29,6 ± 1,0 *

- 15 Statistisk signifikant forskjell: *; p<0,05, **; p<0,01 vs. kontroll

Det ble bekreftet at forbindelse 1 i betydelig grad undertrykker en økning i vektforhold av høyre ventrikkel induisert av interleukin 6, og har således effekt på behandling av cor pulmonale.

20

EKSEMPEL 3

Pulmonær emboli modelltest

- 25 Kollagen (5 µg/hode) og epinefrin (0,6 µg/hode) ble samtidig injisert i kaudalvenen til 7 uker gamle ddY hannlige mus (27-30 g) fått fra Nippon S.L.C. Co., Ltd. for å forårsake pulmonær emboli. En uke etter etter pulmonær emboli var induert, ble det bestemt våtvekt/tørrvektforhold av lunger og vektforhold av høyre ventrikkel {vekt av høyre ventrikkel/(vekt av venstre ventrikkel + vekt av septum) x 100 (%)}. Forbindelse 1
- 30 (0,01 mg/kg, 0,03 mg/kg, 0,1 mg/kg) ble administrert oralt hver dag i 7 dager fra den dagen etter indusering av pulmonær emboli.

BPS' virkning på våtvekt/tørrvektforhold av lunger og vektforhold av høyre ventrikkel av pulmonær emboli musemodell samtidig administrert med kollagen og epinefrin

	Våtvekt/tørrvektforhold av lunger gjennomsnitt ± S.E.M.	Vektforhold av høyre ventrikkel gjennomsnitt ± S.E.M.	n
5			
Normal	3,84 ± 0,01 *	28,2 ± 0,9 **	5
Kontroll	3,96 ± 0,04	32,3 ± 0,9	8
BPS 0,01 mg/kg	3,92 ± 0,04	30,1 ± 1,4	6
BPS 0,03 mg/kg	3,85 ± 0,02 *	27,8 ± 1,4 *	6
10 BPS 0,1 mg/kg	3,85 ± 0,02 *	27,3 ± 1,1 **	6

Statistisk signifikant forskjell: *; p<0,05, **; p<0,01 vs. kontroll

15 Forbindelse 1 undertrykket signifikant våtvekt/tørrvektforholdet av lunger og viste
effekt for hemming av pulmonær emboli. Forbindelse 1 undertrykket videre signifikant
vektforhold av høyre ventrikkel og bekreftet således å ha effekt på behandling av cor
pulmonale.

20 Medikamentet for behandling av cor pulmonale i foreliggende oppfinnelse utviser
ypperlige farmakologiske effekter både i oral og parenteral administrering.

P a t e n t k r a v

1.

Anvendelse av beraprost eller et farmakologisk akseptabelt salt derav for fremstilling av
5 et medikament for behandling av cor pulmonale.

2.

Anvendelse ifølge krav 1, hvor cor pulmonale er akutt, subakutt eller kronisk cor
10 pulmonale.

3.

Anvendelse ifølge krav 1, hvor cor pulmonale er kronisk cor pulmonale.