

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 3694

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **02.04.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **13.04.1998 23.04.1998
11.05.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/081632 1998/MI000870
1998/085033**

(33) Země priority: **US IT US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.05.2001
(Věstník č. 5/2001)**

(86) PCT číslo: **PCT/US99/04288**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/52518**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/5375

A 61 P 25/22

(71) Přihlašovatel:

PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, Milano, IT;
PHARMACIA & UPJONH COMPANY, Kalamazoo,
MI, US;

(72) Původce:

Dubini Adriana, Milano, IT;
McCall John Michael, Kalamazoo, MI, US;
Taylor Duncan Paul, Kalamazoo, MI, US;
Von Voigtlander Philip F., Plainwell, MI, US;
Wong Erik Ho Fong, Portage, MI, US;

(74) Zástupce:

Kania František Ing., Mendlovo nám. 1a, Brno, 60300;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Použití reboxetinu

(57) Anotace:

Použití reboxetinu pro výrobu léku k léčbě obsedantně
kompulzivních poruch (OCD) a panických poruch (PD).

CZ 2000 - 3694 A3

Použití reboxetinu

Oblast techniky

Vynález se týká použití reboxetinu k léčbě několika typů poruch nervového systému, jako jsou obsedantní kompulzivní porucha a panickou poruchu.

Dosavadní stav techniky

Představení tricyklických antidepresiv počátkem 60. let znamenalo velký pokrok v léčbě neuropsychiatrických poruch. Reaktivní i endogenní deprese, diagnózy, které původně s sebou nesly špatné prognostické důsledky, se staly díky tricyklickým antidepresivům zvládnutelnými poruchami, mnohem méně zatěžujícími jak pacienta, tak i společnost jako celek.

První tricyklické sloučeniny byly inhibitory reaktivace všech katecholaminů uvolňovaných v synaptických spojích, což vedlo k prodlouženému a zvýšenému působení dopaminu (DA), noradrenalinu (NA), a serotoninu (5-hydroxytryptamin=5-HT). Nedostatečná selektivita s sebou přináší nežádoucí vedlejší účinky, především na acetylcholin (především složku muscarinin) a na histaminem zprostředkovaný přenos nervového vzruchu.

Tyto nechtěné farmakodynamické účinky, poznávací postižení, utlumení, poruchy zažívacího a močového traktu, zvýšení nitroočního tlaku byly limitujícími faktory v klinickém použití těchto sloučenin a často si vyžádaly přerušení léčby. Posledním bodem zájmu byly také toxické účinky na srdce a prokonvulsivní účinky této skupiny léčiv.

Nedávno byly představeny selektivní inhibitory reaktivace serotoninu (SSRI) s určitými výhodami, které se týkají především menšího množství vedlejších účinků bez současné ztráty účinnosti.

Zde je uveden překvapující poznatek, že jedna určitá látka z nové kategorie antidepresiv, tak zvaný inhibitor reaktivace noradrenalinu (NA), může být použita k léčbě nebo zvládnutí několika speciálních poruch, které mají symptomy mimo okruh toho, co je považováno za příznaky deprese.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je použití reboxetinu nebo farmaceuticky přijatelných solí pro výrobu léčiva k léčbě obsedantně kompulzivní (OCD) a panické poruchy (PD). Je zde popsáno podávání farmaceuticky účinných netoxických dávek reboxetinu, jeho derivátů a/nebo farmaceuticky přijatelných solí pacientům.

Reboxetin je obecný název chemické sloučeniny 2-(α -(2-ethoxyphenoxy)benzyl)-morfolinu a jeho farmaceuticky přijatelných solí. Reboxetin může být ve formě volné báze nebo může zahrnovat reboxetin methansulfonát (také nazývaný reboxetin mesylát) nebo může zahrnovat jiné farmaceuticky přijatelné soli, které neovlivňují významně léčebnou aktivitu látky.

Výhodné je dávkování v rozmezí 4 až 10 mg na pacienta a den, nejpoužívanější je dávka 6 až 8 mg nebo 8 až 10 mg na pacienta a den, většinou rozdělena do dvou dávek denně (b.i.d), podle pacienta.

Reboxetin je obecný název látky s chemickým názvem 2-(α -(2-ethoxyphenoxy)benzyl)-morfolin a jeho farmaceuticky přijatelných solí. Reboxetin může být ve formě volné báze, nebo může zahrnovat reboxetin methansulfonát (také nazývaný reboxetin mesylát) nebo kteroukoli farmaceuticky přijatelnou sůl, jejíž forma výrazně neovlivňuje léčebnou aktivitu látky. Reboxetin a postup jeho syntézy byly popsány v US 4 229 449, zveřejněném 21. října 1980, Melloni a kol. zařazeno odkazem, metody přípravy jsou popsány v US 5 068 433 zveřejněném 26. listopadu 1991, Melloni a kol. a v US 5 391 735, zveřejněném 21. února 1995, oba zařazeny těmito odkazy. Reboxetin může být také znám pod obchodním názvem EDRONAXTM.

Farmaceutické kompozice a metody podávání léku jsou popsány v US 4 229 449 sloupec 18, řádky 33-66, jsou zde zařazeny těmito odkazy. Podávání dvakrát denně je výhodné se stávajícími přípravky.

Reboxetin se chová jako antidepresivum. Antidepresiva jsou často členěna do kategorií nebo tzv. „generací“. První generaci antidepresiv tvořila tricyklická antidepresiva jako maprotilin, který ovlivňoval různé systémy přenosu nervového vzruchu, a byla provázena mnoha nežádoucími vedlejšími účinky. Druhá generace antidepresiv, například mianserin, mirtazapin a trazodon, které jsou zbaveny anticholinergního účinku a jejich adrenolytické a antihistaminové účinky jsou slabší. Tyto jsou porovnávány s antidepresivy třetí generace například SSRI, ipsapiron, viloxazin, reboxetin, bupropion, které zprostředkovávají jen jeden ze tří hlavních systémů přenosu nervového vzruchu při depresi (5-HT, noradrenalin, dopamin) a neovlivňují muscarinový, histaminový ani adrenergický cerebrální systém. Svestka, J. „Antidepressives of the 3rd, 4th, and 5th generation,“ *Cesk-Psychiatr.* 1994 Feb; 90(1):3-19. (Czech).

Reboxetin nicméně neúčinkuje jako většina antidepresiv. Narozdíl od tricyklických antidepresiv a dokonce i selektivních inhibitorů reaktivace serotoninu (SSRI) je reboxetin neúčinný v 8-OH-DPAT hypotermickém testu, což naznačuje, že reboxetin není selektivním

inhibitorem reaktivace serotoninu, ale spíše je selektivní pro noradrenergí systém. Takže Reboxetin nepatří do skupiny SSRI, ale je považován za nový, selektivní inhibitor reaktivace noradrenalinu (NARI). Leonard-BE, "Noradrenaline in basic models of depression. *European-Neuropsychopharmacol.* Duben 1997; 7 příloha 1: S11-6; diskuse S71-3. Narozdíl od většiny léků je reboxetin vysoce selektivním inhibitorem příjmu norepinefrinu s pouze nepatrnou inhibiční aktivitou na příjem serotoninu a nevykazuje žádné účinky jako inhibitor příjmu dopaminu. Sloučenina vykazuje jen slabou nebo žádnou anticholinergní aktivitu v různých zvířecích modelech a je zbavena monoamin oxidázového inhibičního účinku.

Reboxetin je velmi účinný a působí velmi rychle. Naše výzkumy ukazují, že vykazuje silnou antireserpinovou aktivitu a spojuje inhibiční vlastnosti klasických tricyklických antidepressiv na reaktivaci noradrenalinu se schopností desenzibilizovat funkci β -adrenergního receptoru, aniž by vykazoval znatelnou interakci s muscarinocholinergními a α -adrenergními receptory. Navíc reboxetin vykazuje nižší vagolytickou aktivitu než ostatní tricyklická antidepressiva.

Podle vynálezu bylo zjištěno, že vzhledem ke svým jedinečným vlastnostem, uvedeným výše, je reboxetin velmi užitečným při léčbě nebo při potencování léčby několika psychiatrických symptomů a poruch s mnohem lepší účinností a menším množstvím vedlejších účinků než při léčbě známými léky. Kromě toho bylo podle vynálezu zjištěno, že reboxetin může být použit k léčbě několika dalších psychiatrických symptomů a poruch, které jsou uvedeny dále.

Příklady provedení vynálezu

Dávkování použité při léčbě všech poruch je následující. Reboxetin s širokým bezpečným rozmezím je dobře snášen a může být podáván v dávce aktivní složky od 1 po 20 i více mg/kg. Častěji je reboxetin podáván v dávkách 1 až 20 mg na pacienta a den. Sloučenina může být podávána jakoukoli vhodnou formou včetně nepohodlnější orální formy. Výhodné je tedy orální podávání 2 krát denně. Pacientům se podává 4 až 10 mg denně, nejlépe dávka 6-8 mg nebo 8-10 mg na pacienta a den podle jednotlivce rozdělená do dvou dávek denně (b.i.d.). Může být také podáván v dávkách 2, 4, 6, 8, 10 nebo 12 mg na pacienta a den nebo rozdělen do porcí, například vhodné by mohlo být 4 mg ráno a 2 nebo 4 mg večer. U některých pacientů by nejlepší dávkování bylo 3-5 mg ráno a 3-5 mg večer. Od zkušeného lékaře se očekává, že určí nejlepší možné dávkování. Ideální dávkování by mělo být určeno zhodnocením klinických záznamů a z potřeb pacienta.

Léčba podle vynálezu je vhodná pro následující poruchy

I. Obsedantně kompulzivní porucha (OCD)

Obsedantně kompulzivní porucha je pocit nebo stav úzkosti (condition or state of anxiety), který může být léčen reboxetinem. Obecný popis OCD lze najít v mnoha standardních zdrojích jako je The American Psychiatric Press Textbook of Psychiatry, druhé vydání, vydáno Robert E. Hales, Stuart C. Yudofsky, a John A. Talbott, copyright 1994, začleněno odkazem, zvláště kapitola „Úzkostné poruchy“ začleněno odkazem. Dalším z mnoha textů je Manual of Psychiatric Therapeutics, druhé vydání, vydáno Richard I. Shader, zařazeno odkazem, především kapitola 5, Obsese a nutkání, přesněji oddíl III této kapitoly, „OCD“ strana 36, začleněno odkazem.

Léčba obsedantně kompulzivních poruch (OCD) zahrnuje podávání reboxetinu takovým způsobem a v takové podobě, které umožňují zmírnění symptomů nemoci. Podávání a dávkování reboxetinu viz výše.

Následující studie ukazuje terapeutickou účinnost reboxetinu při léčbě OCD v dávkách od 6 do 8 mg. Tato studie je poskytnuta jako ilustrace užitečnosti reboxetinu při léčbě OCD. Zde popsáný vynález by neměl být považován za omezený pouze tímto příkladem.

Pokus zahrnoval 10 pacientů s diagnózou obsedantně kompulzivní poruchy DSM-III-R, kteří byli léčeni reboxetinem po dobu 3 až 4 týdnů dávkou 6 mg první týden (4 mg večer a 2 mg ráno). Dávka byla zvýšena na 8 mg v druhém týdnu (4 mg b.i.d.). Podle posledního hodnocení CGI se jeden pacient zlepšil velmi hodně, 4 se zlepšili podstatně, 2 se zlepšili velmi málo (minimálně), zatímco u 3 nebyla pozorována změna. U pacientů, kteří na léčbu reagovali se zmenšily obsedantně kompulzivní symptomy o více než 30 % a až o 73 % (poklesla obsedantně kompulzivní symptomatologie), měřeno podle CPRS-OC škály.

II. Panická porucha (PD)

Panická porucha je pocit nebo stav úzkosti, který může být léčen reboxetinem. Obecný popis PD lze najít v mnoha standardních zdrojích jako je The American Psychiatric Press Textbook of Psychiatry, druhé vydání, vydáno Robert E. Hales, Stuart C. Yudofsky, a John A. Talbott, copyright 1994, začleněno odkazem, zvláště kapitola „Úzkostné poruchy“ začleněno odkazem. Dalším z mnoha textů je Manual of Psychiatric Therapeutics, druhé vydání, vydáno Richard I. Shader, zařazeno odkazem, především kapitola 25, „Přístupy k léčbě úzkostných stavů“, zařazeno odkazem.

Léčba panické poruchy představuje podávání reboxetinu v takové podobě a takovým způsobem, které umožňují zmírnění symptomů poruchy. Podávání a dávkování reboxetinu viz výše.

Následující studie ukazuje terapeutickou účinnost reboxetinu při léčbě panických poruch podávaného v dávkách od 6 do 8 mg . Tato studie má ilustrovat užitečnost reboxetinu jako léku pro PD a zde popsany příklad by neměl být považován za limitující.

Pokus zahrnoval 75 pacientů, kteří splňovali kritéria DSM-III pro diagnózu panické poruchy s agorafóbií nebo bez ní (300.01, 300.21) a měli alespoň 4 záchvaty paniky v měsíci před jejich přijetím a náhodně vybranou kontrolní skupinu s podáváním placebo, (dvojitý slepý pokus). Reboxetin dostávalo 37 pacientů, 38 dostávalo placebo, průměrný počet záchvatů paniky u pacientů léčených reboxetinem byl významně nižší než u pacientů s placebem. Fobické symptomy, anticipační úzkost, průceschopnost, přizpůsobení se sociálním a rodinným vztahům byly lepší v určitém časovém období u pacientů léčených reboxetinem než u pacientů s podávaným placebem.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití 2-(α -(2-ethoxyphenoxy)benzyl)-morfolinu nebo jeho farmaceuticky přijatelných solí pro výrobu léčiva pro léčbu poruchy vybrané ze skupiny obsedantně kompulzivních poruch a/nebo panických poruch a/nebo pro léčbu jakéhokoliv z příznaků kterékoliv z poruch.
2. Použití podle nároku 1, kde poruchou je obsedantně kompulzivní porucha.
3. Použití podle nároku 1, kde poruchou je panická porucha.
4. Příprava léku pro léčbu obsedantně kompulzivních poruch nebo panických poruch ze směsi obsahující 2-(α -(2-ethoxyphenoxy)benzyl)-morfolin.
5. Použití podle nároku 1 až 3, kde dávka 2-(α -(2-ethoxyphenoxy)benzyl)-morfolinu je v rozmezí od 4 do 10 mg na pacienta a den.
6. Použití podle nároku 1 až 3, kde dávka 2-(α -(2-ethoxyphenoxy)benzyl)-morfolinu je v rozmezí od 6 do 8 mg na pacienta a den.