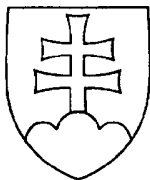


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

284 252

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

A61K 31/44
A61K 31/415

- (21) Číslo prihlášky: **384-99**
(22) Dátum podania prihlášky: **1. 10. 1997**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **1. 12. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **12/2004**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9603725-4**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **11. 10. 1996**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **SE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **13. 3. 2000**
Vestník ÚPV SR č.: **03/2000**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **3. 11. 2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/SE97/01651**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO98/16228**

(73) Majiteľ: **ASTRA AKTIEBOLAG, Södertälje, SE;**

(72) Pôvodca: **Lindberg Per, Mölndal, SE;**
Pinas-Masso Joan, Barcelona, ES;
Serra-Carreras Jordi, Manresa, ES;
Trofast Jan, Lund, SE;

(74) Zástupca: **Žovicová Viera, Mgr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Použitie inhibítora H⁺, K⁺ -ATPáz a glukokortikoidu v terapii a farmaceutická kompozícia s ich obsahom**

(57) Anotácia:
Použitie inhibítora H⁺, K⁺ -ATPáz a glukokortikoidu na prípravu farmaceutickej kompozície určenej na súčasné, oddelené alebo následné podávanie na liečenie nosných polypov, Widalovho syndrómu alebo astmy.

SK 284252 B6

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka použitia inhibítora H^+ , K^+ -ATPáz a glukokortikoidu v terapii a farmaceutickej kompozície s ich obsahom.

Doterajší stav techniky

Polypy môžu vo všeobecnosti vzniknúť v nose a v gastrointestinálnom trakte. Polypy v nose sú bledé váčky tkaniva, ktoré vznikajú v nosnej dutine. Ich bledosť je vo všeobecnosti spôsobená slabým zásobovaním krvou. Je známe, čo spôsobuje, že vznikajú polypy, ale ich prítomnosť je často spojená s určitými medicínskymi podmienkami, ako je napríklad intolerancia proti aspirínu. V rámci celkovej populácie je výskyt nosných polypov nízky, približne asi len 1 %, ale 13 % pacientov trpiacich na astmu a 36 % astmatikov intolerantných proti aspirínu trpí nosnými polypmi. Trojnásobný stav nosných polypov, intolerancie proti aspirínu a astmy, je známy ako Widalov syndróm.

Nosné polypy sa v zásade liečia v dvoch stupňoch. Najskôr sa dosiahne redukcia veľkosti polypov, a to buď chirurgicky alebo aplikáciou topických intranasálnych steroidných prípravkov, napríklad betametazonu fosfátu sodného. Ak sa už dosiahla redukcia veľkosti, potom je potrebné dlhodobé udržiavanie tejto redukcie pomocou pravidelného používania intranasálnych sprejov steroidov, ako je beclometazon dipropionát, budesonid alebo fluticason propionát. Ak sa požaduje rýchle zlepšenie, používajú sa orálne steroidy, ako je prednison alebo dexametazon, alebo syntetické adrenokortikotrofné hormóny (pozri V. J. Lund, *Diagnosis and treatment of nasal polyps*, Brit. Med. J. 1995, 311, 1411 – 1414). Jestvujú tu tiež návrhy, že pri liečení nosných polypov sa môžu používať nesteroidné protizápalové liečivá (pozri WO-A 97/03659).

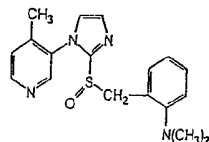
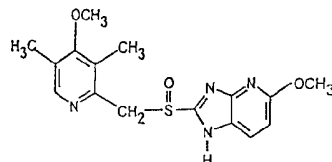
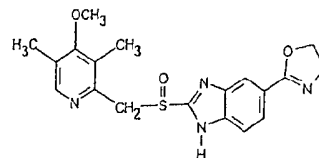
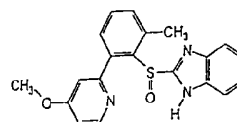
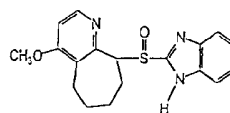
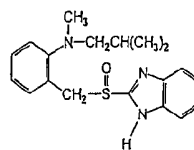
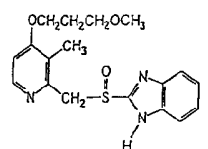
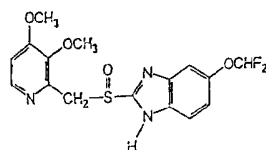
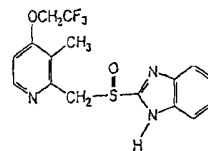
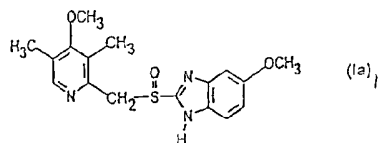
Podstata vynálezu

Inhibitory H^+ , K^+ -ATPáz sú známou triedou farmaceutických činidiel bežne používaných pri terapii ochorení spojených so žalúdočnou kyselinou. Príkladmi inhibítorov H^+ , K^+ -ATPáz sú napríklad zlúčeniny známe pod všeobecnými názvami omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol a leminoprazol. Niektoré z týchto zlúčenín sú napríklad zverejnené v EP-A1-0005129, EP-A1-174726, EP-A1-166287 a GB 2163747.

Tieto farmaceutické látky sú všeobecne známe na použitie pri inhibícii sekrécie žalúdočnej kyseliny u cicavcov a človeka, regulovaním sekrécie žalúdočnej kyseliny v konečnom kroku systému vylučovania kyseliny. Vo všeobecnejšom zmysle sa môžu používať pri prevencii a liečbe ochorení spojených so žalúdočnou kyselinou u cicavcov a človeka, vrátane napríklad refluxu ezofagitídy, gastritídy, zápalu dvanástnika, žalúdočných vredov a vredov dvanástnika.

Teraz sa prekvapujúco zistilo, že inhibitory H^+ , K^+ -ATPáz sú využiteľné pri liečbe nosných polypov, predovšetkým tam, kde známe spôsoby liečby zlyhali.

Vynález sa týka použitia inhibítora H^+ , K^+ -ATPáz a glukokortikoidu pri príprave farmaceutickej kompozície určenej na súčasné, oddelené alebo následné podávanie pri liečení nosných polypov, Widalovho syndrómu alebo astmy, pričom inhibítorom H^+ , K^+ -ATPáz je



prípadne vo forme farmaceuticky prijateľnej alkalickéj soli alebo v neutrálnej forme alebo je ich jednoduchým enantiomérom alebo racemickou zmesou, a glukokortikoidom je topicky účinný protizápalový steroid, ako je budesonid; rofleponid; rofleponid palmitát; ciclesonid; mometazon furoát; fluticason propionát; 16 α ,17 α -butylidendioxy-6 α ,9 α -difluór-11 β ,21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dión; 6 α ,9 α -difluór-11 β -hydroxy-16 α ,17 α -di-butyliden-dioxy-17 α -metyltio-androsta-4-en-3-ón; S-metyl-16 α ,17 α -butylidendioxy-6 α ,9 α -difluór-11 β -hydroxy-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -karbotoiát; metylester kyseliny 9 α -chlór-6 α -fluór-11 α -hydroxy-16 α -metyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 α -karboxylovej; S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-yl)ester kyseliny 6 α ,9 α -difluór-11 β -hydroxy-16 α -metyl-3-oxo-17 α -pro-pionyloxy-androsta-1,4-dien-17 β -karbotoiovej; tipredan; fluocinolon acetamid; flunisolid; flumetazon; dexametazon; betametazon; beclometazon dipropionát; deflazacort; kotrivazol alebo kortizol a/alebo hydrokortizol, prípadne v ich čistých izomérnych formách (tam, kde takéto formy existujú) a vo formách ich farmaceuticky prijateľných soli.

Inhibitor H⁺, K⁺-ATPáz, použitý v predložení vynálezu, je výhodne zlúčeninou vzorca (1a): inými slovami, je ním výhodne omeprazol alebo alkalická soľ omeprazolu, (-)-enantiomér omeprazolu alebo jeho alkalická soľ.

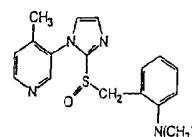
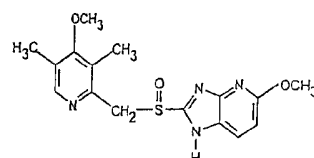
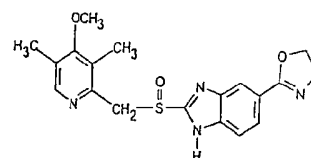
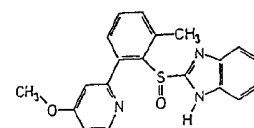
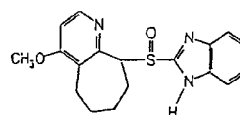
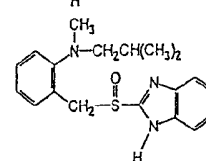
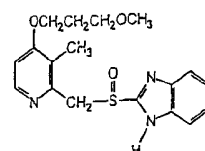
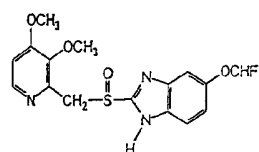
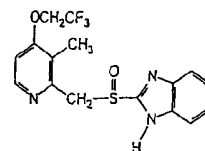
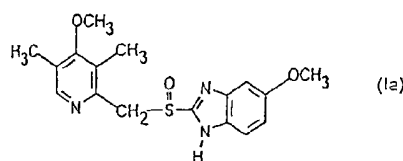
Inhibitorom H⁺, K⁺-ATPáz, prípadne vo forme farmaceuticky prijateľnej alkalickéj soli, je výhodne Mg²⁺, Ca²⁺, Na⁺ alebo K⁺ soľ, predovšetkým výhodne Mg²⁺ soľ.

Inhibitor H⁺, K⁺-ATPáz, použitý v predložení vynálezu, sa môže podávať orálne, rektálne alebo parenterálne. Pretože účinok inhibítorov nosných polypov sa zostabilizoval u pacientov, ktorí dostávali omeprazol orálnou cestou, predpokladá sa, že účinok inhibítora na polypy je systémovým účinkom, ktorý nezávisí od toho, aký spôsob podávania sa použije. Preto redukcia veľkosti polypov by sa dala dosiahnuť inými spôsobmi podávania.

V predložení vynálezu sa vhodne použili komerčne dostupné farmaceutické prípravky inhibítorov H⁺, K⁺-ATPáz. Príklady takýchto prípravkov omeprazolu zahŕňajú entericky poťahované pilulky omeprazolu plnené v kapsulách alebo formulované do viacnásobných jednotkových tabletových dávkových foriem; entericky poťahované tablety omeprazolu alebo jeho alkalickéj soli; a roztoky na parenterálne podávanie obsahujúce alkalickú soľ omeprazolu.

Dávka inhibítora H⁺, K⁺-ATPáz, ktorá sa má podávať, bude variovať v závislosti od typu nosných polypov, ktoré sa majú liečiť a od stavu pacienta. Ale, dávka na orálne, rektálne alebo intravenózne podávanie je vo všeobecnosti v rozsahu od 1 do 100 mg inhibítora H⁺, K⁺-ATPáz na deň. Bežné množstvo v rozsahu od 10 do 40 mg na deň sa používa pri orálnom podávaní.

Vynález sa môže aplikovať v kombinácii s ďalšími spôsobmi liečby, ktoré sú známe a používajú sa na zlepšenie ďalších symptómov všeobecne spojených s nosnými polypmi, ako je napríklad astma. Inými slovami, vynález sa môže aplikovať pri liečbe Widalovho syndrómu, ktorý zahŕňa stavy nosných polypov, astmy a intolerancie proti aspirínu. Vynález sa môže tiež aplikovať pri liečbe ďalších zápalových ochorení horného dýchacieho traktu, ako je akútne a chronické rinosinuitída, alergické a nealergické rinítidy, ako aj v dolnom dýchacom trakte, ako je astma. Predložený vynález sa ďalej týka farmaceutickej kompozície na súčasné, oddelené alebo následné podávanie pri liečení nosných polypov, Widalovho syndrómu a astmy, ktorá obsahuje inhibitor H⁺, K⁺-ATPáz, ktorým je



případne vo forme farmaceuticky prijateľnej alkalickéj soli alebo v neutrálnej forme alebo je ich jednoduchým enantiomérom alebo racemickou zmesou, a glukokortikoid, ktorým je topický účinný protizápalový steroid, ako je budesonid; rofleponid; rofleponid palmitát; ciclesonid; mometazon furoát; fluticason propionát; 16 α ,17 α -butylidendioxy-6 α ,9 α -difluór-11 β ,21-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dión; 6 α ,9 α -difluór-11 β -hydroxy-16 α ,17 α -dibutylidendioxy-17 α -metyltio-androsta-4-en-3-ón; S-metyl-16 α ,17 α -butylidendioxy-6 α ,9 α -difluór-11 β -hydroxy-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -karbotioát; metylester kyseliny 9 α -chlór-6 α -fluór-11 α -hydroxy-16 α -metyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 α -karboxylovej; S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-yl)ester kyseliny 6 α ,9 α -difluór-11 β -hydroxy-16 α -metyl-3-oxo-17 α -pro-pionyloxy-androsta-1,4-dien-17 β -karbotiovej; tipredan; fluocinolon acetonid; flunisolid; flumetazon; dexametazon; betameta-zon; beclometazon dipropionát; deflazacort; kotrivazol alebo kortizol a/alebo hydrokortizol, prípadne v ich čistých izomérnych formách (tam, kde takéto formy existujú) a vo formách ich farmaceuticky prijateľných solí, pričom dávková forma obsahuje 1 až 100 mg inhibítora H⁺, K⁺-ATPáz na deň a 40 až 3000 μ g glukokortikoidu na deň.

Steroidy na použitie podľa vynálezu sa môžu aplikovať s použitím konvenčných dávkových pomerov, napríklad 40 až 3000 μ g na deň. Podávanie sa môže uskutočňovať inhalačiou orálne alebo intranasálne. Steroidy sa môžu prípadne upraviť na podávanie z inhalátora suchého prášku, aerosólového dávkovacieho inhalátora alebo rozprašovača.

Ak sa steroidy majú podávať z aerosólového inhalátora, sú výhodne v mikronizovanej forme. Sú suspendované alebo rozpustené v kvapalnej hnacej zmesi. Hnacie prostriedky, ktoré sa môžu použiť, zahŕňajú chlórfluóruhľovodíky uhlíkovodíky alebo hydrofluórahľokany. Predovšetkým výhodnými hnacími prostriedkami sú P134a (tetrafluóretán) a P227 (heptafluóretán), z ktorých každý sa môže použiť buď samotný alebo v kombinácii. Tiež sa prípadne používajú v kombinácii s ďalšími hnacími prostriedkami a/alebo povrchovo aktívnymi činidlami, a/alebo pomocnými látkami, napríklad etanolom, povrchovo aktívnymi činidlami, masťami, antioxidačnými prostriedkami a stabilizátormi.

Ak sa steroidy podávajú s použitím rozprašovača, môžu byť vo forme rozpráanej vodnej suspenzie alebo roztoku, s nastavením alebo bez nastavenia vhodného pH alebo tonicity, alebo ako zariadenie s jednotkovou alebo viacnásobnou dávkou.

Vynález je ďalej podrobne opísaný v nasledujúcich príkladoch uskutočnenia.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

53-ročná žena, ktorá mala niekoľko rokov Widalov syndróm, ale ktorá odmietla chirurgický zákrok polypov, trpela miernymi bolesťami hornej časti brucha a po liečbe topickými a systémovými kortikosteroidmi nenastalo žiadne zlepšenie polypov. Ale v rozpätí dvoch týždňov po predpísaní 20 mg omeprazolu na deň okrem podávania 100 μ g budesonidu (vodný prípravok) do každej nosnej dierky /b. i. d. a 6 mg deflazacortu na deň, sa u nej prejavilo výrazné zlepšenie nosných respiračných ťažkostí. Napokon sa z polypov úplne zotavila.

Príklady 2 až 10

Deväť pacientov, každý so stavom uvedeným v nasledujúcej tabuľke 1, sa liečili počas obdobia dvoch týždňov. Liečba pozostávala z 20 mg omeprazolu, 100 μ g intranasálne podávaného budesonidu a 3 až 15 mg orálne podávaného deflazacortu (deflazacort sa použil v takom malom množstve, aby sa zaručila pohoda pacientov). Výsledky sú taktiež uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1

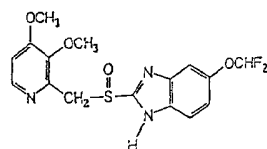
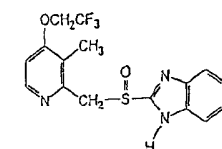
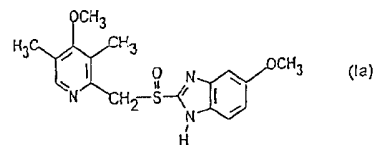
Príklad č.	Stav	Výsledky
2	Widalov syndróm	Dočasné zlepšenie
3	Widalov syndróm	Pozitívny účinok
4	Widalov syndróm	Pozitívny účinok
5	Nosná polypóza	Dlhodobé zlepšenie
6	Nosná polypóza	Žiadne zlepšenie
7	Nosná polypóza	Pozitívny účinok
8	Nosná polypóza	Pozitívny účinok
9	Nosná polypóza a intolerancia proti aspirínu	Pozitívny účinok
10	Nosná polypóza a astma	Žiaden účinok

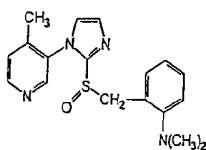
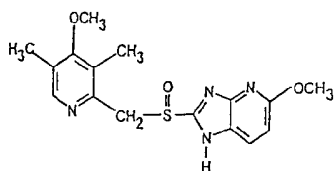
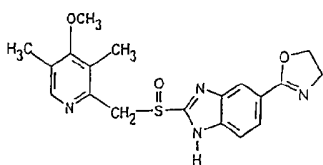
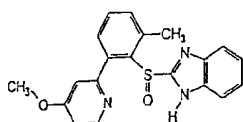
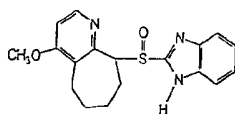
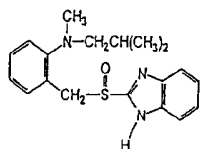
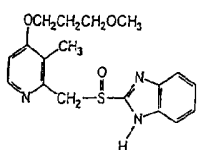
V prípadoch, kde je indikovaný pozitívny účinok, tento znamená, že u pacienta sa prejavilo zníženie rinorey, výrazné zlepšenie nosnej respiračnej ventilácie a redukcia veľkosti polypov. Pacient, u ktorého sa po liečbe prejavilo dočasné zlepšenie, trpel recidívou polypózy nasledujúcej po vysadení omeprazolu a deflazacortu (topické protizápalové steroidy, t. j. budesonid, sa užívali podľa potreby). Ale po navrátení sa k liečbe pri rovnakom režime sa dosiahla značná redukcia veľkosti polypov.

U pacienta z príkladu 5, u ktorého sa prejavilo dlhodobé zlepšenie, sa počiatku neprejavilo žiadne zlepšenie na konci obdobia prvých dvoch týždňov liečby, ale v liečbe sa pokračovalo s omeprazolom a priaznivý účinok sa prejavil na konci obdobia dvoch mesiacov.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použitie inhibítora H⁺, K⁺-ATPáz a glukokortikoidu pri príprave farmaceutickej kompozície určenej na súčasné, oddelené alebo následné podávanie na liečenie nosných polypov, Widalovho syndrómu alebo astmy, pričom inhibítorom H⁺, K⁺-ATPáz je





prípadne vo forme farmaceuticky prijateľnej alkalickéj soli alebo v neutrálnej forme alebo je ich jednoduchým enantiomérom alebo racemickou zmesou,

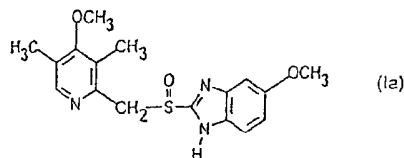
a

glukokortikoidom je topicky účinný protizápalový steroid, ako je budesonid; rofleponid; rofleponid palmitát; ciclesonid; mometazon furoát; fluticason propionát; 16 α ,17 α -butylidendioxy-6 α ,9 α -difluór-11 β ,21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dión; 6 α ,9 α -difluór-11 β -hydroxy-16 α ,17 α -di-butyliden-dioxy-17 α -metyltio-androsta-4-en-3-ón; S-metyl-16 α ,17 α -butylidendioxy-6 α ,9 α -difluór-11 β -hydroxy-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -karbotioát; metylester kyseliny 9 α -chlór-6 α -fluór-11 α -hydroxy-16 α -metyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 α -karboxylovej; S-(2-oxo-tetrahydrofuran-3S-yl)ester kyseliny 6 α ,9 α -difluór-11 β -hydroxy-16 α -metyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 β -karbotiovej; tipredan; flucinolol acetónid; flunisolid; flumetazon; dexametazon; betametazon; beclometazon dipropionát; deflazacort; kotrivazol alebo kortizol

a/alebo hydrokortizol, prípadne v ich čistých izomérnych formách (tam, kde takéto formy existujú) a vo formách ich farmaceuticky prijateľných soli.

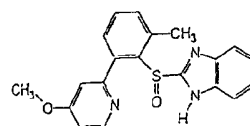
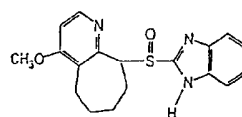
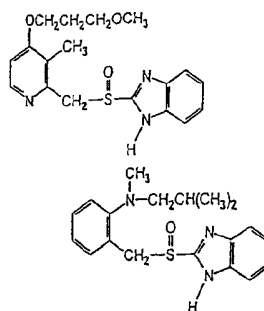
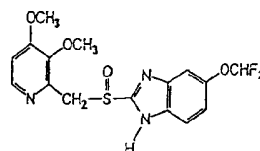
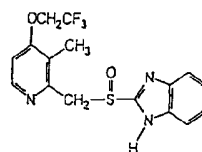
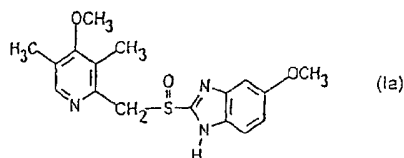
2. Použitie podľa nároku 1, pričom glukokortikoidom je budesonid, beclometazon dipropionát alebo fluticason propionát.

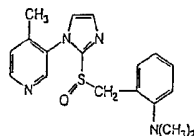
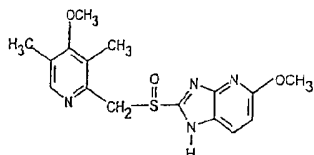
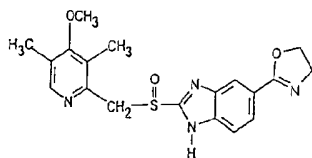
3. Použitie podľa nároku 1, pričom inhibítorom H⁺, K⁺-ATPáz je zlúčenina vzorca (1a)



alebo jej alkalická soľ alebo (-)-enantiomér alebo alkalická soľ (-)-enantioméru.

4. Farmaceutická kompozícia na súčasné, oddelené alebo následné podávanie pri liečení nosných polypov, Widalovho syndrómu a astmy, **v y z n a ŕ u j ú c a s a** t ý m , že obsahuje inhibítor H⁺, K⁺-ATPáz, ktorým je





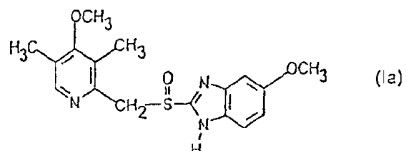
prípadne vo forme farmaceuticky prijateľnej alkalickej soli alebo v neutrálnej forme, alebo je ich jednoduchým enantiomérom alebo racemickou zmesou,

a

glukokortikoid, ktorým je topicky účinný protizápalový steroid, ako je budesonid; rofleponid; rofleponid palmitát; ciclesonid; mometazon furoát; fluticason propionát; 16 α , 17 α -butylidendioxy-6 α ,9 α -difluór-11 β ,21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dión; 6 α ,9 α -difluór-11 β -hydroxy-16 α , 17 α -dibutyliden-dioxy-17 α -metyltio-androsta-4-en-3-ón; S-metyl-16 α ,17 α -butylidendioxy-6 α ,9 α -difluór-11 β -hydroxy-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -karbotioát; metylester kyseliny 9 α -chlór-6 α -fluór-11 α -hydroxy-16 α -metyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 α -karboxylovej; S-(2-oxo-tetrahydrofuran-3S-yl)ester kyseliny 6 α ,9 α -difluór-11 β -hydroxy-16 α -metyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 β -karbotiovej; tipredan; fluocinolon acetamid; flunisolid; flumetazon; dexametazon; betametazon; beclometazon dipropionát; deflazacort; kotrivazol alebo kortizol a/alebo hydrokortizol, prípadne v ich čistých izomérnych formách (tam, kde takéto formy existujú) a vo formách ich farmaceuticky prijateľných soli, pričom dávková forma obsahuje 1 až 100 mg inhibítora H⁺, K⁺-ATPáz na deň a 40 až 3000 μ g glukokortikoidu na deň.

5. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 4, **v y z n a ě u j ú c a s a t ý m**, že glukokortikoidom je budesonid, beclometazon dipropionát alebo fluticason propionát.

6. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 4 alebo 5, **v y z n a ě u j ú c a s a t ý m**, že inhibítorom H⁺, K⁺-ATPáz je zlúčenina vzorca (Ia)



alebo jej alkalickej soli, alebo (-)-enantiomér, alebo alkalickej soli (-)-enantioméru.

Koniec dokumentu