

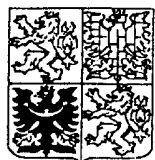
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

284 633

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2541-96**

(22) Přihlášeno: **01. 03. 95**

(30) Právo přednosti:
02. 03. 94 EP 94/94200521

(40) Zveřejněno: **15. 10. 97**
(Věstník č. 10/97)

(47) Uděleno: **19. 11. 98**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **13. 01. 99**
(Věstník č. 1/99)

(86) PCT číslo: **PCT/EP95/00765**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 95/23600**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/40

A 61 K 9/20

A 61 K 9/00

(73) Majitel patentu:

AKZO NOBEL N. V., Arnhem, NL;

(72) Původce vynálezu:

Delbressine Leonardus Petrus Carla,
Nijmegen, NL;

Wieringa Johannes Hubertus, Heesch, NL;

(74) Zástupce:

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

(54) Název vynálezu:

Farmaceutický prostředek a použití
trans-5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetra-
hydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino
[4,5-c]pyrrolu pro výrobu
farmaceutického prostředku

(57) Anotace:

Sublingvální nebo bukální farmaceutický prostředek, obsahující trans-5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pyrrol nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceuticky přijatelné pomocné látky, vhodné pro použití u sublingválních nebo bukálních prostředků, a použití trans-5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pyrrolu pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení mentálních poruch, jako je psychóza a schizofrenie.

CZ 284 633 B6

Farmaceutický prostředek a použití trans-5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pyrrolu pro výrobu farmaceutického prostředku

Oblast techniky

5

Vynález se týká sublingválního nebo bukalního farmaceutického prostředku s obsahem trans-5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pyrrolu a zvláště sublingválního nebo bukalního prostředku pro léčení různých mentálních poruch.

10

Dosavadní stav techniky

Sloučenina trans-5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pyrrol a její příprava se popisují v US patentu č. 4,145,434. U sloučeniny jsou popsány účinky, tlumící CNS a antihistaminové a antiserotoninové účinky.

Farmakologický profil trans-5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pyrrolu, jeho kinetika a metabolismus, stejně jako první studie jeho bezpečnosti a účinnosti na dobrovolnících a u schizofrenních pacientů se souhrnně popisují u: De Boer a další (Drugs of the Future 1993, 18(12), 1117 - 1123). Bylo zjištěno, že Org 5222 (trans-5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pyrrolmaleát(1.1)) je velmi silný antagonist dopaminu a serotoninu s potenciální antipsychotickou účinností.

V první fázi klinických studií účinků perorálně podávaného trans-5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pyrrolu se však ukázalo, že se vyskytují vážné kardiotoxické účinky, např. postojová hypotenze a/nebo zhoršení funkce receptorů tlaku.

Nyní bylo překvapivě zjištěno, že při sublingválním nebo bukalním podávání má trans-5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pyrrol podstatně méně kardiovaskulárních vedlejších účinků.

Podstata vynálezu

35

Vynález se proto týká sublingválního nebo bukalního farmaceutického prostředku, který obsahuje trans-5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pyrrol nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceuticky přijatelné pomocné látky, vhodné pro použití u sublingválních nebo bukalních prostředků.

40

Prostředky podle vynálezu se používají pro léčení savců, včetně člověka, trpících poruchami, ovlivnitelnými trans-5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pyrrolem. Tato onemocnění zahrnují mentální poruchy, jako je napětí, vzrušení, úzkost, psychóza a schizofrenie. Prostředky je možno použít také v případě onemocnění se vztahem k antihistaminovým a antiserotoninovým účinkům.

45

V nejjednodušší formě obsahuje farmaceutický prostředek podle vynálezu vodný roztok, např. obsahující 0,9 % (hmotnost/objem) chloridu sodného a aktivní sloučeninu 5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pyrrol nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl. Výhodnou solí je maleát (Org 5222). Aktivní sloučenina se z těchto vodných farmaceutických prostředků rychle absorbuje, pokud se drží pod jazykem nebo v ústech pacienta.

50

Výhodnými farmaceutickými prostředky jsou pevné farmaceutické prostředky, které se v ústech pacienta rychle rozpadají po vložení do bukalního vaku nebo po uložení pod jazykem. Rychlé

rozpadání znamená, že se farmaceutický prostředek rozpadne v průběhu 30 sekund ve vodě při 37 °C, s výhodou v průběhu 10 sekund, přičemž měření se provádí postupem, popsaným v Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. vydání (vyd. A. R. Genaro), 1990, str. 1640 - 1641, viz také US Pharmacopeia, Chapter <701>.

5

Ve výhodném provedení je farmaceutický prostředek podle vynálezu ve formě tablet nebo pastilek, které obsahují rychle se rozpadající směs farmaceuticky přijatelných ve vodě rozpustných nebo vodou dispergovatelných nosných materiálů. Tablety a pastilky, obsahující rychle se rozpadající směs farmaceuticky přijatelného ve vodě rozpustného nebo vodou dispergovatelného nosného materiálu jsou v oboru známy, např. se popisují v US patentu 4,371,516. Takové tablety mohou být připraveny lyofilizací vodného roztoku, obsahujícího 5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pyrrol, ve vodě rozpustný nebo vodou dispergovatelný nosný materiál a popřípadě farmaceuticky přijatelné pomocné látky. Takové pomocné látky jsou v oboru známy, viz např. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. vydání (vyd. A. R. Genaro), 1990, str. 1635 - 1638, a ve farmaceutických prostředcích se běžně používají; jde např. o povrchově aktivní látky, barviva, ochucovací prostředky, ochranné látky apod.

Ve vodě rozpustný nebo vodou dispergovatelný nosný materiál je s výhodou ve vodě rozpustný. Vhodnými ve vodě rozpustnými materiály jsou (poly)sacharidy, jako hydrolyzovaný dextran, dextrin, mannitol a algináty nebo jejich směsi, nebo jejich směsi s jinými nosnými materiály, jako je polyvinylalkohol, polyvinylpyrrolidon a ve vodě rozpustné deriváty celulózy, jako je hydroxypropylcelulóza.

Výhodným nosným materiálem je želatina, zvláště želatina částečně hydrolyzovaná. Částečně hydrolyzovaná želatina může být připravena zahříváním roztoku želatiny ve vodě, např. v autoklávu při přibližně 120 °C po dobu dvou hodin. Hydrolyzovaná želatina se používá v koncentracích přibližně 1 až 6 % (hmotnost/objem) a s výhodou v koncentracích přibližně 2 až 4 % (hmotnost/objem).

30

Výhodné dávkovací formy prostředku podle vynálezu, tj. tablety nebo pastilky, mohou být připraveny v oboru známými způsoby. Například podle způsobu, popisovaného v britském patentu 2,111,423, se vodný roztok, obsahující předem určené množství 5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pyrrolu, farmaceuticky přijatelného ve vodě rozpustného nebo vodou dispergovatelného nosného materiálu a popřípadě farmaceuticky přijatelných pomocných a nosných látek, převede do matrice, prostředek se potom zmrazí a rozpouštědlo vysublimuje, s výhodou lyofilizací. Prostředek s výhodou obsahuje povrchově aktivní látku, například Tween 80 (polyoxyethylen(20) sorbitan monooleát), který může pomoci zabránit lyofilizovanému produktu ulpět na povrchu matrice.

40

Matrice může obsahovat řadu válcových prohlubní nebo prohlubní jiného tvaru, které mají velikost, odpovídající požadované velikosti dávkovací formy. Alternativně může mít matrice větší velikost než požadovaná velikost dávkovací formy a po lyofilizaci může být produkt nařezán na požadovanou velikost. S výhodou je dávkovací forma lyofilizována ve formě lyosféry, což je lyofilizovaná kapka sférického tvaru s obsahem aktivní složky.

45

Výhodná matrice bude odpovídat prohlubni ve vrstvě materiálu nebo filmu materiálu, jak se např. popisuje v US patentu 4,305,502 a US patentu 5,046,618. Materiál filmu může být takový, jaký se používá v běžných blisterových obalech.

50

Každá dávkovací forma farmaceutického prostředku podle předkládaného vynálezu obsahuje jako aktivní složku jednu dávkovací jednotku 5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pyrrolu. Dávkovací jednotka může obsahovat mezi 0,005 mg

a 15 mg aktivní složky. S výhodou obsahuje dávkovací jednotka 0,03 až 0,50 mg 5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pyrrolu.

Vynález se dále týká použití trans-5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz-
 5 [2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pyrrolu pro výrobu sublingválního nebo bukalního farmaceutického prostředku pro léčení mentálních poruch, jako je psychóza nebo schizofrenie.

Léčení s použitím farmaceutického prostředku podle předkládaného vynálezu se provádí vložení dávkovací formy podle vynálezu do bukalního vaku nebo pod jazyk pacienta, jako je
 10 člověk. Konečná dávka pro dosažení úlevy u pacienta závisí, mimo individuálních vlastností, na pacientově hmotnosti, kondici a věku. Pro dosažení terapeutického účinku je obvykle dostatečné podání 1 až 4 dávkovacích jednotek farmaceutického prostředku podle vynálezu za den. Léčení může pokračovat, jak dlouho je to nutné nebo požadované.

15 Vynález je dále ilustrován následujícími příklady.

Příklady provedení vynálezu

20

Příklad 1

a: Příprava hydrolyzované želatiny (3 % hmotnost/objem)

25 Želatina (30 g) byla rozpuštěna v 1 l destilované vody za trvalého zahřívání a míchání. Výsledný roztok byl autoklávován 1 hodinu při 121 °C (10⁵ Pa) a roztok byl potom ponechán ochladit na pokojovou teplotu za poskytnutí hydrolyzované želatiny (3 % hmotnost/objem).

b: Příprava pevné farmaceutické dávkovací formy

30

Fólie polyvinylchloridu (PVC) s válcovými prohlubněmi byla ochlazená pevným oxidem uhličitým. V 1 l hydrolyzované želatiny bylo za míchání rozpuštěno 0,2 g Org 5222 (5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pyrrol maleátu (1:1)). Za stálého míchání bylo do každé prohlubně vloženo 0,5 ml roztoku. Když byl obsah prohlubní
 35 zmrazen, PVC fólie byla vložena do lyofilizačního přístroje. Nakonec byla na PVC fólii přivařena hliníková fólie, aby byly prohlubně, obsahující lyofilizované farmaceutické dávkovací formy, uzavřeny. Každá prohlubeň obsahuje farmaceutickou dávkovací jednotku, obsahující 0,10 mg 5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pyrrol maleátu (1:1).

40

Příklad 2

Způsobem popsaným v příkladu 1b byl připraven farmaceutický prostředek, obsahující:

45

0,2 g 5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pyrrol maleátu (1:1) (Org 5222), 0,50 g Tweenu 80 (polyoxyethylen(20) sorbitan monooleát), 30 g sacharózy a 1 l hydrolyzované želatiny (3 % hmotnost/objem).

50

Příklad 3

Způsobem popsaným v příkladu 1b byl připraven farmaceutický prostředek, obsahující:

2 g 5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]-oxepino[4,5-c]pyrrol maleátu (1:1) (Org 5222), 0,50 g Tweenu 80 (polyoxyethylen(20)sorbitan monooleát), 30 g sacharózy a 1 l hydrolyzované želatiny (3 % hmotnost/objem).

5

Příklad 4

Byl připraven farmaceutický prostředek, obsahující: 0,2 g 5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pyrrol maleátu (1:1) (Org 5222), 17 g alginátu sodného, 35 g dextranu (molekulová hmotnost přibližně 40 000), 17,5 g dextrózy a destilovanou vodu do objemu 1 l, tato směs byla lyofilizována do jednotlivých dávkovacích forem.

10

Příklad 5

15

Byl připraven farmaceutický prostředek, obsahující: 0,4 g 5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pyrrol maleátu (1:1) (Org 5222), 50 g dextrinu, 0,20 g Tweenu 80 (polyoxyethylen(20) sorbitan monooleát), 30 g polyvinylpyrrolidonu a destilovanou vodu do objemu 1 l, směs byla lyofilizována do jednotlivých dávkovacích forem.

20

Příklad 6

Byly připraveny lyosféry rozpuštěním 138,9 g sacharózy, 40,8 g citrátu sodného a 111 mg polysorbátu 20 ve 300 ml destilované vody, pH bylo použitím 1 N kyseliny chlorovodíkové a 1 N hydroxidu sodného nastaveno na 7 a byla doplněna voda do 500 ml. Roztok byl homogenizován mícháním a filtrován sterilním 0,22 µm filtrem a potom byl roztok zmrazen do kapiček po 0,1 ml, které byly ve zmrazeném stavu přeneseny do lyofilizačního zařízení a potom lyofilizovány do sférických lyofilizovaných dávkovacích jednotek (lyosfér) bez obsahu účinné látky.

30

V 1 ml ethanolu bylo rozpuštěno 120 mg 5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pyrrol maleátu (1:1) (Org 5222) a vždy 83 µl tohoto roztoku bylo přidáno ke každé lyosféře; potom byl ethanol odstraněn mírným zahřátím, čímž byla získána lyosféra, obsahující 10 mg Org 5222. Lyosféry, obsahující 1 a 0,1 mg Org 5222, byly připraveny podobným způsobem rozpuštěním 60 nebo 6 mg Org 5222 v 1 ml ethanolu, přičemž k jedné lyosféře bylo přidáno 16,6 µl tohoto roztoku.

35

Příklad 7

40

Byl připraven farmaceutický prostředek, obsahující: 0,094 g 5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pyrrol maleátu (1:1) (Org 5222), 30 g mannitolu, 40 g želatiny a destilovanou vodu do objemu 1 l, směs poté byla způsobem popsaným v příkladu 1b lyofilizována do jednotlivých dávkovacích forem, z nichž každá obsahuje 10 µg Org 5222.

45

Příklad 8

Ortostatická hypotenze (odezva na naklonění) a přímé hemodynamické a elektrofyzilogické účinky byly určovány následujícím způsobem:

50

Metoda

V anestézii byly psům bígl (10 až 20 kg, Harlan, Francie) zavedeny následující přístroje: do aorty v blízkosti oblouku aorty byl zaveden mikromanometr (Konigsberg Instruments) a druhý byl umístěn do levého ventrikula. Pár piezoelektrických krystalů o délce segmentu (Triton Technology) byl vsít do endokardiální levé ventrikulární stěny ve vzdálenosti přibližně 1 cm od sebe. Všechny propojovací dráty byly vedeny podkožně a vyvedeny na zadní straně krku. Dva týdny po operaci byli psi umístěni v Pavlovově stojanu a převodníky připojeny k osmikanálovému zapisovači (Gould ES3000). Byl rovněž zaznamenán elektrokardiogram (standardní svod II) s použitím běžných bipolárních končetinových svodů.

Psům při vědomí bylo podáno buď orálně (1, 2,5, 5, 10 nebo 50 mg/kg) nebo sublingválně (0,01, 0,1 nebo 1 mg/kg) látky Org 5222 (nebo placebo).

Trvale registrovány a automaticky analyzovány každých 15 min v průběhu pětihodinového pozorování po podání Org 5222 byly aortický arteriální systolický, diastolický a střední krevní tlak (mmHg), tepová frekvence (tep/min), ventrikulární systolické segmentální zkraty (mm) a intervaly QT. QTc (které odráží dobu srdeční repolarizace) bylo vypočteno podle Bazettova vzorce.

Psi byli nakláněni do vzpřímené polohy 90 stupňů po 30 sekundách zvedáním jejich předních končetin. Odezvy na naklánění se vztahují k maximálním změnám, pozorovaným u aortického krevního tlaku a pulzu v průběhu třicetisekundové doby pozorování a byly stanoveny 30 minut a těsně před podáním Org 5222 a potom 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240 a 300 minut po podání.

Vzorky krve byly odebrány těsně před podáním léčiva a potom 15, 30, 60, 90, 120, 240, 300, 360 minut a 21 hodin po podání, v každém případě těsně po odezvě na naklonění. K plazmě, připravené ze vzorků krve, byl přidán vnitřní standard (cis-5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pyrrolmaleát (1:1); Org 5033), a Org 5222 a vnitřní standard byly izolovány extrakcí alkalizované plazmy n-hexanem. Koncentrace Org 5222 byla určena kapilární plynovou chromatografií (cGC) s detekcí NPD.

Výsledky

Hypotenzivní odpověď na podání byla u Org 5222 mírná a v závislosti na dávce zvýšená, nezávisle na způsobu podání. Avšak pro stejné plazmatické úrovně Org 5222 byla doprovázející tachykardie vždy více vyznačená po orálním podání Org 5222 než po sublingválním podání (tab. 1).

Tabulka 1: střední změna tepové frekvence v důsledku naklánění (opravená na placebo efekty), vypočtená pro rozmezí koncentrací (ng/ml) a pro každou ze dvou cest podávání, orální (po) a sublingvální (sl).

Koncentrace Org 5222 v plazmě (ng/ml)	Střední změna tepové frekvence v koncentračním rozmezí	
	po	sl
0 - 3	5,7	4,6
3 - 10	21,3	0,6
10 - 30	21,1	18,3
30 - 100	47,8	14,9
100 - 300	52,8	8,9

Závěry

5 Tachykardie, doprovázející ortostatickou hypotenzi byla více vyznačena po orálním než po sublingválním podání Org 5222. Přímé hemodynamické a elektrofyzilogické účinky byly rovněž méně vyznačeny po sublingválním než po orálním podání s ohledem na negativní inotropii a prodloužení QTc.

10 Navíc psi, kterým byla látka podávána orálně, měli vyznačené vedlejší efekty, jako dlouhodobá excitace, zatímco psi, kterým byla látka podána sublingválně, měli pouze krátké excitační období, po kterém následovalo dlouhodobé uklidnění.

15

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sublingvální nebo bukální farmaceutický prostředek pro léčení mentálních poruch, **vyznačující se tím**, že obsahuje trans-5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pyrrol nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceuticky přijatelné pomocné látky, vhodné pro použití u sublingválních nebo bukálních prostředků.

25 2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že navíc obsahuje farmaceuticky přijatelný ve vodě rozpustný nebo vodou dispergovatelný nosný materiál.

3. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že nosným materiálem je částečně hydrolyzovaná želatina.

30 4. Použití trans-5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pyrrolu pro výrobu sublingválního nebo bukálního farmaceutického prostředku pro léčení mentálních poruch.

35

Konec dokumentu
