

**NYOMDAPÉLDÁNY
MÁSOLATA**

54.264/BE

K I V O N A T

Eljárás értágító beavatkozást követő visszaesés megelőzésére
alkalmas, ACE-inhibitort tartalmazó gyógyszerkészítmények
előállítására

E.R.Squibb and Sons, Inc., Princeton, NJ.,

Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1991. 05. 30.

Elsőbbsége: 1990. 05. 31. (532,000)

Amerikai Egyesült Államok

A találmány értágító beavatkozást követő visszaesés megelőzésére vagy kockázatának csökkentésére alkalmas, ACE inhibitort, amely lehet foszinopril vagy ceranapril, tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítási eljárására vonatkozik.

A készítmény alkalmazása az értágító beavatkozás előtt, alatt vagy után történhet.

1844/91

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

59010

S.B.G. & K.
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI
ÉS SZABADALMI IRODA
1081 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.
TELEFON: 183-3733

54.264/BE

A

NS205 AG1K 31/66

"Eljárás értágító beavatkozást követő visszaesés megelőzésére
alkalmas, ACE-inhibitort tartalmazó gyógyszerkészítmények
előállítására"

E.R.Squibb and Sons, Inc., Princeton, NJ.,

Amerikai Egyesült Államok

Feltalálók: ABERG A.K. Gunnar, Lawrenceville, NJ.,

ONDETTI Miguel A., Princeton, NJ.,

FERRER Patricia, Pennington, NJ,

Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1991. 05. 30.

Elsőbbségei: 1990. 05. 31. ~~07~~/532,000\$

Amerikai Egyesült Államok

A találmány tárgya értágító beavatkozást követő vissza-
esés megelőzésére alkalmas, ACE inhibitort, előnyösen fosz-
fortartalmu ACE inhibitort tartalmazó gyógyszerkészítmények
előállítási eljárása.

Az ateromatikus foltok, trombózis, embólia és/vagy helyi lerakódások által előidézett érrendszeri elzáródásos betegségek kezelésére érszűkületcsökkentő perkután transzluminális eljárásokat, összefoglaló néven perkután transzluminális értágító (PTA) eljárásokat, például ballon dilatációt, lézer aterektomiát, termikus operációt, vágást, kihuzást vagy ultrahangos szétzuzást, a továbbiakban értágítást alkalmaznak. Ezek a beavatkozások azonban gyakran visszaeséssel járnak együtt, koronáriás értágításnál például az esetek egyharmad részében 6 hónapon belül visszaesés lép fel.

A 0219782 számú európai szabadalmi bejelentésben az emlősök-nél előforduló ateroszklerózis, trombózi és/vagy perifériás érrendszeri betegségek kezelésére egy angiotenzin átalakító enzim (ACE) inhibitor vagy fiziológiailag elfogadható sója alkalmazását ismertetik. Azt is bemutatják, hogy az ACE, mivel elsősorban a belhám sejt lumenál plazma membránban lokalizálódik, zavarhatja a belhám-vérlemezke kölcsönhatást. Arra is rámutatnak, hogy az ACE gátlás bradikinin (a belhám sejtekből felszabaduló erős prosztaciklin stimulátor) hatásmenővelő, mert gátolja a bradikinin degenerálódást. Ezért az ACE inhibitorok vérlemezke aggregáció gátlók.

Powell, J. S. és munkatársai az "Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme Prevent Myointimal Proliferation After Vascular Injury," Science, Vol. 245, 186-188, July 14, 1989 irodalmi helyen azt ismertetik, hogy az angiotenzin átalakító enzim hozzájárulhat az artériás sérülés utáni érfal sejtburjánzási reakció moduláláshoz, és az enzim gátlása a koronáriás érsebészeti

beavatkozás utáni sejtburjánzást előidéző károsodások gyógyító eljárása lehet.

Az értágítást követő visszaesés ACE inhibitorokkal való megelőzési lehetőségeit ismertetik még a következő irodalmi helyeken is: "AII is Mitogenic for Endothelial Cells" (Clin. Res. 36, 1988:259A); "Exposure of Smooth Muscle Cells to AII Results in Expression of the Proto-Oncogene for PDGF" (J. Clin. Invest. 83, 1989:1414); "Cilazapril (and Captopril) Reduces the Myointimal Proliferation (Restenosis) in Rat Carotids Subjected to Balloon Angioplasty" (Clin. Res. 37, 1989:286A).

A 4 337 201 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban olyan foszfinil-alkanoil-helyettesített prolinszármazékokat, közöttük foszinoprilt ismertetnek, amelyek ACE inhibitorok, és magas vérnyomás kezelésére alkalmasak.

A 4 374 829 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban olyan karboxi-alkil-dipeptid-származékokat, közöttük enalaprilát ismertetnek, amelyek ACE inhibitorok, és magas vérnyomás kezelésére alkalmasak.

A 4 452 790 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban olyan foszfonát-helyettesített amino- vagy iminosavakat és ezek sóit, közöttük (S)-1-[6-amino-2-{{hidroxil-(4-fenil-butil)-foszfinil}-oxi}-1-oxo-hexil]-L-prolint (SQ 29,852; cenapril) ismertetnek, amelyek ACE inhibitorok, és magas vérnyomás kezelésére alkalmasak.

A találmány tárgya olyan, értágító kezelést követő visszaesés megelőzésére vagy kockázatának csökkentésére alkalmas gyógy-

szerkészitmény előállítási eljárás, amelyben hatóanyagként gyógyászatilag hatásos mennyiségű ACE inhibitor alkalmazunk, és így szisztémikus, például szájon át vagy parenterálisan megvalósított kezeléssel alkalmazható készítményt nyerünk.

Az ACE inhibitor az értágító eljárás előtt, alatt és/vagy után alkalmazhatjuk.

Feltételezésünk szerint a pravasztatin a koleszterin szint csökkentésével és a sejt burjánzás megelőzésével csökkenti a visszaesés előfordulásának veszélyét.

A leírásunkban alkalmazott "visszaesés" (resztenozis) kifejezést Serruys P.W. és munkatársai által a Circulation 1988: 7, 361-71 kiadványban ismertetett, következő meghatározás értelmében alkalmazzuk: "A siskeres értágító beavatkozást követő visszaesés előfordulás időfüggő jelenség. Ezt 342 egymás után vizsgált beteg 1., 2., 3. és 4. hónapban mutatott angiografikus eredményei támasztják alá."

A találmányunk szerinti előnyös eljárással előállított gyógyszerkészítmény alkalmazott angiotenzin átalakító inhibitor, ha a kezelendő beteg normál vérnyomású, a hemodinamikus hatás kiváltásához, azaz a vérnyomás csökkentéséhez szükségesnél kisebb mennyiségben alkalmazzuk.

Angiotenzin inhibitorként alkalmazhatjuk a fenti 4 374 829 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett, ilyen vegyületeket, például az N-(1-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolin kémiai nevű enalapril; vagy foszfortartalmu vegyületeket, például a 4 452 790 számú amerikai

egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett, foszfo-
nátcsoporttal helyettesített amino- vagy iminosavakat vagy sóikat,
például az (S)-1-[6-amino-2-{{hidroxi-(4-fenil-butil)-foszfinil}-
-oxo}-hexil]-L-prolin (SQ 29,852 vagy ceranapril); vagy a fen-
ti 4 168 267 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi le-
írásban ismertetett foszfinil-alkanoil-prolin, például a foszi-
nopril; vagy a 4 337 201 számú amerikai egyesült államokbeli
szabadalmi leírásban ismertetett foszfinil-alkanoil-csoporttal
helyettesített prolinok; vagy a fenti 4 432 971 számú amerikai
egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett foszfon-
amidátok.

Egyéb ACE inhibitoroként alkalmazhatjuk még a 80822. és
60668. számú európai szabadalmi leírásban ismertetett BRL
36,378 vegyületet; a CA. 102:72588v és a Jap. J. Pharmacol.
40:373 (1986) irodalmi helyeken ismertetett MC-838 vegyületet; a
2 103 614 számú egyesült királyságbeli szabadalmi leírásban is-
mertetett 3-{{1-etoxi-karbonil-3-fenil-(1S)-propil}-amino}-
-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1-(3S)-benzazepin-1-ecetsav.HCl kémiai
nevű CGS 14824-t, és a 4 473 575 számú amerikai egyesült államok-
beli szabadalmi leírásban ismertetett 3(S)-{{(1S)-5-amino-1-
-karboxi-pentil}-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzaze-
pin-1-etanonsav kémiai nevű CGS 16,617-t; az Eur. Therap. Res.
39:671 1986 irodalmi helyen ismertetett ramiprilt (Hoechst);
az Arzneimittelforschung 35:1254 (1985) irodalmi helyen ismer-
tetett Ru 44570-t (Hoechst); a J. Cardiovasc. Pharmacol. 9:39
(1987) irodalmi helyen ismertetett cilazapilt (Hoffman-LaRoche);

a FEBS Lett. 165:201 (1984) irodalmi helyes ismertetett R₀ 31-2201-t (Hoffman-LaRoche); a Curr. Therap. Res. 37:342 (1985) és 12-401 számú európai szabadalmi leírásban ismertetett lisinopril; a 4 385 051 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett indalaprilt (delapril): a J. Cardiovasc. Pharmacol. 5:643, 655 (1983) irodalmi helyen ismertetett indolaprilt (Schering); az Acta Pharmacol. Toxicol. 59 (Supp.5):173 (1986) irodalmi helyen ismertetett spiraprilt; az Eur. J. Clin. Pharmacol. 31:519 (1987) irodalmi helyen ismertetett perindoprilt (Servier); a 4 344 949 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett quinaprilt (Warner-Lambert); a Pharmacologist 26:243, 266 (1984) irodalmi helyen ismertetett [3S-{2[R(*)R(*)]}3R(*)]-2-[2-[[1-(etoxi-karbonil)-3-fenil-propil]-amino]-1-oxo-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-3-izokinolin-karbonsav.HCl kémiai nevű CI 925-t (Warner-Lambert); vagy a J. Med. Chem. 26:394 (1983) irodalmi helyen ismertetett WY-44221-t (Wyeth).

Előnyös ACE inhibitorok a foszforatom-tartalmu vegyületek, például a foszfonátcsoporttal helyettesített amino- vagy iminosavak, foszfinil-alkanoil-prolin-származékok, foszfinil-alkanoil-csoporttal helyettesített prolin- vagy foszfon-amidát-származékok. A legelőnyösebb ACE inhibitorok a foszinopril és a ceranopril.

A találmány szerinti eljárással előállított, ACE-t tartalmazó gyógyszerkészítményt emlősök, például kutyák, macskák és emberek kezelésekor az értágító beavatkozás előtt, alatt

és/vagy után, valamilyen hagyományos szisztémikus adag-, például tablettá-, kapszula-, elixír- vagy injekciós készítmény alakban alkalmazzuk. Ezek a készítmények tartalmaznak még például hordozót, kötőanyagot, sikosítószert, puffer anyagot, baktérium elleni szert, töltőanyagot, például mannitolt, és antioxidánsokat, például aszkorbinsavat, vagy nátrium-hidrogén-szulfidot. Előnyösek a szájon át alkalmazható készítmények, de jól alkalmazhatók a parenterális készítmények is.

Szájon át történő alkalmazáskor például megfelelő eredmény érhető el ha az ACE inhibitor 0,01-100 mg/kg, előnyösen 0,1-5 mg/kg mennyiségben alkalmazzuk.

A szájon át alkalmazható készítmények, például tabletták vagy kapszulák foszínopril- vagy ceranoapril-tartalmaz 0,1-500 mg, előnyösen 2-50 mg, és még előnyösebben 5-25 mg.

Az ACE inhibitor parenterális alkalmazásakor az alkalmazott mennyiség 0,005-10 mg/kg, előnyösen 0,005-1,5 mg/kg.

A fentiekben ismertetett készítmények alkalmazása egy vagy osztott adagban, napi 1-4 részletben történhet. A kezelést kis adaggal tanácsos kezdeni, majd fokozatosan nagyobb adaggal folytatni.

Különböző méretű, például 2-2000 mg összegű tömegű olyan tablettákat készíthetünk, amelyek a fentiekben ismertetett mennyiségű, egy vagy több hatóanyagot és a fennmaradó részben valamilyen, gyógyászatiilag elfogadható vivőanyagot tartalmaznak. A tablettákat elláthatjuk a tört adagok jelölésére szolgáló rovátkákkal is. Előállíthatunk zselatin kapszulákat is.

Előállíthatunk folyékony készítményeket is, úgy, hogy valamilyen hagyományos, gyógyászatilag elfogadható folyékony vivőanyagban egy vagy több hatóanyagot oldunk vagy szuszpendálunk olyan mennyiségben, hogy a kívánt mennyiség egy-négy kávéskanálnyi mennyiségben legyen elosztva.

A fentiekben ismertetett készítmények megfelelő adagjait napi 1-4 részre osztva adhatjuk a betegnek.

A készítményeket úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagokat az adott egység adag előállításához szükséges, fentiekben ismertetett mennyiségben, valamilyen hagyományos eljárással fiziológiailag elfogadható vivőanyaggal, hordozóanyaggal, ragasztószerrel, kötőanyaggal, konzerválószerrel, stabilizátorral, izesítő anyaggal és egyéb, szükséges anyagokkal kombináljuk.

Tablettákhoz alkalmazható adalékanyagok például a következő anyagok: kötőanyagok, például tragantmézga, akácmézga, kukoricakeményítő vagy zselatin; kötőanyagok, például dikalciumfoszfát vagy cellulóz; tömörödésgátló szerek, például kukorica- vagy burgonyakeményítő, alginsav; sikosítószer, például sztearinsav vagy magnézium-sztearát; édesítőszer, például szacharóz, aszpartám, laktóz vagy szaccharin; izesítőszer, például borsmenta, gaulteria-olaj vagy cseresznyeíz. Kapszula egység adagok előállításakor a fentiekben ismertetett anyagok mellett valamilyen folyékony hordozóanyagot, például zsirolajat is alkalmazhatunk. Az egység adag fizikai formájának kialakítására alkalmazhatunk bevonószert vagy egyéb fizikai megjelenés módosító szert is. Tabletta vagy kapszula bevonatként alkalmazhatunk például sel-

lakkot, cukrot vagy mindkettőt. Elixír szirup készítményeket például a hatóanyag, víz, alkohol vagy hasonló egyéb hordozóanyag, glicerin oldódást elősegítő szer, szacharóz édesítőszer, metil- és propil-parabén konzerválószer, valamilyen színezék és cseresznye vagy narancs ízesítőszer kombinálásával állítunk elő.

A fentiekben ismertetett hatóanyagok némelyike ismert, gyógyászatilag elfogadható só, például alkálifémsó vagy egyéb, közönséges bázikus só vagy savas addíciós só formában van jelen.

A találmány ennek megfelelően az anyavegyülettel ekvivalens ilyen sók hatóanyagként való alkalmazására is vonatkozik.

A fentiekben ismertetett készítmények hosszú időn át, azaz az értágító kezelés megkezdésétől számítva 4 héttől 6 hónapig terjedő, vagy ettől hosszabb ideig alkalmazhatók. A fenti készítmények késleltetett hatásidejű változatai is alkalmazhatók, amelyek lehetővé teszik a hatóanyag két hétre, egy hétre, egy hónapra vagy hasonló időszakra való beadagolását. A minimális hatás eléréséhez legalább egy-két heti adagolás szükséges.

A következő példákat találmányunk részletesebb bemutatására ismertetjük.

1. példa

Értágító beavatkozást követő visszaesés megelőzésére alkalmas, szájon át szedhető ceranapril készítményt állítunk elő a következőkben ismertetésre kerülő eljárással.

1000 darab, 100 mg (S)-1-[6-amino-2-{-hidroxil-(4-fenil-butil)-foszfinil}-oxi-1-oxo-hexil]-L-prolint (ceranapril) tartalma-

zó tablettát állítunk elő a következő összetevőkből:

(S)-1-[6-Amino-2-{{hidroxil-(4-fenil- -butil)-foszfinil}-oxi-1-oxo-hexil}-L-prolin (ceranapril)	100 g
Kukoricakeményítő	50 g
Zselatin	7,5 g
Avicel (mikrokristályos cellulóz)	25 g
Magnézium-sztearát	2,5 g

A ceranapril és a kukoricakeményítőt összekeverjük a zselatin vizes oldatával. A keveréket megszárítjuk, és finom porrá őröljük. Ezután granulálás közben hozzákeverjük az Avicelt és a magnézium-sztearátot. Az így kapott készítményt 1000 darab 100 mg hatóanyagot tartalmazó tablettává sajtoljuk. A gyógyszerkészítményt észlelési funkciók elvesztésének megakadályozására alkalmazzuk.

2.-7. példák

Ceranapril készítményeket állítunk elő az 1. példa szerinti eljárással, de a kukoricakeményítő trikálcium-foszfáttal való helyettesítésével a következő összetevőkből:

	<u>2.példa</u>	<u>3.példa</u>	<u>4.példa</u>	<u>5.példa</u>	<u>6.példa</u>	<u>7.példa</u>
	g/1000	g/1000	g/1000	g/1000	g/1000	g/1000
	tabletta	tabletta	tabletta	tabletta	tabletta	tabletta
Ceranapril	2.50	5.0	10.0	20.0	40.0	80.0
	(2.5 mg/	(5.0 mg/	(10.0 mg/	(20.0 mg/	(40.0 mg/	(80.0 mg/
	tabletta	tabletta	tabletta	tabletta	tabletta	tabletta
Tribázikus kalcium-						
-foszfát, NF	34.13	56.0	112.0	102.0	143.0	70.0
Mikrokristályos						
cellulóz, NF*	35.00	34.5	69.0	69.0	103.5	41.0
Crospovidone, NF	2.62	3.5	7.0	7.0	10.5	7.0
Magnézium-						
sztearát, NF	0.75	1.0	2.0	2.0	3.0	2.0
Összesen	75	100	200	200	300	200

* Előnyösen Avicel PH102 termék

11

8. példa

Kaptopril és foszinopril hatás normál vérnyomású patkányok belső érfali károsodásának kialakulására

A hatásvizsgálatot Clowes és munkatársai [Lab. Invest., 49., 208-215 (1983)] eljárásával, artériásan károsított patkányok alkalmazásával végeztük. Ballon katéter alkalmazásával eltávolítottuk a bal nyaki verőér belhám réteget. Az eltávolítás következtében a verőér egész hossza mentén simaizom sejtburjánzás indult meg, ami belső érfali károsodást eredményezett.

Az eltávolítást a következőképpen végeztük: a bal külső nyaki verőeret ballon katéterrel kanüleztük, a katétert végigvezettük a közös verőéren, ami a közös nyaki verőér belhám rétegének eltávolítását eredményezte. A katéter eltávolítása után a külső verőeret elkötöttük. A sebészeti beavatkozás után két héttel a patkányokat felboncoltuk, és a nyaki verőeret nyomással rögzítettük. A bal nyaki verőér keresztmetszetét fénymikroszkóppal preparáltuk, és egy decimális táblázat alkalmazásával megmértük a középső és belső területét.

Az állatoknak a sebészeti beavatkozás előtt egy héttel és utána két héttel szájon át kaptoprilt és foszinoprilt (50 vagy 10 mg/kg, BID) adtunk. Az 50 mg/kg kaptoprillal kezelt állatok belső károsodása 42 %-ra, a 10 mg/kg foszinoprillal kezelt állatok belső károsodása 37 %-ra csökkent. Az eredményeket az 1. ábrán foglaljuk össze.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás értágító beavatkozást követő visszaesés megelőzésére, azzal jellemezve, hogy a rászoruló emlősök kezelésére hatásos mennyiségű angiotenzin átalakító enzim inhibitorát alkalmazunk.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy angiotenzin átalakító enzim inhibitoraként egy foszfortartalmu vegyületet alkalmazunk.
3. A 2. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy angiotenzin átalakító enzim inhibitoraként foszfonátocsoporttal helyettesített amino- vagy iminosavakat, foszfinil-alkanoil prolin-származékokat vagy foszfon-amidát-származékokat alkalmazunk.
4. A 2. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy foszfortartalmu vegyületként foszinoprilt és ceranaprilt alkalmazunk.
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy angiotenzin átalakító enzim inhibitorát az értágító beavatkozás előtt alkalmazzuk.
6. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az angiotenzin átalakító enzim inhibitorát az értágító beavatkozás alatt alkalmazzuk.
7. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az angiotenzin átalakító enzim inhibitorát az értágító beavatkozás után alkalmazzuk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az angiotenzin átalakító enzim inhibitorot egyszeri vagy megosztott adagban, napi 1-4 részletben, 0,1-500 mg mennyiségben alkalmazzuk.

Handwritten notes:
 1.1.1.1.1.1.
 1.1.1.1.1.

A meghatalmazott

Handwritten signature
S.M.O. & K.
 BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI
 SZABADALMI RODA
 1061 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.
 TELEFON: 463-8733
Handwritten signature

18/14/91

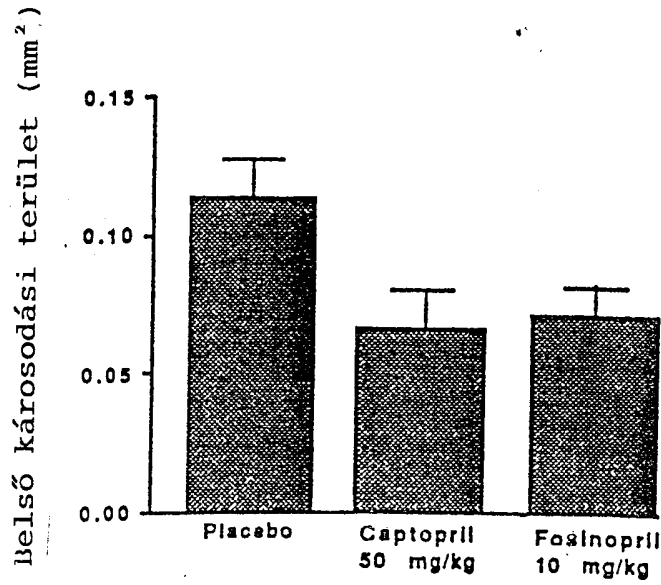
NYOMDAPÉLDÁNY MÁSOLATA

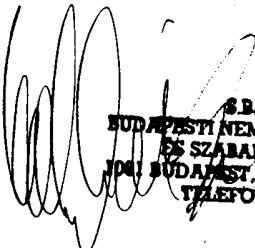


54.264/BE

1/1

1. ábra




S.B.G. & K.
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI
ÉS SZABADALMI IRODA
1061 BUDAPEST, BALÁZSINHAZ U. 10.
TELEFON: 153-3733