

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **27.11.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **11.12.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/339174**
(33) Země priority: **US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.10.2004**
(Věstník č. 10/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/US2002/036132**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2003/049724**

(21) Číslo dokumentu:

2004-709

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :
A 61 K 31/00
A 61 K 31/138
A 61 P 25/28

(71) Přihlašovatel:
ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, IN, US

(72) Původce:
Bymaster Franklin Porter, Brownsburg, IN, US
Gehlert Donald Richard, Indianapolis, IN, US
McKinzie Dacid Lee, Whitestown, IN, US
Yang Charles Renkin, Indianapolis, IN, US

(74) Zástupce:
Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název přihlášky vynálezu:
Použití inhibitorů vychytávání norepinefrinu
pro léčení poruch kognitivních funkcí

(57) Anotace:
Řešení se týká použití selektivních inhibitorů vychytávání norepinefrinu, obzvláště atomoxetinu, roboxetinu a 2-alkylthio substituovaných fenoxifenyl propylaminů, pro výrobu léčiva pro léčení poruchy kognitivních funkcí, zahrnujících poruchy kognitivních funkcí způsobené demencí, deliriem a schizofrenií.

CZ 2004 - 709 A3

Použití inhibitorů vychytávání norepinefrinu pro léčení poruch kognitivních funkcí

Oblast techniky

Předložený vynález se týká použití inhibitorů vychytávání norepinefrinu pro léčení poruch kognitivních funkcí a spadá do oblasti farmaceutické chemie a medicíny centrálního nervového systému.

Dosavadní stav techniky

Porucha kognitivních funkcí je dysfunkce nebo ztráta kognitivních funkcí, to znamená procesů, pomocí nichž jsou znalosti získávány, udržovány a používány. Odhaduje se, že 2 % všech Američanů má jistý stupeň nebo formu poruchy kognitivních funkcí, s tím, že je postiženo přibližně 15 % osob ve věku nad 65 let. Poruchy kognitivních funkcí jsou nejčastěji způsobeny deliriem nebo demencí, ale mohou se vyskytnout také v souvislosti s řadou dalších poruch.

Delerium je charakterizováno poruchou vědomí a změnou poznávání, které se vyvine v průběhu krátkého časového úseku. Demence je chronické zhoršování intelektuálních funkcí a dalších kognitivních dovedností, které je dostatečně závažné, aby interferovalo se schopností provádět činnosti denního života. Ačkoli demence může nastat v libovolném věku, postihuje převážně starší osoby,

což představuje 15 % osob starších než 65 let a až 40 % osob starších než 80 let. Demence způsobuje více než polovinu příjmů v domech ošetrovatelské péče. Demence způsobená Alzheimerovou nemocí postihuje čtyři miliony Američanů, a přináší náklady přibližně 90 miliard dolarů, včetně lékařské a ošetrovatelské péče, sociálních služeb, ztráty produktivity a předčasné smrti. Alzheimerova nemoc představuje příčinu více než 65 % demencí u starších osob.

Demence jiné než Alzheimerovy demence zahrnují demence s přítomností Lewyho částic, vaskulární demenci a Binswangerovu demenci (subkortikální arteriosklerotickou encefalopatii). Demence se také může objevit u pacientů s Parkinsonovou nemocí, progresivní supranukleární obrnou, Huntingtonovou nemocí (chorea), Pickovou nemocí, demence způsobená syndromy frontálních laloků, dementia pugilistica, normotenzní hydrocefalus, subdurální krvácení, Creutzfeldt-Jakobovou nemocí, Gerstmann-Straussler-Scheinkerovou nemocí, úplnou parézou, AIDS a schizofrenií.

Současná léčení poruchy kognitivních funkcí zahrnují sloučeniny, které posilují cholinergní přenos jako je jsou donepezil, rivastigmin a takrin. Použití těchto činidel je omezeno vedlejšími účinky zahrnujícími změny zraku nebo rovnováhy, průjem, závratě, pocity na omdlení nebo pády, zvýšení frekvence močení nebo inkontinence, nervozita, agitace, zvýšené zmatení, kožní vyrážky nebo kopřivky, pomalá srdeční činnost nebo palpitace, bolesti žaludku, pocení, nekontrolovatelné pohyby, neobvyklé krvácení nebo zhmoždění, červené nebo nachové skvrny na kůži, zvracení a

ztráta tělesné hmotnosti. Další terapie je podávání ergot hyderginu. Hyderginová terapie může vyžadovat šest měsíců pro určení, zda lék bude účinný a vedlejší účinky zahrnují nucení ke zvracení.

Pro léčení poruch kognitivních funkcí jsou nutné doplňkové terapie, které jsou účinnější a lépe tolerovány než jsou způsoby léčení, které jsou v současné době k dispozici.

Předmět vynálezu

Předložený vynález se týká způsobu léčení poruch kognitivních funkcí, který zahrnuje podávání savci, který má potřebu takového léčení, účinného množství selektivního inhibitoru vychytávání norepinefrinu.

Předložený vynález se týká způsobu léčení poruch kognitivních funkcí, který je založen na novém mechanismu působení. Tento způsob zahrnuje léčení savce, trpícího poruchami kognitivních funkcí, sloučeninou, která je selektivním inhibitorem vychytávání norepinefrinu. Tento mechanismus je účinný u savců a výhodný savec je člověk.

Předložený vynález se také týká použití selektivního inhibitoru vychytávání norepinefrinu pro přípravu léčiva použitého pro léčení nebo prevenci poruch kognitivních funkcí.

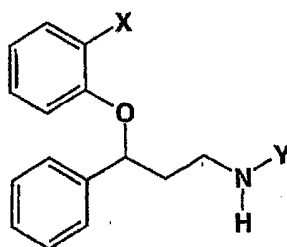
Předložený vynález se týká způsobu léčení poruchy kognitivních funkcí. Výraz "poruchy kognitivních funkcí", jak je zde užíván, se týká spektra kognitivních dysfunkcí, které jsou v rozmezí od mírného narušení kognitivních funkcí až po narušení intelektuálních funkcí a dalších kognitivních dovedností, které je natolik závažné, že interferuje se schopností provádět činnosti denního života.

Mnoho sloučenin, včetně sloučenin podrobněji diskutovaných dále, jsou selektivní inhibitory vychytávání norepinefrinu, a bezpochyby mnoho dalších bude identifikováno v budoucnosti. Ve způsobech podle předloženého vynálezu se uvažují inhibitory vychytávání, které vykazují 50 % účinnou koncentraci přibližně 1000 nM nebo méně, v protokolu, který popsali Wong a kol., Drug Development Research, 6, 397 (1985). Inhibitory vychytávání norepinefrinu, použitelné ve způsobech podle předloženého vynálezu jsou charakterizovány tím, že jsou selektivní pro inhibici vychytávání neurotransmiteru ve srovnání s jejich schopností působit jako přímí agonisté nebo antagonisté dalších receptorů. Je výhodné, aby sloučeniny použitelné ve způsobech podle předloženého vynálezu byly selektivní pro inhibici vychytávání norepinefrinu ve srovnání s jejich schopností působit jako přímí agonisté nebo antagonisté dalších receptorů v poměru alespoň desetkrát. Výhodně jsou sloučeniny, použitelné ve způsobech podle předloženého vynálezu, selektivní pro inhibici vychytávání norepinefrinu ve srovnání s jejich schopností působit jako přímí agonisté nebo antagonisté dalších receptorů v poměru alespoň stokrát. Inhibitory vychytávání norepinefrinu,

použitelné ve způsobech podle předloženého vynálezu, zahrnují neomezujícím způsobem:

Atomoxetin (dříve známý jako tomoxetin), (R)-(-)-N-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylamin, je obvykle podáván ve formě hydrochloridové soli. Atomoxetin byl nejdříve popsán v U.S. patentu č. 4,314,081. Slovo "atomoxetin" bude dále používáno pro libovolnou adiční sůl kyseliny nebo pro volnou bázi. Viz například Gehlert, a kol., Neuroscience Letters, 157, 203-206 (1993), pro diskuzi účinnosti atomoxetinu jako inhibitoru vychytávání norepinefrinu;

Sloučeniny obecného vzorce I:



I

ve kterém X je C₁-C₄ alkylthio a Y je C₁-C₂ alkyl nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl. Sloučeniny obecného vzorce I byly popsány v U.S. patentu 5,281,624, autor Gehlert, Robertson a Wong, a v Gehlert, a kol., Life Sciences, 55 (22), 1915-1920, (1995). Sloučeniny jsou popisovány jako inhibitory vychytávání norepinefrinu v mozku. Je také uváděno, že sloučeniny existují jako

stereoisomery a v souladu s tím mohou zahrnovat nejen racemáty, ale také izolované jednotlivé isomery stejně tak jako směsi jednotlivých isomerů v libovolných poměrech. Sloučeniny obecného vzorce I například zahrnují následující příklady molekul:

benzoát N-ethyl-3-fenyl-3-(2-methylthiofenoxy)propyl-aminu;
hydrochlorid (R)-N-methyl-3-fenyl-3-(2-propylthiofenoxy)-propylaminu;
(S)-N-ethyl-3-fenyl-3-(2-butylthiofenoxy)propyl-amin;
malonát N-methyl-3-fenyl-3-(2-ethylthiofenoxy)propyl-aminu;
(S)-N-methyl-3-fenyl-3-(2-terc.-butylthiofenoxy)-propylamin naftalen-2-sulfonát;
(R)-N-methyl-3-(2-methylthiofenoxy)-3-fenyl-propylamin; a
Reboxetine (EdronaxTM), 2-[α -(2-ethoxy)fenoxy-benzyl]
morfolin,

je obvykle podáván jako racemát. Byl poprvé popsán v U.S. patentu č. 4,229,449, který popisuje jeho použitelnost pro léčení deprese. Reboxetin je selektivní inhibitor vychytávání norepinefrinu. Výraz "reboxetin" zde bude používán pro označení libovolné adiční sole kyseliny nebo volné báze molekuly, existující jako racemát nebo libovolný enantiomer.

I když všechny sloučeniny, které vykazují vlastnost inhibice vychytávání norepinefrinu, jsou použitelné ve způsobech podle předloženého vynálezu, některé z nich jsou výhodné. Je výhodné, aby inhibitor vychytávání

norepinefrinu byl selektivní pro vychytávání norepinefrinu ve srovnání s vychytáváním jiných neurotransmiterů. Je také výhodné, aby inhibitor vychytávání norepinefrinu nevykazoval významnou přímou agonistickou nebo antagonistickou aktivitu vůči jiným receptorům. Je obzvláště výhodné, aby inhibitor vychytávání norepinefrinu byl zvolen ze souboru, zahrnujícího atomoxetin, reboxetin nebo (R)-N-methyl-3-(2-methylthio-fenoxy)-3-fenylpropylamin. Použití hydrochloridu tomoxetinu ve způsobech podle předloženého vynálezu je nejvýhodnější provedení předloženého vynálezu.

Další provedení předloženého vynálezu zahrnuje podávání kompozice, která vykazuje aktivitu selektivního inhibitoru vychytávání norepinefrinu. Kompozice může obsahovat jedno nebo více činidel, které jsou jednotlivě nebo společně selektivními inhibitory vychytávání norepinefrinu.

Dávkování léčiv, používaných podle předloženého vynálezu musí v závěrečné analýze být určeno ošetřujícím lékařem, který má na starosti konkrétní případ, v závislosti na znalosti léčiva, vlastností léčiva v kombinaci, určených v klinických pokusech a na údajích týkajících se pacienta, které zahrnují onemocnění jiná, než ta pro která lékař léčí pacienta. Obecné zásady dávkování a některé výhodné způsoby dávkování budou uvedeny dále.

Atomoxetin: U dospělých a starších adolescentů: od přibližně 5 mg denně do přibližně 200 mg denně; výhodně v rozmezí od přibližně 60 do přibližně 150 mg denně;

výhodněji od přibližně 60 do přibližně 130 mg denně; a ještě výhodněji od přibližně 50 do přibližně 120 mg denně; u dětí a mladších adolescentů: od přibližně 0,2 do přibližně 3,0 mg/kg denně; výhodně v rozmezí od přibližně 0,5 do přibližně 1,8 mg/kg denně;

Sloučeniny obecného vzorce I: od přibližně 0,01 mg/kg do přibližně 20 mg/kg; výhodný denní dávky jsou v rozmezí od přibližně 0,05 mg/kg do 10 mg/kg; ideálně od přibližně 0,1 mg/kg do přibližně 5 mg/kg;

Reboxetin: od přibližně 1 do přibližně 30 mg, jednou až čtyřikrát denně; výhodně od přibližně 5 do přibližně 30 mg jednou denně.

Poruchy kognitivních funkcí se vyskytují u pacientů trpících řadou dalších poruch. Předložený vynález zahrnuje použití inhibitoru vychytávání norepinefrinu pro léčbu poruch kognitivních funkcí, které se vyskytují samotné nebo v případech, kdy poruchy kognitivních funkcí se vyskytují společně s dalšími poruchami. Schizofrenní pacienti například běžně vykazují symptomy, které zahrnují poruchy kognitivních funkcí. Provedení předloženého vynálezu je proto použití inhibitoru vychytávání norepinefrinu pro léčení poruch kognitivních funkcí souvisejících se schizofrenií. Pacienti trpící schizofrenií také často vykazují negativní symptomy, jako je oploštěnost, asocialita, anergie, nerozhodnost a anhedonie. Další provedení předloženého vynálezu je použití inhibitoru

vychytávání norepinefrinu pro léčení negativních symptomů schizofrenie.

Předložený vynález se dále týká způsobu léčby pacienta trpícího nebo náchylného k psychóze, zahrnující podávání uvedenému pacientovi účinného množství první složky, kterou je antipsychotikum, v kombinaci s účinným množstvím druhé složky, kterou je inhibitor vychytávání norepinefrinu. Předložený vynález se také týká farmaceutická kompozice, která zahrnuje první složku, kterou je antipsychotikum a druhou složku, která je inhibitor vychytávání norepinefrinu.

V obecném provedení tohoto aspektu předloženého vynálezu je první složkou sloučenina, která působí jako antipsychotikum. Antipsychotikum může být buď typické antipsychotikum jako je haloperidol, nebo atypické antipsychotikum. Podstatným znakem atypického antipsychotika je menší míra akutních extrapyramidálních symptomů, obzvláště dystonií, souvisejících s terapií, ve srovnání s typickým antipsychotikem jako je haloperidol. Clozapin, prototyp atypického antipsychotika, se odlišuje od typického antipsychotika v následujících vlastnostech: (1) větší celková účinnost léčení psychopatologie u pacientů se schizofrenií neresponsivní na typická antipsychotika; (2) větší účinnost při léčení negativních symptomů schizofrenie; a (3) méně časté a kvantitativně menší vzrůsty koncentrací prolaktinu v séru v souvislosti s terapií (Beasley, a kol., Neuropsychopharmacology, 14 (2), 111-123, (1996)).

Ačkolí jak typická, tak i atypická antipsychotika jsou použitelná ve způsobech a přípravcích podle předloženého vynálezu, je výhodné, aby první složka kompozice byla atypické antipsychotikum.

Typická antipsychotika zahrnují neomezuujícím způsobem:

Chlorpromazin, 2-chlor-10-(3-dimethylaminopropyl)fenothiazin, který je popsán v U.S. patentu 2,645,640. Jeho farmakologie byla revidována (Crismon, Psychopharmacol. Bul., 4, 151 (October 1967);

Droperidol, 1-(1-[3-(p-fluorbenzoyl)propyl]-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridyl)-2-benzimidazolinon, je popsán v U.S. patentu 3,141,823;

Haloperidol, 4-[4-(4-chlorfenyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]-1-(4-fluorfenyl)-1-butanon, je popsán v U.S. patentu 3,438,991. Byla popsána jeho terapeutická účinnost u psychóz (Beresford a Ward, Drugs, 33, 31-49 (1987);

Thioridazin, hydrochlorid 1-hydroxy-10-[2-(1-methyl-2-pyridinyl)ethyl]-2-(methylthio)fenothiazinu, byl popsán v článku Bourquin a kol. (Helv. Chim. Acta, 41, 1072 (1958)). Bylo popsáno jeho použití jako antipsychotika (Axelsson, a kol., Curr. Ther. Res., 21, 587 (1977)); a

03.08.04

Trifluoperazin, hydrochlorid 10-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)-propyl]-2-trifluormethylfenthiazinu je popsán v U.S. patentu 2,921,069.

Atypická antipsychotika zahrnují neomezujícím způsobem:

Olanzapin, 2-methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin, je známá sloučenina a je popsán v U.S. patentu č. 5,229,382 jako použitelný při léčení schizofrenie, schizofreniformní poruchy, akutní mánie, mírných úzkostných stavů a psychózy;

Clozapin, 8-chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin, je popsán v U.S. patentu č. 3,539,573. Byla popsána jeho klinická účinnost při léčení schizofrenie (Hanes, a kol., Psychopharmacol. Bull., 24, 62 (1988));

Risperidon, 3-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidino]ethyl]-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin-4-on, a jeho použití při léčení psychotických onemocnění jsou popsány v U.S. patentu č. 4,804,663;

Sertindol, 1-[2-[4-[5-chlor-1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl]-1-piperidinyl]ethyl]imidazolidin-2-on, je popsán v U.S. patentu č. 4,710,500. Jeho použití při léčení schizofrenie je popsáno v U.S. patentech č. 5,112,838 a 5,238,945;

03.08.04

Kvetiapin, 5-[2-(4-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-yl-1-piperazinyl)ethoxy]ethanol, a jeho aktivita v pokusech, které demonstrují jeho použitelnost při léčení schizofrenie, jsou popsány v U.S. patentu č. 4,879,288. Kvetiapin je typicky podáván ve formě svého (E)-2-butendioátové (2 : 1) soli; a

Ziprasidon, 5-[2-[4-(1,2-benzoisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-6-chlor-1,3-dihydro-2H-indol-2-on, je typicky podáván jako hydrochlorid monohydrát. Sloučenina je popsána v U.S. patentech č. 4,831,031 a 5,312,925. Jeho aktivita v pokusech, které demonstrují jeho použitelnost při léčení schizofrenie, je popsána v U.S. patentu č. 4,831,031.

Podobně, pokud je toto provedení předloženého vynálezu nahlíženo v širším smyslu, druhá složka kompozice je sloučenina, která působí jako inhibitor vychytávání norepinefrinu, jak byl popsán výše.

Je zřejmé, že i když použití jediného antipsychotika jako první složky kompozice je výhodné, kombinace dvou nebo více antipsychotik může být použita jako první složka, pokud je to nutné nebo žádoucí.

Podobně i když použití jediného inhibitoru vychytávání norepinefrinu jako druhé složky kompozice je výhodné, kombinace dvou nebo více inhibitorů vychytávání norepinefrinu může být použita jako druhá složka, pokud je to nutné nebo žádoucí.

Zatímco všechny kombinace první a druhé složky kompozice jsou použitelné a cenné, jisté kombinace jsou zejména cenné a jsou výhodné, jako například následující kombinace:

olanzapin/atomoxetin

olanzapin/reboxetin

olanzapin/(R)-N-methyl-3-(2-methylthiofenoxy)-3-

fenylpropylamin

clozapin/atomoxetin

risperidon/atomoxetin

sertindol/atomoxetin

kvetiapin/atomoxetin

ziprasidon/atomoxetin

Obecně kombinace a způsoby léčení, používající olanzapin jako první složku jsou výhodné. Kromě toho kombinace a způsoby léčení používající atomoxetin jako druhou složku jsou výhodné. Obzvláště výhodné jsou kombinace a způsoby léčení, používající olanzapin jako první složku a atomoxetin jako druhou složku. Je obzvláště výhodný, aby pokud první složka je olanzapin, aby se jednalo o olanzapin ve formě II, jak je popsána v U.S. patentu 5,736,541.

Je dále výhodné, aby polymorf olanzapinu ve formě II byl podáván jako v zásadě čistý polymorf olanzapinu ve formě II. Jak je zde užíván "v zásadě čistý" se týká polymorf olanzapinu ve formě II, který obsahuje méně než přibližně 5 % formy I, výhodně méně než přibližně 2 % formy I a výhodněji méně než přibližně 1 % formy I. Dále, "v zásadě

čistá" forma II bude obsahovat méně než přibližně 0,5 % souvisejících látek, kde "související látky" se týkají nežádoucích chemických nečistot nebo zbytků rozpouštědel nebo vody. Obzvláště by měla "v zásadě čistá" forma II obsahovat méně než přibližně 0,05 % obsahu acetonitrilu, výhodněji méně než přibližně 0,005 % obsahu acetonitrilu. Současně s tím by polymorf podle předloženého vynálezu měl obsahovat méně než 0,5 % související vody.

Ačkoli olanzapin ve formě II je výhodný, je zřejmé, že tak jak je zde užíván, výraz "olanzapin" zahrnuje všechny solváty a polymorfní formy, pokud není uvedeno jinak.

Zkušenému čtenáři je zřejmé, že většina nebo všechny sloučeniny používané podle předloženého vynálezu jsou schopné tvorby solí a že všechny formy solí, které jsou běžně používány ve farmakologii, mohou být použity, často protože snáze krystalizují a čistí se než volné báze. Ve všech případech použití farmaceutických látek popsaných výše, ve formě solí, se předpokládá ve zde uvedeném popisu a často je výhodné, a farmaceuticky přijatelné soli všech sloučenin jsou zahrnuty v jejich názvech. Obzvláště výhodné farmaceuticky přijatelné soli jsou soli vytvořené s kyselinou chlorovodíkovou.

Dávky první složky léčiva používaného v tomto provedení předloženého vynálezu musí být v konečné analýze stanoveny ošetřujícím lékařem na základě znalosti účinné látky, vlastností účinné látky v kombinaci, jak byly určeny klinickými pokusy a charakteristikami pacienta, které

zahrnují nemoci jiné, než pro které léákař léčí pacienta. Základní zásady a některé výhodné dávky mohou a budou zde uvedeny. Základní zásady dávkování pro některé z látek budou nejprve uvedeny odděleně; pro stanovení zásad pro vytvoření libovolné požadované kombinace je možno vzít základní zásady pro každou složku kompozice.

Chlorpromazin: od přibližně 25-75 mg denně do přibližně 75-150 mg denně;

Droperidol: přibližně 5 mg injekcí;

Haloperidol: od přibližně 1-15 mg denně do přibližně 100 mg denně, podáván orálně nebo injekcí;

Thioridazin: přibližně 75-150 mg denně;

Trifluoperazin: od přibližně 4-10 mg denně do přibližně 1-20 mg denně;

Olanzapin: od přibližně 0,25 do 50 mg, jednou denně; výhodně od 1 do 30 mg jednou denně; a nejvýhodněji od 1 do 25 mg jednou denně;

Clozapin: od přibližně 12,5 do 900 mg denně; výhodně od přibližně 150 do 450 mg denně;

Risperidon: od přibližně 0,25 do 16 mg denně; výhodně od přibližně 2 do 8 mg denně;

Sertindol: od přibližně 0,0001 do 1,0 mg/kg denně;

Kvetiapin: od přibližně 1,0 do 40 mg/kg podáváno jednou denní nebo v rozdělených dávkách;

Ziprasidon: od přibližně 5 do 500 mg denně; výhodně od přibližně 50 do 100 mg denně.

Obecněji vyjádřeno je možné vytvořit kombinaci podle předloženého vynálezu volbou dávky sloučenin představujících první a druhou složku, postupující podle ducha výše uvedených zásad.

Provedení předloženého vynálezu, představované adjunktivní terapií, se provádí podáváním první složky společně s druhou složkou způsobem, který vytváří účinnou hladinu sloučenin v těle ve stejnou dobu. Orální podávání adjunktivní kombinace je výhodné. Obě složky mohou být podávány společně, v jediné dávkové formě nebo mohou být podávány odděleně. Orální podávání však není jediným způsobem podávání nebo dokonce jediným výhodným způsobem podávání. Například transdermální podávání může být velmi žádoucí u pacientů, kteří jsou zapomětliví nebo neochotní užívat orální lék. Podávání cestou perkutánní, intravenózní, intramuskulární, intranasální nebo intrarektální může být v jistých situacích rozumné. Způsob podávání může být obměňován libovolným způsobem, omezeným fyzikálními vlastnostmi účinné látky, vhodností pro pacienta a ošetřující osobu a dalšími relevantními

okolnostmi (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18.vydání, Mack Publishing Co. (1990)).

Adjunktivní kombinace může být podávána jako jediná farmaceutická kompozice a tímto způsobem jsou farmaceutické kompozice, zahrnující obě sloučeniny, důležitým provedeními předloženého vynálezu. Takové kompozice mohou mít libovolnou fyzikální formu, která je farmaceuticky přijatelná, ale orálně užitelné farmaceutické kompozice jsou obzvláště výhodné. Takové adjunktivní farmaceutické kompozice obsahují účinné množství každé ze sloučenin, jejichž účinná množství se vztahují k denní dávce sloučenin, které mají být podávány. Každá adjunktivní dávková jednotka může obsahovat denní dávky všech sloučenin nebo může obsahovat zlomek denní dávky, jako je například jedna třetina dávky. Alternativně každá dávková jednotka může obsahovat celou dávku jedné sloučeniny a zlomek dávky druhé ze sloučenin. V takovém případě pacient by denně užíval jednu kombinovanou dávkovou jednotku a jednu nebo více jednotek obsahujících pouze druhou ze sloučenin. Množství každé účinné látky, která má být obsažena v každé dávkové jednotce závisí na povaze účinné látky, zvolené pro uvažovanou terapii a na dalších faktorech, jako je indikace, která je pro adjunktivní terapii dána.

Farmaceutické kompozice se připravují způsobem dobře známým ve farmaceutickém oboru. Nosič nebo excipient může být pevný, polotuhý nebo kapalný materiál, který může sloužit jako vehikulum nebo médium pro aktivní složku. Vhodné nosiče nebo excipienty jsou dobře známy v oboru.

Farmaceutické kompozice mohou být upraveny pro orální, inhalační, parenterální nebo topické použití a mohou být podávány pacientovi ve formě tablet, kapslí, aerosolů, inhalantů, čípků, roztoků, suspenzí a podobně.

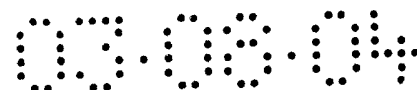
Sloučeniny použitelné ve způsobech podle předloženého vynálezu mohou být podávány orálně například s inertním ředidlem nebo v kapslích nebo lisovány do tablet. Pro účely orálního terapeutického podávání sloučeniny mohou být smíchány s excipienty a používány ve formě tablet, pilulek, kapslí, elixírů, suspenzí, sirupů, oplatek, žvýkacích gum a podobně. Tyto přípravky by měly obsahovat alespoň 4 % sloučeniny podle předloženého vynálezu, účinné složky, ale mohou být obměňovány v závislosti na konkrétní formě a mohou být výhodně zahrnuty v množství v rozmezí od 4 % do přibližně 70 % hmotnosti dávkové jednotky. Množství sloučeniny přítomné v kompozici je takové, aby bylo dosaženo vhodné dávky. Výhodné kompozice a přípravky použitelné ve způsobech podle předloženého vynálezu mohou být snadno určeny odborníkem v oboru.

Tablety, pilulky, kapsle, pastilky a podobně mohou také obsahovat jeden nebo více následujících adjuvans: vazebná činidla jako je mikrokrytalická celulóza, tragakantová guma nebo želatina; excipienty jako je škrob nebo laktóza, desintegrační činidla jako je kyselina alginová, Primogel, kukuřičný škrob a podobně; lubrikanty jako je stearan hořečnatý nebo Sterotex; glidanty jako je koloidní oxid křemičitý; a mohou být přidána sladidla jako je sacharóza nebo sacharin nebo chuťová činidla jako je pepermint,

methylsalicylát nebo pomerančová příchut'. Pokud je formou dávkové jednotky kapsle, může obsahovat kromě materiálů výše uvedeného typu také kapalný nosič jako je polyethylen glykol nebo mastný olej. Další formy dávkových jednotek mohou obsahovat další různé materiály, které modifikují fyzikální formu dávkové jednotky, jako jsou například povlaky. Proto mohou být tablety nebo pilulky povlečeny cukrem, šelakem nebo dalším povlakovým činidlem. Sirup může obsahovat kromě přítomných sloučenin také sacharózu jako sladidla a jistá konzervační činidla, barviva a chuťová činidla. Materiály použité pro přípravu těchto různých kompozic by měly být farmaceuticky čisté a netoxické v používaných množstvích.

Přípravky vhodné pro podávání hydrochlorid R-(-)-N-methyl 3-((2-methylfenyl)oxy)-3-fenyl-1-aminopropanu (atomoxetin) obsahuje suchou směs hydrochloridu R-(-)-N-methyl 3-((2-methylfenyl)oxy)-3-fenyl-1-aminopropanu s ředidlem a lubrikantem. Škrob, jako je preželatinovaný kukuřičný škrob, je vhodné ředidlo a silikonový olej, jako je dimethikon, je vhodný lubrikant pro použití v tvrdých želatinových kapslích. Vhodné přípravky jsou vytvořeny tak, že obsahují od přibližně 0,4 do 26 % hydrochloridu R-(-)-N-methyl 3-((2-methylfenyl)oxy)-3-fenyl-1-aminopropanu, od přibližně 73 do 99 % škrobu a od přibližně 0,2 do 1,0 % silikonového oleje.

Následující tabulky ilustrují obzvláště výhodné atomoxetinové přípravky:



Složka	2,5 mg	5 mg	10 mg	18 mg	20 mg	25 mg	40 mg	60 mg
hydrochlorid R -(-)-N-methyl 3-((2-methyl- fenyl)oxy)-3- fenyl-1- aminopropanu	1,24	2,48	4,97	8,94	9,93	12,42	19,87	22,12
Dimethikon	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Preželatinovaný škrob	98,26	97,02	94,53	90,56	89,57	87,08	79,63	77,38

Složka (mg/kapsle)	2,5 mg	5 mg	10 mg	18 mg	20 mg	25 mg	40 mg	60 mg
hydrochlorid R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl- fenyl)oxy)-3- fenyl-1- aminopropanu	2,86	5,71	11,43	20,57	22,85	28,57	45,71	68,56
Dimethikon	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,55
Preželatinovaný škrob	225 ,99	223 ,14	217 ,42	208 ,28	206 ,00	200 ,28	183 ,14	239 ,89
Hmotnost náplně kapsle (mg)	230	230	230	230	230	230	230	310
Velikost kapsle	3	3	3	3	3	3	3	2

Pro účely parenterálního terapeutického podávání mohou být sloučeniny podle předloženého vynálezu vloženy do roztoku nebo suspenze. Tyto přípravky typicky obsahují alespoň 0,1 % sloučeniny podle předloženého vynálezu, ale mohou být obměňovány v rozmezí od 0,1 do přibližně 90 % hmotnosti kompozice. Množství sloučeniny obecného vzorce I, přítomné v takové kompozici je takové, aby byla dosažena vhodná

dávka účinné látky. Roztoky nebo suspenze mohou také obsahovat jeden nebo více následující adjuvans: sterilní ředidla jako je voda pro injekce, solný roztok, fixované oleje, polyethylen glykoly, glycerin, propylen glykol nebo další syntetická rozpouštědla; antibakteriální činidla jako je benzyl alkohol nebo methyl paraben; antioxidanty jako je kyselina askorbová nebo hydrogensířičitan sodný; chelační činidla jako je ethylen diamintetra-octová kyselina; pufrý jako jsou octany, citronany nebo fosforečnany a činidla pro úpravu tonicity jako je chlorid sodný nebo dextróza. Parenterální přípravek může být uzavřen v ampulích, stříkačkách na jedno použití nebo v nádobkách s více dávkami, vyrobených ze skla nebo plastu. Výhodné kompozice a přípravky mohou být určeny odborníkem v oboru.

Inhibice nebo vychytávání norepinefrinu

Schopnost sloučenin inhibovat vychytávání norepinefrinu může být měřeno obecnou procedurou, kterou popsali Wong a kol., supra.

Samci krys Sprague-Dawley o hmotnosti 150 - 250 g se dekapitují a mozky se okamžitě odeberou. Mozkové kůry se homogenizují v 9 objemech média, obsahujícího 0,32 M sacharózy a 10 mM glukózy. Surové synaptosomální přípravky se izolují po diferenciální centrifugaci při 1000 x g po dobu 10 minut a 17000 x g po dobu 28 minut. Konečný pelet se suspenduje v témže médiu a uchovává na ledu až do použití téhož dne.

Synaptosomální vychytávání ^3H -norepinefrinu se určí následujícím způsobem. Kortikální synaptosomy (ekvivalent 1 mg proteinu) se inkubují za teploty 37°C po dobu 5 minut v 1 ml Krebsova hydrogenuhličitanového média, obsahujícího také 10 mM glukózy, 0,1 mM iproniazidu, 1 mM kyseliny askorbové, 0,17 mM EDTA a 50 nM ^3H -norepinefrinu. Reakční směs se okamžitě zředí 2 ml ledově studeného Krebsova hydrogenuhličitanového pufru a podtlakově filtruje v přístroji pro izolaci buněk (Brandel, Gaithersburg, MD, USA). Filtry se dvakrát proplachují přibližně 5 ml ledově studeného 0,9 % solného roztoku a vychytávání ^3H -norepinefrinu se určuje kapalinovým scintilačním počítačem. Akumulace ^3H -norepinefrinu za teploty 4°C se považuje za pozadí a odečítá se ode všech měření. Koncentrace testované sloučeniny, požadovaná pro inhibici 50 % akumulace ^3H -norepinefrinu (hodnota IC_{50}) se určí lineární regresní analýzou.

Předložený vynález se týká způsobu léčení poruchy kognitivních funkcí. K poruchám kognitivních funkcí může docházet u pacientů, trpících řadou dalších poruch. Způsoby podle předloženého vynálezu jsou použitelné pro léčení poruch kognitivních funkcí, souvisejícími s poruchami klasifikovanými v Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Version, který publikovala American Psychiatric Association (DSM-IV). DSM kódy poruch jsou uvedeny dále pro informaci čtenáře.

Delirium způsobené obecným lékařským stavem	293,0
Delirium jinak ne specifikované	780,09
Demence Alzheimerova typu	
Časný nástup s deliriem	290,11
Časný nástup s přeludy	290,12
Časný nástup nekomplikovaný	290,10
Pozdní nástup s deliriem	290,3
Pozdní nástup s přeludy	290,20
Pozdní nástup nekomplikovaný	290,0
Vaskulární demence	
S deliriem	290,41
S přeludy	290,42
Nekomplikovaná	290,40
Demence způsobená HIV onemocněním	294,1
Demence způsobená traumatem hlavy	294,1
Demence způsobená Parkinsonovou nemocí	294,1
Demence způsobená Huntingtonovou nemocí	294,1
Demence způsobená Pickovou nemocí	290,10
Demence způsobená Creutzfeldt-Jakobovou nemocí	290,10
Demence způsobená jiným obecným lékařským stavem	294,1
Demence jinak nespecifikovaná	294,8
Amnestická porucha v důsledku obecného lékařského stavu	294,0
Amnestická porucha Jinak nespecifikovaná	294,8
Kognitivní Porucha Jinak nespecifikovaná	294,9
Schizofrenie paranoidního typu	295,30
Schizofrenie dezorganizovaného typu	295,10
Schizofrenie katatonního typu	295,20

Schizofrenie nediferencovaného typu	295,90
Schizofrenie residuálního typu	295,60
Schizofreniformní porucha	295,40
Schizoafektivní porucha	295,70

Odborníkovi v oboru je zřejmé, že výše uvedené poruchy jsou ilustrativní pro takové indikace, ve kterých se mohou objevit poruchy kognitivních funkcí a nejsou zamýšleny jako omezení rozsahu předmětu předloženého vynálezu jakýmkoli způsobem.

Psychotické stavy, určené pro léčbu adjunktivní terapií podle jednoho provedení předloženého vynálezu zahrnují schizofrenii, schizofreniformní nemoci, akutní mánii a schizoafektivní poruchy. Názvy dané těmto stavům představují onemocnění s mnoha stavy. Následující seznam ilustruje řadu těchto chorobných stavů, přičemž mnohé z nich jsou klasifikovány v Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. vydání, který publikovala American Psychiatric Association (DSM). DSM kódy těchto chorobných stavů jsou uvedeny dále, pokud jsou dostupné, pro informaci čtenáře.

Schizofrenie paranoidního typu	295,30
Schizofrenie dezorganizovaného typu	295,10
Schizofrenie katatonického typu	295,20
Schizofrenie nediferenciovaného typu	295,90
Schizofrenie residuálního typu	295,60

Schizofreniformní porucha	295,40
Schizoafektivní porucha	295,70

Předložený vynález je také použitelný pro léčení poruchy kognitivních funkcí, který souvisí s nástupem menopausy.

Způsoby podle předloženého vynálezu je účinné pro léčení pacientů, kteří jsou děti, dospívající osoby nebo dospělé osoby a není významný rozdíl v symptomech nebo detailech způsobů léčení pro pacienty rozdílného věku. Obecně však je pro účely popisu předloženého vynálezu za dítě považován pacient před dosažením věku puberty, za dospívající osobu (adolescent) je považován pacient od věku puberty až do přibližně 18 let věku a za dospělou osobu je považován pacient ve stáří 18 roků nebo starší.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Okamžitě-časný gen, c-fos, a jeho proteinové produkty byly rostoucím způsobem používány jako markery aktivace neuronů (Dragunow a Faull, J. Neurosci. Methods, 29 261-265 (1989); Morgan a Curran, Prog. In Brain Res., 86, 287- 294 (1990); Robertson, a kol., J. Pharmacol. Exp. Ther., 271, 1058 - 1066 (1994)). C-fos aktivace se měří jak je ilustrováno dále pro atomoxetin.

Dvě hodiny po podání atomoxetinu (3 mg/kg, i. p.), byly krysy hluboce anestetizovány pentobarbitalem sodným (60 mg/kg, i. p.) a byla jim provedena transkardiální perfúze 100 ml fosfátového roztoku (PBS) následovaného 100 ml 4 % paraformaldehydu v PBS. Mozky byl rychle odebrány, postfixovány po 90 minut v 4 % paraformaldehydu a potom byly přeneseny do 30 % sacharózy za teploty 4 °C až do nasycení. Po rychlém zmrazení byly vyříznuty seriální 30 µm řezy a byly vloženy do PBS až do zpracování pomocí imunohistologickými chemickými postupy. Stručně řečeno byly řezy inkubovány v PBS, obsahujícím blokující sérum a 0,5 % Triton-X 100 po dobu 1 hodiny. Řezy byly potom inkubovány protilátkou proti Fos (Santa Cruz Biotechnology, Inc.) za teploty 4 °C a přes noc. Vizualizace imunoreaktivity Fos typu byla prováděna soupravou Vectastain ABC Elite Kit (Vector Labs, Burlingame, CA) za použití standardního protokolu, dodávaného spolu se soupravou. Niklem intenzifikovaný diaminobenzidín (DAB) byl používán jako chromagen pro získání šedo-černého precipitačního produktu. Po provedení vizualizace Fos imunoreaktivity byly řezy vloženy na želatinou pokrytá sklíčka a ponechány uschnout. Řezy byly potom dehydratovány a zakryty. Buňky exprimující Fos byly kvantitativně určovány pomocí zobrazovacího systému MCID M2 (Imaging Research, St. Catherines, Ontario).

Atomoxetin překvapivě zvyšoval expresi c-fos pouze v kortikálních oblastech, jak je demonstrováno daty uvedenými v následující tabulce.

Léčení	Prefrontální kortex**	Nucleus Accumbens**	Striatum**
Vehikulum	80±28	129±33	118±26
Atomoxetin	296±26*	152±44	102±35

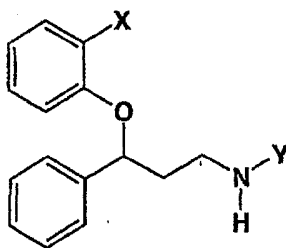
* = $p < 0,001$

** Fos pozitivních buněk na mm²

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití selektivního inhibitoru vychytávání norepinefrinu pro výrobu léčiva pro léčení poruch kognitivních funkcí.

2. Použití podle nároku 1, kde selektivní inhibitor vychytávání norepinefrinu je zvolen ze souboru, zahrnujícího atomoxetin, reboxetin a sloučeniny obecného vzorce I:



I

ve kterém X je C₁-C₄ alkylthio a Y je C₁-C₂ alkyl nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

3. Použití podle nároku 2, ve kterém selektivní inhibitor vychytávání norepinefrinu je atomoxetin.

4. Použití podle nároku 2, ve kterém selektivní inhibitor vychytávání norepinefrinu je hydrochlorid atomoxetinu.

5. Použití podle kteréhokoli z nároků 1-4, ve kterém poruchy kognitivních funkcí jsou poruchy kognitivních funkcí způsobené demencí.

6. Použití podle kteréhokoli z nároků 1-4, ve kterém poruchy kognitivních funkcí jsou poruchy kognitivních funkcí způsobené deliriem.

7. Použití podle kteréhokoli z nároků 1-4, ve kterém poruchy kognitivních funkcí jsou poruchy kognitivních funkcí způsobené schizofrenií.