

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2003-141

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/195

A 61 K 31/19

A 61 P 11/00

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **26.07.2001**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **27.07.2000**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/221275**
(33) Země priority: **US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č. 7/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/US2001/023542**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/009689**

(71) Přihlašovatel:
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, King Of
Prussia, PA, US

(72) Původce:
Edelson Jeffrey D., Colledgeville, PA, US

(74) Zástupce:
Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Léčivo pro omezení výskytu a/nebo závažnosti
nového vzplanutí nového chorobného procesu
COPD**

(57) Anotace:
Je popsáno použití selektivního PDE4 inhibitoru pro výrobu
léčiva pro omezení výskytu a/nebo závažnosti nového
vzplanutí nového chorobného procesu COPD a je založen na
inhibitoru fosfodiesterázy 4 (PDE4).

CZ 2003 - 141 A3

**Léčivo pro omezení výskytu a/nebo závažnosti nového
vzplanutí nového chorobného procesu COPD**

Oblast techniky

Tento vynález se týká léčiva pro omezení výskytu a/nebo závažnosti nového vzplanutí nového chorobného procesu COPD.

Dosavadní stav techniky

Chronická obstrukční choroba plic (COPD) se vyznačuje snížením expiračního průtoku a pomalým násilným vyprazdňováním plic, které se výrazně nemění v rámci několika měsíců (1). Choroba je primárně způsobena kouřením, má vysoký výskyt nově vzniklých onemocnění s vysokou mortalitu a je velmi špatně léčitelná existujícími terapiemi. V Anglii připadá na COPD přibližně 6 % úmrtí u mužů a 4 % úmrtí u žen a je třetí nejčastější příčinou smrti (2). Studie Světové zdravotnické organizace (WHO) o globálním zatížení chorobami staví COPD na 6. místo nejčastějších příčin smrti v roce 1990 a předpovídá 3. místo na rok 2020. COPD je spojována s největšími náklady na zdravotní péči, nejčastěji v důsledku dlouhodobého nákladného léčení, jako je dlouhodobá kyslíková terapie a hospitalizace, stejně jako nepřímé náklady včetně ztráty pracovních schopností. Poslední epidemiologická data ukazují, že výskyt choroby je podhodnocen. Z dat z NHANES III (1988 až 1994) pro subjekty ve Spojených státech bylo odhadnuto, že 4,6 % mužů a 3,7 % žen mělo diagnózu COPD a dalších 24,2 % mužů a 16,7 % žen mělo problémy s průtokem vzduchu, který nebyl diagnostič-



kován (4). Pacienti s COPD často vykazují akutní nové vzplanutí choroby, které jsou důležitou příčinou nemocnosti a úmrtnosti a je zde významný ekonomický vliv. Průměrně zažívají pacienti jedno nebo dvě vzplanutí choroby za rok, četnost se zvyšuje s progresí choroby (Anthonisen N.R., Manfreda J., Warran C.P.W. a kol., Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, *Ann. Intern. Med.*, 106, 196 až 204 (1987), Fletcher C., Peto R., The natural history of chronic airflow obstruction, *BMJ* 1, 1977, 1645 až 1648 (1977)).

Cyklické fosfodiesterázy nukleotidu (PDEs) představují skupinu enzymů, které hydrolyzují všudypřítomné intracelulární druhé přenašeče, adenosin 3',5'-monofosfát (cAMP) a guanosin 3',5'-monofosfát (cGMP) na jejich odpovídající neaktivní 5'-monofosfátové metabolity. Má se za to, že existuje nejméně sedm jednoznačných tříd PDE izoenzymů, kdy každá vykazuje unikátní fyzikální a kinetické vlastnosti a každá představuje produkt jiné skupiny genů. Tyto jsou rozlišovány s použitím arabských číslic 1 až 7.

Cílovým enzymem pro aplikaci prostředků podle tohoto vynálezu je izoenzym PDE4 ve všech jeho podobách a v celé doméně jeho distribuce ve všech buňkách. Jde o enzym s nízkou citlivostí cAMP ke K_m ($K_m = 1$ až $5 \mu M$), který vykazuje nízkou aktivitu pro cGMP ($K_m > 100 \mu M$). Členové této skupiny mají zajímavé vlastnosti, existují ve dvou nebo více nepřevoditelných nebo pomalu převoditelných podobách, které se řádově liší ve schopnosti vázat rolipram a jiné PDE IV inhibitory. Tak produkt téhož genu může existovat ve více než jednom katalyticky aktivním konformačním stavu.

Je důležité, že se relativní vztahy různých vazebných forem mohou velmi lišit v závislosti na typu tkáně buněk. Například zánětlivé buňky mohou obsahovat relativně vysoká



množství formy která váže rolipram s nízkou afinitou, zatímco mozkové a parietální buňky mohou obsahovat relativně vysoká množství formy, která váže rolipram s vysokou afinitou. Inhibitory PDE používané v současnosti k léčení zánětů a jako bronchodilatans, léky jako theofylin a pentoxyfyllin, inhibují PDE izoenzymy ve všech tkáních bez rozlišení. Tyto sloučeniny vykazují vedlejší vlivy, zřejmě proto, že neselektivně inhibují všechny skupiny PDE izoenzymů ve všech tkáních. Takovými sloučeninami může být cílový chorobný stav účinně léčen, avšak mohou se objevit nežádoucí sekundární účinky, které pokud by byly sníženy nebo vyloučeny, mohly by zvýšit všeobecný léčebný účinek této koncepce léčení určitých chorobných stavů. Ačkoliv teorie inhibitorů selektivních k PDE izoenzymům by měla představovat zlepšení oproti neselektivním inhibitorům, selektivní inhibitory zkoumané k tomuto datu nejsou zbaveny vedlejších účinků vzniklých jako rozšíření inhibice zájmového izoenzymu v nevhodné či necílené tkáni. Kupříkladu klinické studie se selektivním inhibitorem PDE4 rolipramem, který byl vyvíjen jako antidepresivum, ukázaly že má psychotropní účinky a má gastrointestinální vlivy, například pálení žáhy, pocit nevolnosti a zvracení. Ukazuje se, že vedlejší vlivy denbufylinu, jiného inhibitoru PDE 4 zaměřené na léčení multiinfarktové demence, mohou stejně tak zahrnovat pálení žáhy, pocit nevolnosti a zvracení. Tyto vedlejší vlivy jsou interpretovány, jako výsledky inhibice PDE4 v určitých oblastech CNS a gastrointestinální soustavy.

Bylo ale zjištěno, že určité sloučeniny, které účinně konkurují vysokoafinitní formě rolipramu (HPDE 4) mají vyšší intenzitu vedlejších účinků nežli ty, které účinněji konkurují LDPE 4 (podoba rolipramu s nízkou vazebnou aktivitou). Nyní jsou dostupné údaje, které ukazují že sloučeniny mohou být zaměřeny na nízkoafinitní vazebnou formu PDE 4 a tato forma je odlišná od formy, pro kterou je rolipram vazebným prostředkem s vysokou afinitou. Byly nalezeny rozdílné SARs

pro inhibitory působící ve vazebné vysokoafinitní formě k rolipramu proti nízkoafinitní vazebné formě rolipramu. Navíc tyto dvě formy vykazují rozdílné funkční role. Sloučeniny, které působí s nízkoafinitní vazebnou formou k rolipramu vykazují protizánětlivé účinky, zatímco účinné sloučeniny s vysokoafinitní vazebnou formou k rolipramu vykazují vedlejší účinky nebo vykazují intenzivnější podobu těchto vedlejších účinků.

Použitelným následkem těchto zjištění je, že je nyní možné identifikovat sloučeniny, které přednostně inhibují katalytickou aktivitu cAMP, kde enzym je v podobě, která se váže k rolipramu s nízkou afinitou a tedy jsou sníženy vedlejší účinky, které jsou zřejmě spojeny k inhibici formy, která váže rolipram s vysokou afinitou. Tímto se poskytuje výborný léčebný ukazatel pro rozdělení protizánětlivých a/nebo bronchodilatačních účinků oproti vedlejším vlivům. Nyní bylo zjištěno, že některé z těchto inhibitorů, ty které nevyvolávají nepříjemné nepříhodné nepříznivé události při podávání v dávkách které samy o sobě léčí COPD, v případě že jsou podávány ve stejných nebo menších dávkách, mohou též snižovat vznik a/nebo obtížnost nového vzplanutí chorobného procesu, kterým jsou často postiženi trpící COPD.

Podstata vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu je použití selektivního PDE4 inhibitoru pro výrobu léčiva pro omezení výskytu a/nebo závažnosti nového vzplanutí nového chorobného procesu COPD.

Účelné provedení vynálezu spočívá v použití, kde PDE4 inhibitor má hodnotu poměru IC_{50} asi 0,1 nebo vyšší, přičemž uvedený poměr znamená poměr hodnoty IC_{50} pro kompetici s

vazbou 1nM [³H]R-rolipramu za vzniku PDE4, která váže rolipram s vysokou afinitou oproti hodnotě IC₅₀ pro inhibici katalytické aktivity PDE4 formy, která váže rolipram s nízkou afinitou s použitím 1 μM [³H]-cAMP jako substrátem.

Výhodná forma vynálezu spočívá v použití, kde PDE4 inhibitor má hodnotu poměru IC₅₀ asi 0,5 nebo vyšší.

Obzvláště účelné provedení vynálezu spočívá v použití, kde PDE4 inhibitor má hodnotu poměru IC₅₀ asi 1,0 nebo vyšší.

Jiná účelná forma vynálezu spočívá v použití, kde PDE4 inhibitor je vybrán ze souboru uvedeného v US patentu č. 5 552 438.

Výhodné provedení tohoto vynálezu spočívá v použití, kde PDE4 inhibitorem je kyselina cis-4-kyano-4-[3-(cyklo-pentyloxy)-4-methoxyfenyl]-cyklohexan-1-karboxylová nebo její soli, estery, prekurzory léčiva nebo fyzikální formy.

Jiná účelná forma spočívá v použití, kde PDE4 inhibitor je vybrán ze souboru sestávajícího z AWD-12-281, NCS-613, D-4418, CI-1018 (PD-168787), derivátu benzodioxolu popsaného v dokumentu WO 99/16766, V-11294A, roflumilastu, ftalazinonu popsaného v dokumentu WO 99/47505 a T-440.

Popis obrázků na výkresech

Obr. 1: Kaplan-Meierovy odhady procent pacientů bez nového vzplanutí chorobného procesu - ITT v klinické studii A.

Obr. 2: Kaplan-Meierovy odhady procent pacientů bez nového vzplanutí chorobného procesu - ITT v klinické studii B.

Obr. 3: Kaplan-Meierovy odhady procent pacientů bez nového vzplanutí chorobného procesu - ITT v klinické studii C.

Obr. 4: Relativní riziko (95 % z CI) nového vzplanutí chorobného procesu spojeného s COPD v základních studiích.

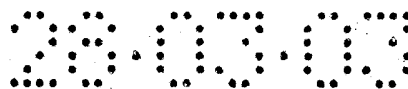
Detailní popis vynálezu

Tento vynález souvisí s nalezením nového způsobu pro snižování výskytů a/nebo obtížnosti nového vzplanutí chorobného procesu COPD u savců trpících COPD, kde způsob zahrnuje podávání účinného množství inhibitoru PDE4 pacientu, který trpí COPD.

Akutní vzplanutí chorobného procesu COPD, popsané jako zhoršení COPD symptomů, které vyžaduje změny v terapii včetně antimikrobiální terapie, krátkodobého podávání kortikosteroidů nebo jiné bronchodilatační terapie. Nová vzplanutí chorobného procesu byla roztríděna na tři úrovně:

Úroveň 1: Zvládnutá samotným pacientem doma, pomocí zvýšení běžných medikací proti COPD.

Úroveň 2: Vyžadující další léčbu předepsanou rodinným či všeobecným lékařem nebo léčbu, která je výsledkem ambulantní návštěvy včetně návštěvy ambulantní pohotovostní služby.



Úroveň 3: Vyžadující hospitalizaci pacienta v nemocnici na léčení.

V klinických studiích A a B vykazovali pacienti, kteří obdrželi Ariflo® (kyselinu cis-4-kyano-4-[3-(cyklopentyloxy)-4-methoxyfenyl]-cyklohexan-1-karboxylovou), v 15mg tabletách s okamžitým uvolňováním, podávání dvakrát denně, nižší výskyt ve všech kategoriích náhlého vzplanutí chorobného procesu, stejně tak jako menší závažnost nového vzplanutí (úrovně 2 a 3), která vyžadovala ošetření lékařem nebo hospitalizaci, oproti pacientům kteří dostávali placebo.

Klinické pokusy u COPD pacientů byly prováděny za účelem výzkumu účinnosti 15mg tablet Ariflo s okamžitým uvolňováním, s podáváním dvakrát denně. Tyto byly porovnávány s paralelní skupinou, které bylo podáváno placebo, pomocí dvojité slepých studií s trváním 6 měsíců, navržených pro prokázání účinnosti a bezpečnosti 15mg tablet Ariflo při léčení COPD s podáváním dvakrát denně.

V klinické studii A snížilo ošetření pomocí Ariflo (15mg tablety s okamžitým uvolňováním pro podávání dvakrát denně) riziko nového vzplanutí chorobného procesu o 39 % vzhledem k placebo ($P = 0,002$) a snížilo riziko nového vzplanutí chorobného procesu vyžadujícího ošetření lékařem či hospitalizaci o 45 % ($P = 0,001$) podle Kaplan-Meierových odhadů (obr 1). Podobně ve druhé studii B ošetření pomocí Ariflo během 26 týdnů snížilo riziko nového vzplanutí nového chorobného procesu o 30 % vzhledem k placebo ($P = 0,005$) a snížilo riziko nového vzplanutí chorobného procesu vyžadující ošetření lékařem či hospitalizaci (úrovně 2 a 3) o 32 % ($P = 0,004$) (obr. 2). Třetí klinický pokus C s Ariflo, 15 mg v režimu podávání dvakrát denně, během 6 měsíců poskytl nejisté výsledky pokud jde o účinnost léčení COPD. V této studii byl vliv Ariflo na nové vzplanutí chorobného procesu nedůležitý (obr. 3).

Poměry přežití bez nového vzplanutí chorobného procesu založené na Kaplan-Meierových odhadech času vzhledem k prvnímu vzplanutí chorobného procesu jsou shrnuty v tabulce 1.

Tabulka 1

Přehled přežití bez nového vzplanutí chorobného procesu po 24 týdnů podle studie

Poměr přežití bez vzplanutí chorobného procesu*

	Celkový počet pacientů	Počet	Odhad	Dolní	Horní	Hodnota P
		pacientů bez nového vzplanutí	procent bez nového vzplanutí			
Ošetřovaná skupina	počet pacientů	chorobného procesu	chorobného procesu	kontrolní mez	kontrolní mez	

Studie A

Všechna nová vzplanutí chorobného procesu

Placebo	216	141	62,4	55,5	69,3	
SB207499	431	336	74,0	69,3	78,6	0,008

Úrovně 2 a 3 nového vzplanutí chorobného procesu

Placebo	157	69,7	63,1	76,3	
---------	-----	------	------	------	--

SB207499	364	81,7	77,5	85,8	0,003
----------	-----	------	------	------	-------

Studie C

Všechna nová vzplanutí chorobného procesu

Placebo	226	143	56,0	47,8	64,2	
SB207499	474	299	58,3	53,5	63,1	0,662

Úrovně 2 a 3 nového vzplanutí chorobného procesu

Placebo		164	71,0	64,7	77,3	
SB207499		354	70,9	66,5	75,3	0,793

Studie B

Všechna nová vzplanutí chorobného procesu

Placebo	242	135	51,5	44,4	57,8	
SB207499	469	318	63,9	59,1	68,6	0,004

Úrovně 2 a 3 nová vzplanutí chorobného procesu

Placebo		165	64,3	57,9	70,8	
SB207499		367	75,5	71,2	79,7	0,009

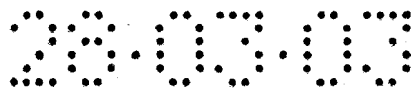
Uvedeny jsou výsledky pro populaci určenou pro ošetření

* Přežití bez vzplanutí chorobného procesu založené na Kaplan-Meierových odhadech času vzhledem k prvnímu novému vzplanutí chorobného procesu. P hodnoty jsou založeny na log-rank testu.

Ve dvou klinických studiích A a B, ve kterých Ariflo (15mg, tablety s bezprostředním uvolňováním a podáváním dvakrát denně) vykázal účinnost při léčení COPD, odhadovaná procenta pacientů bez nového vzplanutí chorobného procesu byly významně vyšší u pacientů kteří obdrželi 15 mg, tablety Ariflo s bezprostředním uvolňováním a podáváním dvakrát denně, ve srovnání s pacienty kteří obdrželi placebo (P = 0,008 a P = 0,004) (obr. 4).

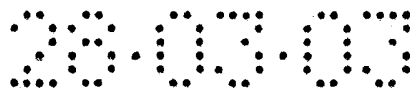
Výhoda Ariflo spočívá ve snížení rizika nového vzplanutí chorobného procesu COPD ve dvou studiích, což je významný klinický nález, neboť nová vzplanutí chorobného procesu jsou spojena s nedostatečnými dlouhodobými klinickými výsledky a mají významné následky pro náklady na zdravotní péči.

Výhodnou skupinou inhibitorů jsou takové, které mají hodnotu poměru IC_{50} okolo 0,1 nebo vyšší, přičemž stanovení poměru IC_{50} je popsáno v US patentu č. 5 998 428, který je zde zahrnut v referencích v celé jeho úplnosti jak zde byl uveden. Výhodným standardem pro PDE4-specifické inhibitory, které mohou být využity podle tohoto vynálezu je takový, kdy sloučenina má hodnotu poměru IC_{50} asi 0,1 nebo vyšší, kdy řečený poměr znamená poměr hodnoty IC_{50} pro kompetici s vazbou 1nM [3H]R-rolipramu za vzniku PDE4, která váže rolipram s vysokou afinitou oproti hodnotě IC_{50} pro inhibici katalytické aktivity PDE4 formy, která váže rolipram s nízkou afinitou s použitím 1 μM [3H]-cAMP jako substrátem.



Určité inhibitory PDE 4, které mohou být zahrnuty v těchto formulacích zahrnují takové inhibitory, jaké uvádí US patent č. 5 552 438 vydaný 3. září 1996. Tento patent a sloučeniny které uvádí jsou zde zahrnuty v referencích v celé své úplnosti. Sloučeninou zvláštního zájmu, kterou uvádí US patent č. 5 552 438 je kyselina cis-4-kyano-4-[3-(cyklopentyloxy)-4-methoxyfenyl]cyklohexan-1-karboxylová a její soli, estery, prekurzory léčiva nebo fyzikální formy. Tato sloučenina je zde popsána jménem podle názvosloví IUPAC, její ochrannou známkou Ariflo, generickým názvem cilomilast a číselným kódem SB207499. Jiné inhibitory PDE 4, které mohou spadat do oblasti zájmu jsou AWD-12-281 od firmy Astra (Hofgen, N. a kol., 15th EFMC Int. Symp. Med. Chem. (6 až 10 září 1998, Edinburgh), Abst. P98), derivát 9-benzyladeninu pojmenovaný NCS-613 (INSERM), D-4418 od Chiroscience a Schering-Plough, benzodiazepinový inhibitor PDE4 identifikovaný jako CI-1018 (PD-168787, Parke-Davis/Warner-Lambert), derivát benzodioxolu popsany Kyowa Hakko v dokumentu W0 99/16766, V-11294A od Napp (Landells, L.J. a kol., Eur. Resp. J. [Annu Cong. Eur. Resp. Soc. (19 až 23 září 1998, Ženeva) 1998, 12(doplnek 28), Abst P2393), roflumilast (CAS ref. č. 162401-32-3) a ftalazinon (W0 99/47505) od Byk-Gulden a sloučenina identifikovaná jako T-440 (Tanabe Seiyaku, Fujii, K. a kol., J. Pharmacol. Exp. Ther., 284(1), 162 (1998). Výhodnými sloučeninami podle tohoto vynálezu jsou takové, které mají poměr IC₅₀ vyšší nežli 0,5 a zvláště výhodně vyšší nežli je 1,0. Nejvýhodnější sloučeninou je roflumilast a kyselina cis-4-kyano-4-[3-(cyklopentyloxy)-4-methoxyfenyl]cyklohexan-1-karboxylová.

Ostatní léčiva vhodná pro léčení chorob spojených s PDE4 mohou být do této terapie zahrnuta též. Příklady jiných terapeutik podle kategorií jsou léčiva která léčí zánětlivé choroby dýchacího ústrojí, jako jsou bronchodilatans, antagonisté receptoru leukotrienu a biosyntetické inhibitory leukotri-



enu, zánětlivé choroby jiného než dýchacího ústrojí, jako je dráždivá choroba střev (IBD), imunomodulační léky, látky zlepšující vnímání, léčiva pro léčení revmatické artritidy, revmatického zánětu obratlů, osteoartrózy, dnave artritidy a jiných artritických podmínek, sepse, septický šok, endotoxický šok, gramnegativní sepse, syndrom toxického šoku, syndrom dýchací úzkosti u dospělých, cerebrální malárie, silikóza, plicní benigní lymfogranulom, látky pro léčení chorob při resorpci kostí, reperfuzní zranění, reakce štěpu a hostitele, rejekce aloimplantátu, horečka a myalgie způsobená infekcí, jako je chřipka, druhotná sešlost po infekci nebo zhoubném bujení, druhotná sešlost u člověka se syndromem získané nedostatečnosti imunity (AIDS), AIDS, ARC (komplex spojený s AIDS) tvorba keloidu, tvorba zjizvené tkáně, Crohnova choroba, vředová kolitida, pyresa, choroby autoimunity, jako je roztroušená skleróza, autoimunitní diabetes a systémový lupus erythematodes, léčiva pro léčení virových infekcí jako je cytomegalovirus (CMV), virus chřipky, adenovirus a herpes virus, a léčiva pro léčení nemocí způsobených kvasinkami a houbovými infekcemi.

Příklady sloučenin pro léčení respiračních chorob jsou antagonisté leukotrienu, mukolytika, antitusika a léky usnadňující vykašlávání, antibiotika, β -agonisté pro orální nebo inhalační podání, inhibitory fosfodiesterázy jiné nežli inhibitory specifické na PDE4, látky pro snížení překrvení pro nosní podání, inhibitory elastázy, proteinové látky, jako jsou IL4, IL5, IL8 a IL13 monoklonální protilátky, anti-IgE nebo kortikosteroidy pro orální či inhalační podání. Zvláště výhodné pro léčení sekundárních infekcí jsou takové kombinace terapií, kdy je použito terapeutické množství kortikosteroidu, β agonisty, anticholinergikum, inhalační podání kromonu, antagonisty leukotrienu nebo antibiotika.

Množství inhibitoru, které je účinné při tomto léčebném způsobu spadá mezi 100 µg a 100 mg na dávku, podávanou jedenkrát až čtyřikrát denně podle potřeby. Výhodný je rozsah od 1 až do 60 mg na dávku podávanou jednou nebo dvakrát denně. Výhodnější dávkování je 5 až 30 mg na dávku podávanou jednou nebo dvakrát denně. Nejvýhodnější je 10 až 20 nebo 10 až 15mg dávka podávaná jednou nebo dvakrát denně, tedy například dvakrát denně 15mg dávka, nebo jednou denně 30 nebo 60mg dávka. Dávka pro omezení počtu nových vzplanutí chorobného procesu a/nebo snížení jeho závažnosti může být menší nežli tak, která se používá pro ošetření COPD jako takového.

Inhibitor se může podávat běžnými způsoby. Například bude podáván orálně nebo v podobě inhalovaného prášku nebo aerosolu. Je možné zaformulovat některé z těchto inhibitorů do podoby náplasti pro místní podání, do formy s prodlouženým uvolňováním pro injekční podání nebo čípky, má se za to, že podání orálním přípravkem nebo přípravkem pro inhalační podání je tou nejlepší cestou pro podání.

Pro účely tohoto vynálezu jsou výhodnými formulacemi tablety s okamžitým uvolněním nebo s řízeným uvolňováním, obsahující mezi zhruba 1 mg do asi 200 mg Ariflo, výhodněji 5 až 100 mg a nejvýhodněji mezi 5 nebo 10 až 60 mg aktivní látky. Další výhodná dávková množství ležící v těchto rozsazích jsou 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 70, 80 nebo 90 mg na prostředek.

Příklady provedení vynálezu

Protokol provádění klinických studií byl všeobecně takovýto:

Vhodní pacienti měli klinickou diagnózu COPD (podle mezinárodních standardů pro ošetřování), % předpovídaných $FEV_1 > 30\%$ a $\leq 70\%$ post-bronchodilatace, $FEV_1/FVC \leq 0,7$ a stálou obstrukcí dýchacích cest definovanou jako $\leq 15\%$ reverzibilit po podání β_2 -agonisty. V každé ze studií prošli pacienti s COPD 4-týdenním během podávání placebo a poté byli náhodně určeni pro podávání Ariflo, 15 mg dvakrát denně nebo placebo v poměru 2 ku 1. Pacienti byli sledováni po následující 1, 2 a 4 týdny ošetřování a následně ve 4 týdenních intervalech.

Pacientům bylo během těchto studií povoleno souběžně používat salbutamol (prn) a/nebo krátkodobě působící anticholinergikum v konstantním dávkování.

Studie B zahrnovala 2-týdenní náhodnou dvojitou slepou doběhovou fázi, pro ověření vlivů přerušení ošetřování. Pacienti, kteří dostávali Ariflo během původního 24 týdenního období, byli náhodně rozděleni v poměru 1:1 na skupiny dostávající v doběhové fázi Ariflo 15mg s podáváním dvakrát denně nebo placebo. Pacienti kteří dostávali placebo během původního 24 týdenního období, dostávali placebo též během doběhové fáze.

Měření funkce plic byla prováděna při každé návštěvě (kromě týdne 1). Respirační dotazník St.George (SGRQ) byl aplikován při základním vyšetření a v týdnech 12 a 24 (nebo v době odchodu). Dodržení rutin, vyhodnocení vitálních známek a laboratorní posouzení byla prováděna při každé návštěvě. Tyto studie zahrnovaly opakované ECG vyšetření a rozsáhlé monitorování pacientů, kteří ohlašovali nepříznivé gastrointestinální zážitky potenciálních klinických zájmů pro určení podílu týkajících se vlivů SB 207499 na jak kardiovaskulární systém, tak na gastrointestinální systém. 12-ti svodová ECG měření byla prováděna při průzkumu, před dávkováním na základní linii, a před dávkováním při každé návštěvě během

dvojitého slepého období ošetřování. 12-ti svodová ECG měření bylo dále prováděno 3 hodiny po podání léčiva první a poslední den podání. 24 hodinové Holterovo ECG monitorování bylo prováděno u subvzorku pacientů během zaváděcí fáze a v týdnech 1 a 20. Pro zjištění obecného výskytu abnormálních odhadů u takovéto populace pacientů byly prováděny ortostatické testy známek vitality a testy na okultní krvácení ve stolici u všech pacientů. Ortostatické známky vitality byly zjišťovány při třídění, základní linii a na konci dvojitého slepého pokusu. Testy na okultní krvácení ve stolici byly prováděny mezi tříděním, základní linií a mezi 20 týdny a na konci dvojitého slepého pokusu (24 týdnů).

Všechna měření účinnosti byla testována na populaci vyžadující léčbu (ITT) která je definována tak, že jde o všechny pacienty, kteří obdrželi medikaci podle náhodné studie a měli během dvojitě slepé periody vyhodnocenu základní linii a nejméně jedno vyhodnocení účinnosti podle terapie. Analýza účinnosti pro populaci na protokol (PP) (která je definována jako pacienti, kteří významně neporušili protokol) byla omezena na kanál FEV₁ a celkové skóre SGRQ, primární měření účinnosti a sekundárních parametrů, tolerance na zátěžový test, ztížené dýchání po zátěži, celkové skóre symptomů a FVC.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití selektivního PDE4 inhibitoru pro výrobu léčiva pro omezení výskytu a/nebo závažnosti nového vzplanutí nového chorobného procesu COPD.

2. Použití podle nároku 1, kde PDE4 inhibitor má hodnotu poměru IC_{50} asi 0,1 nebo vyšší, přičemž uvedený poměr znamená poměr hodnoty IC_{50} pro kompetici s vazbou $1nM$ [3H]R-rolipramu za vzniku PDE4, která váže rolipram s vysokou afinitou oproti hodnotě IC_{50} pro inhibici katalytické aktivity PDE4 formy, která váže rolipram s nízkou afinitou s použitím $1 \mu M$ [3H]-cAMP jako substrátem.

3. Použití podle nároku 1 nebo 2, kde PDE4 inhibitor má hodnotu poměru IC_{50} asi 0,5 nebo vyšší.

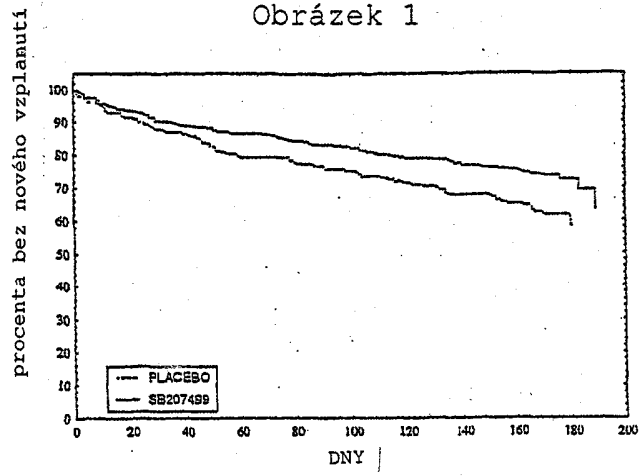
4. Použití podle některého z nároků 1 až 3, kde PDE4 inhibitor má hodnotu poměru IC_{50} asi 1,0 nebo vyšší.

5. Použití podle některého z předchozích nároků, kde PDE4 inhibitor je vybrán ze souboru uvedeného v US patentu č. 5 552 438.

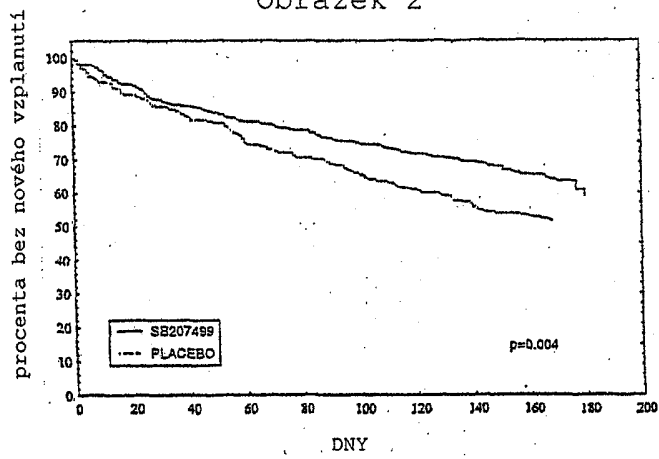
6. Použití podle nároku 5, kde PDE4 inhibitorem je kyselina cis-4-kyano-4-[3-(cyklo-pentyloxy)-4-methoxyfenyl]-cyklohexan-1-karboxylová nebo její soli, estery, prekurzory léčiva nebo fyzikální formy.

7. Použití podle některého z nároků 1 až 4, kde PDE4 inhibitor je vybrán ze souboru sestávajícího z AWD-12-281, NCS-613, D-4418, CI-1018 (PD-168787), derivátu benzodioxolu popsaného v dokumentu WO 99/16766, V-11294A, roflumilastu, ftalazinonu popsaného v dokumentu WO 99/47505 a T-440.

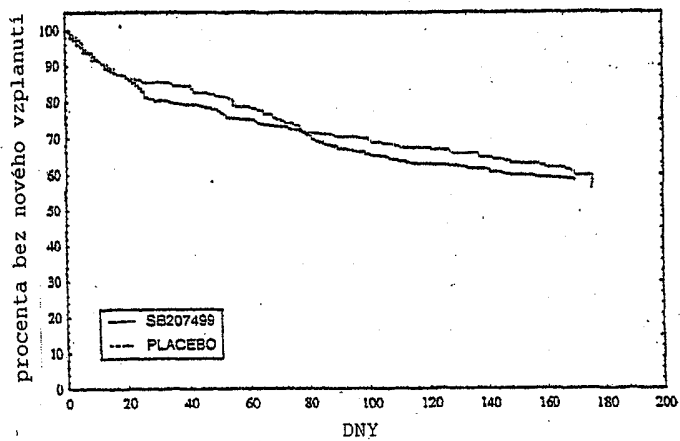
Obrázek 1



Obrázek 2



Obrázek 3



Obrázek 4

