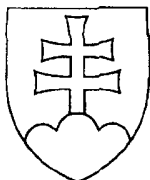


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

286667

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2009):

A61K 31/5375

A61P 25/00

- (21) Číslo prihlášky: **50021-2007**
(22) Dátum podania prihlášky: **22. 6. 2000**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **5. 3. 2009**
Vestník ÚPV SR č.: **3/2009**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/141 968, 60/144 131, 60/158 256, 60/170 381**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **1. 7. 1999 16. 7. 1999, 6. 10. 1999, 13. 12. 1999**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US, US, US, US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **2. 7. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **07/2002**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **18. 2. 2009**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky: **1938-2001**
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US00/17256**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO01/01973**
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

(73) Majiteľ: **PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, Kalamazoo, MI, US;**

(72) Pôvodca: **Wong Erik H. F., Portage, MI, US;**
Ahmed Saeeduddin, Portage, MI, US;
Marshall Robert Clyde, Mattawan, MI, US;
McArthur Robert, Kalamazoo, MI, US;
Taylor Duncan P., Kalamazoo, MI, US;
Birgersson Lars, Martinsville, NJ, US;
Cetera Pasquale, Annandale, NJ, US;

(74) Zástupca: **Bachratá Magdaléna, Mgr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Použitie opticky čistého (S,S)-reboxetínu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli na výrobu lieku na liečenie alebo prevenciu chronického únavového syndrómu**

(57) Anotácia:
Opísané je použitie opticky čistého (S,S)-reboxetínu obsahujúceho menej ako 10 % hmotnostných (R,R)-reboxetínu pri výrobe liekov na liečenie alebo prevenciu chronického únavového syndrómu.

SK 286667 B6

Oblasť techniky

Vynález sa vzťahuje na použitie (S,S)-reboxetínu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli na prípravu lieku na liečenie alebo prevenciu chronického únavového syndrómu.

5

Doterajší stav techniky

Mnoho typov depresívnych, mentálnych porúch, porúch chovania a neurologických porúch má príčinu v narušení mozgových dráh, ktoré menia signály použitím určitých monoamínových neurotransmiterov. Monoamínové transmiery zahŕňajú napríklad norepinefrín (noradrenalín), serotonin (5-HT) a dopamín. Pod normálne hladiny norepinefrínu sú spojené s radom symptónov zahŕňajúcich stratu energie, motivácie a záujmu o život. Teda normálna hladina norepinefrínu je nevyhnutná na zachovanie energie a spôsobilosti odmeniť sa.

Tieto neurotransmitery putujú zo zakončenia neurónu cez malú štrbinu (t. j. synaptickú štrbinu) a viažu sa na receptorové molekuly na povrchu ďalšieho neurónu. Toto naviazanie vyvoláva vnútrobunkové zmeny, ktoré iniciujú alebo aktivujú odpoveď alebo zmenu v postsynaptickom neuróne. Inaktivácia nastáva primárne transportom (t. j. opätovným príjmom) neurotransmitera späť do presynaptického neurónu. Abnormálnosť v noradrenergnom prenose vedie k rôznym typom depresívnych, mentálnych porúch, porúch chovania a neurologických porúch vlastných radu symptómov zahrnujúcich stratu energie, motivácie a záujmu o život. Vo všeobecnosti pozri R. J. Baldessarini, „Drugs and the Treatment of Psychiatric disorders: Depression and Mania“ v *Goodman's and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, McGraw-Hill, NY, NY, str. 432-439 (1996).

Reboxetín (t. j. 2-[(2-etoxyfenoxy)(fenyl)metyl]morfolín) zvyšuje koncentráciu fyziologicky aktívneho norepinefrínu, napríklad zabránením opätovného príjmu norepinefrínu. Reboxetín je inhibítor opätovného príjmu norepinefrínu a ukázalo sa, že je účinný pri krátkodobej (teda menej než osem týždňov) a dlhodobej liečbe depresie. Ukázalo sa, že reboxetín má fakticky účinnosť podobnú fluoxetínu, imipramínu a desipramínu, ktoré sú bežne predpisovanými antidepresívami, tak u dospelých, ako u detských pacientov. Pozri S. A. Montgomery, *Reboxetin: Additional Benefits to the Depressed Patient*, *Psychopharmacol (Oxf)* 11:4 Suppl., S9-15 (Anotácia) (1997).

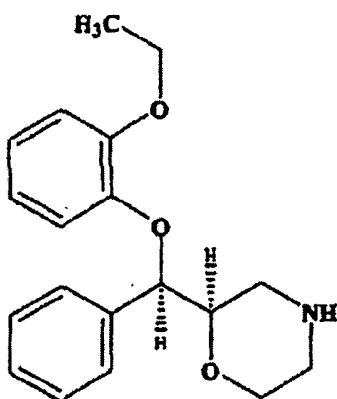
Antidepresívne lieky sú často rozdelené na „generácie“. Prvá generácia zahŕňala inhibítory monoaminoxidázy (napríklad izokarboxazid a fenylhydrazín) a tricyklické látky (napríklad imipramín). Druhá generácia antidepresívnych liečiv zahŕňala zlúčeniny ako napríklad mianserin a trazodón. Tretia generácia zahŕňa liečivá nazývané inhibítory selektívneho opätovného príjmu (napríklad fluoxetín, sertralín, paroxetín a reboxetín). Tieto liečivá boli charakterizované relatívne selektívnym účinkom na len jeden z troch hlavných monoamínových systémov, o ktorých sa predpokladá, že sa podieľajú na depresii (t. j. 5-HT (serotonin), noradrenalín (norepinefrín) a dopamín). APP Textbook of Psychopharmacology (A. F. Schatzberg a C. B. Nemeroff), American Psychiatric Press, 2. vydanie (1998); Lexicon of Psychiatry, Neurology and Neurosciences (F. J. Ayd, Jr.), Williams and Wilkins (1995). O antidepresívnej účinnosti reboxetínu svedčí jeho schopnosť zabrániť reserpinom vyvolanému blefarospazmu a hypotermii pri myšiach, down-regulácii β -adrenergných receptorov a desenzitizácii s noradrenalinom spojenej adenylát cyklázy. Pozri M. Brunello a G. Racagni, „Rationale for the Development of Noradrenalin Reuptake Inhibitors“, *Human Psychopharmacology*, zv. 13, S-13-519, Suppl. 13-519 (1998).

Podľa prehľadu od Briana E. Leonarda, desipramín, maprotilín a lofepramín sú relatívne selektívne inhibítory opätovného príjmu s preukázanou účinnosťou. Tieto látky zvyšujú mozgový noradrenalín a teda spôsobujú úľavu v depresii. Mianserin a mirtazepín tiež majú účinky podobné antidepresívam zvyšovaním dostupnosti noradrenalínu prostredníctvom zablokovania presynaptických α_2 -adrenoreceptorov. Ďalej oxaprotilín, fezolamín a tomoxetín sú účinné a selektívne inhibítory opätovného príjmu norepinefrínu, ktoré neinteragujú s neurotransmiterovými receptormi a preto nespôsobujú mnoho z vedľajších účinkov charakteristických pre klasické tricyklické antidepresíva. Pozri Brian E. Leonard, „The Role of Noradrenalin in Depression: A Review“, *Journal of Psycho-pharmacology*, zv. 11, č. 4 (Suppl.), str. S39-S47 (1997).

Reboxetín je tiež selektívnym inhibítorom opätovného príjmu norepinefrínu, ktorý tiež spôsobuje menej vedľajších účinkov spojených s podávaním klasických tricyklických antidepresív. O antidepresívnom účinku reboxetínu svedčí schopnosť zabrániť reserpinom vyvolanému blefarospazmu a hypotermii pri myšiach, down-regulácii β -adrenergných receptorov a desenzitizácii s noradrenalinom spojenej adenylát cyklázy. Pozri M. Brunello a G. Racagni, „Rationale for the Development of Noradrenalin Reuptake Inhibitors“, *Human Psychopharmacology*, zv. 13, S-13-519, Suppl. 13-519 (1998).

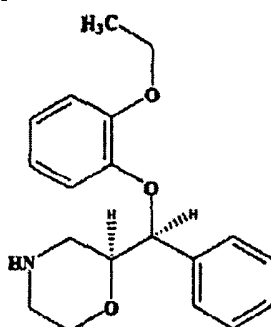
Reboxetín je vo všeobecnosti opísaný v Melloni a spol. US patentoch č. 4 229 449, 5 068 433 a 5 391 735 a v GB 2 167 407, ktoré sú týmto zahrnuté odkazom. Chemicky má reboxetín dve chirálne centrá a teda existuje ako dve dvojice diastereomérov, ukázaných ako izoméry vzorcov (I) až (IV):

60



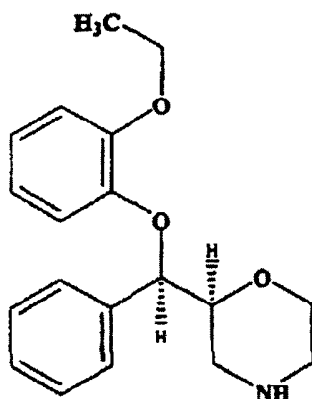
(I) ,

(R,R) 2-[(2-etoxyfenoxy)(fenyl)metyl]morfolín



(II) ,

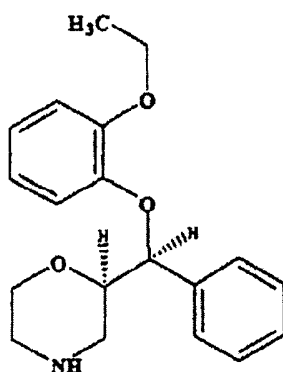
(S,S) 2-[(2-etoxyfenoxy)(fenyl)metyl]morfolín



(III) ,

5

(R,S) 2-[(2-etoxyfenoxy)(fenyl)metyl]morfolín



(IV) .

(S,R) 2-[(2-etoxyfenoxy)(fenyl)metyl]morfolín

Rad organických zlúčenín sa vyskytuje v opticky aktívnych formách, čo znamená, že majú schopnosť otáčať rovinu rovinné polarizovaného svetla. Pri opise opticky aktívnej zlúčeniny sú prefixy *R* a *S* používané

10

na označenie absolútnej konfigurácie molekuly okolo chirálneho(ych) centra (centier). Prefixy D a L alebo (+) alebo (-) označujú znamienko otáčania rovinne polarizovaného svetla zlúčeninou, kde L alebo (-) znamená, že zlúčenina je ľavotočivá. Naopak, zlúčenina s prefixom D alebo (+) je pravotočivá. Neexistuje žiadna korelácia medzi názvoslovím pre absolútnu stereochemiu a pre rotáciu enantiomérov. Teda kyselina D-mliečna je to isté ako kyselina (-) mliečna a kyselina L-mliečna je to isté ako kyselina (+) mliečna. Pre danú chemickú štruktúru je každý z párov enantiomérov identický až na to, že sú navzájom nepreložiteľnými zrkadlovými obrazmi. Špecifický stereoizomér môže byť tiež spomenutý ako enantiomér a zmes týchto izomérov sa často nazýva enantioména, alebo racemická zmes.

Stereochemická čistota je dôležitá vo farmaceutickej oblasti, kde mnoho z najčastejšie predpisovaných liečiv má chiralitu. Napríklad o L-enantioméri β -adrenergnej blokujúcej látky propranololu je známe, že je 100 krát účinnejší ako jeho D-enantiomér. Navyše je optická čistota dôležitá na poli farmaceutických liečiv, pretože o istých izoméroch sa zistilo, že majú vplyv skôr rušivý ako prospešný alebo inertný. Napríklad sa predpokladá, že D-enantiomér talidomidu je bezpečné a účinné sedatívum, pokiaľ je predpísané na ovládanie rannej nevoľnosti v priebehu tehotenstva, naproti tomu jemu zodpovedajúci L-enantiomér sa považuje za silný teratogén.

Ak sa pri jednej molekule nachádzajú dve chirálne centrá, existujú štyri možné stereoizoméry: (*R,R*), (*S,S*), (*R,S*) a (*S,R*). Z týchto (*R,R*), (*S,S*) sú príkladom dvojice enantiomérov (vzájomne zrkadlových obrazov), ktoré typicky zdieľajú chemické vlastnosti a teploty topenia ako ktorýkoľvek iný pár enantiomérov. Zrkadlové obrazy (*R,R*) a (*S,S*) teda nie sú preložiteľné na (*R,S*) a (*S,R*). Tento vzájomný vzťah sa nazýva diastereomérnym a (*S,S*) molekula je diastereomérom k (*R,S*) molekule, zatiaľ čo (*R,R*) molekula je diastereomérom k (*S,R*) molekule.

V súčasnosti je reboxetín komerčne dostupný len ako racemická zmes enantiomérov (*R,R*), (*S,S*) v pomere 1 : 1 a tento odkaz na generický názov „reboxetín“ sa vzťahuje k tejto enantiomérovej alebo racemickej zmesi. Reboxetín sa komerčne predáva pod obchodnými názvami EDRONAX™, PROLIFT™, VESTRA™ a NOREBOX™. Ako už bolo spomenuté, reboxetín sa ukázal ako použiteľný pri liečbe ľudskej depresie. Orálne podávaný reboxetín sa ľahko vstrebáva a vyžaduje podávanie raz alebo dvakrát denne. Výhodná denná dávka pre dospelých je v rozmedzí asi 8 až 10 miligramov (mg). Účinná denná dávka reboxetínu pre deti je menšia, typicky v rozmedzí asi 4 až 5 miligramov (mg). Optimálna denná dávka pre každého pacienta musí byť však stanovená ošetrovujúcim lekárom, kedy musia byť zohľadnené telesné parametre pacienta, iné lieky, ktoré by pacient mohol brať, identita a závažnosť konkrétneho ochorenia a iné okolnosti daného pacienta.

Podávanie reboxetínu môže tiež viesť k nežiaducim vedľajším účinkom spojeným s interakciami medzi liečivami a k iným nežiaducim účinkom, napríklad závratom, nespavosti, malátnosti, zmenám krvného tlaku, poteniu, poruchám gastrointestinálneho traktu, sexuálnej dysfunkcii u mužov, určitým účinkom anticholinergnému typu (napríklad tachykardii a zadržovaniu moču). Zistilo sa, že vedľajšie účinky nastávajú čiastočne preto, že reboxetín postráda dostatočne vysokú selektivitu na inhibíciu opätovného príjmu norepinefrínu. Inými slovami, reboxetín blokuje opätovný príjem iných monoamínov, ako je serotonín a dopamín, v dostatočnej miere, aby prispieval k nežiaducim vedľajším účinkom.

Iné antidepresíva majú vysokú farmakologickú selektivitu na inhibíciu opätovného príjmu norepinefrínu. Napríklad oxaprotilín má farmakologickú selektivitu s ohľadom na inhibovanie opätovného príjmu norepinefrínu v porovnaní s opätovným príjmom serotonínu asi 4166, čo je založené na pomere hodnôt K_i . Zodpovedajúca farmakologická selektivita pre desipramín je asi 377 a farmakologická selektivita pre maprotilín je asi 446. Pozri Elliot Richelson a Michael Pfenning, „Blockade by Antidepressants and Related Compounds of Biogenic Amine Uptake in Rat Brain Synaptosomes: Most Antidepressants Selectively Block Norepinephrine Uptake“, European Journal of Pharmacology, zv. 14, str. 77 - 286 (1984). Napriek relatívne vysokej selektivitě oxaprotilínu, desipramínu a maprotilínu tieto a ďalšie známe látky nežiaducim spôsobom blokujú receptor na iné neuro-transmitery v dostatočnej miere, takže tiež prispievajú k nepriaznivým vedľajším účinkom.

Teda v oblasti techniky je potreba lieku na liečenie jedincov, trpiacich chronickým únavovým syndrómom, kde poskytuje úžitok inhibícia opätovného príjmu norepinefrínu, súčasne so znížením alebo odstránením nepriaznivých vedľajších účinkov spojených s bežnými inhibítormi opätovného príjmu norepinefrínu. Existuje tiež potreba lieku, ktorý selektívne inhibuje opätovný príjem norepinefrínu pred inými neurotransmitermi, napríklad serotínom a dopaminom. Zvlášť v oblasti techniky je potreba vysoko selektívneho (na jednom mieste opätovného príjmu), špecifického (bez aktivity proti iným receptorom) a účinného inhibítora opätovného príjmu norepinefrínu. Navyše je potreba farmaceutických kompozícií obsahujúcich vysoko selektívny a účinný inhibitor opätovného príjmu norepinefrínu. Ďalej je potreba liekov obsahujúcich takéto farmaceutické kompozície a použitie týchto kompozícií pri výrobe týchto liekov.

Podstata vynálezu

Úlohou vynálezu je poskytnúť použitie opticky čistého (*S,S*)-reboxetínu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli na prípravu lieku na liečenie alebo prevenciu chronického únavového syndrómu, pričom opticky čistý (*S,S*)-reboxetín alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ obsahuje 90 % hmotnostných (*S,S*)-reboxetínu a menej ako 1 % hmotnostné (*R,R*)-reboxetínu vzhľadom na celkovú hmotnosť prítomných (*S,S*) a (*R,R*)-reboxetínu.

Jedinci liečení opticky čistým (*S,S*)-reboxetínom nepocitujú určité nepriaznivé vedľajšie účinky spojené s podávaním racemickej zmesi (*R,R*) a (*S,S*)-reboxetínu. Podávanie opticky čistého (*S,S*)-reboxetínu človeku teda selektívne inhibuje spätný príjem norepinefrínu a tým sa upravia, znížia alebo odstránia nepriaznivé účinky spôsobené podávaním racemickej zmesi reboxetínu.

Opticky čistý (*S,S*)-reboxetín je výhodný oproti predchádzajúcim spôsobom liečby alebo prevencie, ktoré využívali racemickú zmes (*R,R*) a (*S,S*)-reboxetínu. Konkrétne sa zistilo, že liečenie používajúce kompozície obsahujúce opticky čistý (*S,S*)-reboxetín sú asi 5 až 8,5-krát účinnejšie pri inhibícii opätovného príjmu norepinefrínu ako kompozície obsahujúce racemickú zmes (*R,R*) a (*S,S*) stereoizomérov. Teda môže byť dosiahnuté zablokovanie opätovného príjmu oveľa menšími dávkami. Preto teda môže vynález umožniť podstatné zníženie obvyklého denného dávkovania racemickej zmesi (t. j. komerčne dostupného reboxetínu) o asi 50 % až asi 80 % z dôvodu použitia opticky čistého (*S,S*)-reboxetínu. Navyše liečenie využívajúce opticky čistý (*S,S*)-reboxetín môže viesť k menej nežiaducim nepriaznivým vedľajším účinkom spojeným s liečením z dôvodu vysokej selektivity a účinnosti (*S,S*)-reboxetínu s ohľadom na inhibíciu opätovného príjmu norepinefrínu.

Ďalšie výhodné využitia a rysy vynálezu sa stanú zrejmyými odborníkom v danej oblasti techniky z prehľadu nasledujúceho podrobného opisu, braného v spojitosti s príkladom a priloženými nárokmi.

Reboxetín je známa zlúčenina, ktorá účinkuje na centrálny nervový systém a je používaná ako antidepresívum. Dosiaľ bolo použitie reboxetínu obmedzené na liečbu depresie, opozičnej vzdorovitej poruchy, hyperaktívnej poruchy s deficitom pozornosti a poruchy chovania. Navrhnuté liečenia sú zverejnené v medzinárodnej publikácii č. WO 99/15163, WO 95/15176 a WO 99/15177. Tieto liečebné metódy sú obmedzené na podávanie racemickej zmesi (*S,S*) a (*R,R*) stereoizomérov reboxetínu.

Reboxetín nepôsobí ako väčšina antidepresív. Na rozdiel od tricyklických antidepresív, rovnako ako selektívnych inhibítorov opätovného príjmu serotonínu (SSRI), je reboxetín najúčinnnejší pri 8-H-DPAT hypotermickom teste, čo ukazuje, že reboxetín nie je SSRI. Brian E. Leonard, „Noradrenalin in Basic Models of Depression.“ European-Neuropsychopharmacol, 7 Suppl. 1, str. S11-6 a S71-3 (apríl 1997). Reboxetín je selektívny inhibítor opätovného príjmu norepinefrínu, len s okrajovou inhibičnou aktivitou proti spätnému príjmu serotonínu a žiadnou inhibičnou aktivitou pre spätný príjem dopamínu. Reboxetín neprejavuje žiadnu anticholinergnú väzbovú aktivitu v rôznych živočíšnych modeloch a v podstate nemá inhibičnú aktivitu proti monoaminoxidáze (MAO). Racemický reboxetín má farmakologickú selektivitu serotonín (K_i)/norepinefrín (K_i) asi 80. O hodnotách K_i je podrobnejšie diskutované neskôr.

Na stanovenie stupňa selektivity zlúčeniny, ktorá sa viaže na miesto opätovného príjmu norepinefrínu, bola inhibičná konštanta (alebo hodnota K_i) zlúčeniny pre miesto opätovného príjmu serotonínu delená hodnotou K_i pre miesto opätovného príjmu norepinefrínu. Nižšia hodnota K_i pre spätný príjem norepinefrínu vyjadruje väčšiu väzbovú afinitu k norepinefrínovým receptorom. Vyšší pomer serotonín (K_i)/norepinefrín (K_i) označuje vyššiu selektivitu na viazanie k norepinefrínovému receptoru.

Kompozícia obsahujúca opticky čistý (*S,S*)-reboxetín, ako je definované, je selektívna proti miestam opätovného príjmu norepinefrínu, ale nespôsobujú významné zablokovanie receptorov spojených s nežiaducimi vedľajšími účinkami, napríklad serotonínovými a dopamínovými receptormi. Inými slovami, dávka kompozície opticky čistého (*S,S*)-reboxetínu, ako je definované, je schopná inhibovania opätovného príjmu norepinefrínu, ale je v podstate neúčinná na vyvolanie zablokovania receptorov pre iné neurotransmitery. Inhibičné konštanty (hodnoty K_i), typicky udávané v nanomolových (nM) jednotkách, boli vypočítané z hodnôt IC_{50} podľa metódy ďalej udávanej v Y. C. Cheng a W. H. Prusoff, „Relationship Between the Inhibitory Constant (K_i) and Concentration of Inhibitor Which Causes 50 % Inhibition (IC_{50}) of an Enzymatic Reaction,“ Biochemical Pharmacology, zv. 22, str. 3099 -3108 (1973).

Prítomný vynález je zameraný na použitie opticky čistého (*S,S*) stereoizoméru reboxetínu (ako je definované) alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli na výrobu lieku na liečenie alebo prevenciu chronického únavového syndrómu. (*S,S*)-reboxetín je účinný, selektívny inhibítor opätovného príjmu norepinefrínu a teda úrovne dávok môžu byť značne znížené v porovnaní s racemickým reboxetínom. Navyše jedinci liečení opticky čistým (*S,S*)-reboxetínom neprekonávajú určité nepriaznivé účinky spojené s podávaním racemickej zmesi (*R,R*) a (*S,S*)-reboxetínu.

Teda iné uskutočnenie vynálezu je zamerané na použitie opticky čistého (*S,S*)-reboxetínu (ako je definované) alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli na výrobu lieku na liečenie alebo prevenciu chronického úna-

vového syndrómu, pričom opticky čistý (*S,S*)-reboxetín alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ sú podávané, a najlepšie podávané orálne, v celkovej dávke asi 0,1 až 10 mg/deň.

Ako je tu použité, termín „reboxetín“ sa vzťahuje na racemickú zmes (*R,R*) a (*S,S*) enantiomérov reboxetínu. Naopak termín „(*S,S*)-reboxetín“ sa vzťahuje len na (*S,S*) stereoizomér. Podobne aj termín „(*R,R*)-reboxetín“ sa vzťahuje len na (*R,R*) stereoizomér.

Slovné spojenie „opticky čistý (*S,S*)-reboxetín“, ako sa tu používa, znamená, že kompozícia obsahuje aspoň 90 % hmotnostných (*S,S*)-reboxetínu a 10 % hmotnostných alebo menej (*R,R*)-reboxetínu. Vo výhodnejšom uskutočnení podľa vynálezu tieto slovné spojenia znamenajú, že kompozícia obsahuje aspoň 97 % hmotnostných (*S,S*)-reboxetínu a 3 % hmotnostných alebo menej (*R,R*)-reboxetínu. V ešte výhodnejšom uskutočnení podľa vynálezu tieto slovné spojenia znamenajú, že kompozícia obsahuje aspoň 99 % hmotnostných (*S,S*)-reboxetínu a 1 % hmotnostných alebo menej (*R,R*)-reboxetínu. V najvýhodnejšom uskutočnení slovné spojenia „opticky čistý (*S,S*)-reboxetín“, ako je tu použitý, znamená, že kompozícia obsahuje viac ako 99 % hmotnostných (*S,S*)-reboxetínu. Predchádzajúce percentá sú založené na celkovom množstve reboxetínu prítomného v kompozícii. Slovné spojenia „v podstate opticky čistý (*S,S*) stereoizomér reboxetínu“, „v podstate opticky čistý (*S,S*)-reboxetín“, „opticky čistý (*S,S*) stereoizomér reboxetínu“ a „opticky čistý (*S,S*)-reboxetín“ sú tiež zahrnuté opísanými množstvami.

Slovné spojenia „farmaceuticky prijateľné soli“ alebo „jeho farmaceuticky prijateľné soli“ sa vzťahujú na soli pripravené z farmaceuticky prijateľných kyselín alebo zásad, vrátane organických a anorganických kyselín a zásad. Pretože aktívna zlúčenina (t. j. (*S,S*)-reboxetín) použitá v tomto vynáleze je zásaditá, soli môžu byť pripravené z farmaceuticky prijateľných kyselín. Vhodné farmaceuticky prijateľné kyseliny zahŕňajú kyselinu octovú, benzénsulfónovú (besilát), benzoovú, *p*-bróm-fenylsulfónovú, gáforsulfónovú, uhličitú, citrónovú, etánsulfónovú, fumarovú, glukónovú, glutámovú, bromovodíkovú, chlorovodíkovú, jodovodíkovú, 2-hydroxy-etánsulfónovú, mliečnu, maleínovú, jablčnú, mandľovú, metánsulfónovú (mesilát), slizovú, dusičnú, šťaveľovú, pamoovú, pantoténovú, fosforečnú, jantárovú, sírovú, vinnú, *p*-toluénsulfónovú a podobne. Prieklady takýchto farmaceuticky prijateľných solí (*S,S*)-reboxetínu teda zahŕňujú, ale nie sú na ne obmedzené, acetát, benzoát, β -hydroxybutyrát, hydrogénsíran, hydrogénsiričitan, bromid, butín-1,4-diát, karmoát, chlorid, chlórbenzoát, citrát, dihydrogénfosforečnan, dinitrobenzoát, fumarát, glykolát, heptanoát, hexín-1,6-diát, hydroxybenzoát, jodid, laktát, maleát, malonát, mandelát, metafosforečnan, metánsulfonát, metoxybenzoát, metylbenzoát, mono-hydrogénfosforečnan, naftalén-1-sulfonát, naftalén-2-sulfonát, oxalát, fenylbutyrát, fenylpropionát, fosforečnan, ftalát, fylacetát, propánsulfonát, propiolát, propionát, difosforečnan, disíran, sebakat, suberat, sukcinát, síran, siričitan, sulfonát, jantaran, xylénsulfonát a podobne. Výhodná farmaceutická soľ (*S,S*)-reboxetínu je metán-sulfonát (mesilát), ktorý je pripravovaný s použitím metánsulfónovej kyseliny.

Slovné spojenia „vedľajší účinok“, „nepriaznivý účinok“ a „nepriaznivý vedľajší účinok“ vo vzťahu k reboxetínu zahŕňujú, ale sa na ne neobmedzujú, závraty, nespavosť, malátnosť, zmeny krvného tlaku, poruchy gastrointestinálneho traktu, sexuálnu dysfunkciu u mužov, extrapyramídálne vedľajšie účinky, určité účinky anticholinergného typu (t. j. tachykardiu, neostre videnie) a nežiaduce vedľajšie účinky spojené s interakciami medzi liekmi.

Ako sú tu použité, termíny „liečiť“, „liečenie“ a „liečba“ sa vzťahujú na: (a) prevenciu nejakej choroby, poruchy alebo stav vyskytujúci sa u človeka, ktorý môže byť predisponovaný na chorobu, poruchu a/alebo stav, ale zatiaľ pri ňom neboli diagnostikované; (b) inhibíciu choroby, poruchy alebo stavu, t. j. pozastavenie jeho vývoja; a (c) zbavenie sa choroby, poruchy a/alebo stavu, t. j. spôsobenie regresie choroby, poruchy a/alebo stavu. Inými slovami, termíny „liečiť“, „liečenie“ a „liečba“ sú rozšírené až na profylaxiu, inými slovami „zabrániť“, „prevencia“ a „zabránenie“, rovnako ako aj na liečenie už zistených stavov. Teda použitie termínov „zabrániť“, „prevencia“ a „zabránenie“ by bolo na mieste na podávanie farmaceutickej kompozície osobe, ktorá v minulosti trpela uvedenými stavmi, ako napríklad migrenóznymi bolesťami hlavy, ale netrpí týmito stavmi v okamihu podávania kompozície. V záujme jednoduchosti, termín „stavy“ tu zahŕňa stavy, choroby a poruchy.

Podľa prítomného vynálezu (*S,S*)-reboxetín alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ sú použiteľné na liečenie chronického únavového syndrómu, pri ktorom je prospešná inhibícia opätovného príjmu norepinefrínu. (*S,S*)-reboxetín alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ môže byť podávaný a výhodne orálne podávaný, v účinnom množstve kompozície podľa vynálezu na poskytnutie celkovej dávky asi 0,1 až asi 10 mg/deň selektívnej zlúčeniny jedincovi.

Podávanie opticky čistého (*S,S*)-reboxetínu, ako je definované, je účinné pri liečení chronického únavového syndrómu.

Kompozícia podľa vynálezu zahŕňa (*S,S*)-reboxetín. Je známe, že komerčne dostupný reboxetín je racemická zmes (*R,R*) a (*S,S*) enantiomérov 2-[(2-etoxyfenoxy)(fenyl)metyl]morfolínu. Práve sa zistilo, že (*S,S*) stereoizomér je najaktívnejší a najs selektívnejší stereoizomér vzhľadom na inhibíciu opätovného príjmu norepinefrínu. Navyše, pokiaľ je podávaný jedincovi, v dávkovaniach tu opísaných, ako opticky čistá látka (t. j. za podstatnej absencie (*R,R*) diastereoméru), tento jedinec nepocituje rad nepriaznivých vedľajších účín-

kov spojených s podávaním komerčne dostupného reboxetínu. Okrem toho sa ďalej zistilo, že (*S,S*) a (*R,R*) enantioméry majú obrátenú selektivitu k neurotransmiteru norepinefrínu vo vzťahu k serotonínu, a že opticky čistý (*S,S*)-reboxetín je významne účinnejší pri inhibícii opätovného príjmu norepinefrínu ako (*R,R*) enantiomér alebo racemická zmes (*S,S*) a (*R,R*) enantiomérov.

5 Presnejšie sa zistilo, že kompozície obsahujúce opticky čistý (*S,S*)-reboxetín sú asi 5-krát až asi 8,5-krát účinnejšie pri inhibovaní opätovného príjmu norepinefrínu ako kompozície obsahujúce racemickú zmes (*R,R*) a (*S,S*) stereoizomérov. Teda typické denné dávkovanie racemickej zmesi (t. j. komerčne dostupného reboxetínu) môže byť znížené o 50 % až asi 80 %, pokiaľ je používaný opticky čistý (*S,S*)-reboxetín. Zníženie dávkovania nevedie k zníženiu účinnosti, ale bolo pozorované zníženie alebo odstránenie rôznych nepriazni-

10 vých vedľajších účinkov. Predovšetkým, pretože opticky čistý (*S,S*)-reboxetín selektívne inhibuje spätný príjem norepinefrínu v porovnaní so spätným príjmom serotonínu, sú nepriaznivé vedľajšie účinky spojené so spätným príjmom serotonínu znížené alebo odstránené. Tieto nepriaznivé vedľajšie účinky zahŕňujú, ale nie sú na ne obmedzené, poruchy gastrointestinálneho traktu, úzkosť, sexuálnu dysfunkciu a nežiaduce vedľajšie účinky spojené s interakciami medzi liekmi.

15 Syntéza racemickej zmesi reboxetínu je zverejnená v Melloni a spol. US patentu č. 4 229 440. Jednotlivé stereoizoméry reboxetínu môžu byť získané rozdelením racemickej zmesi enantiomérov s použitím zvyčajných metód všeobecne známych odborníkom v danej oblasti techniky. Tieto metódy zahŕňujú, ale nie sú na ne obmedzené, rozdelenie jednoduchou kryštalizáciou a chromatografické techniky, napríklad ako bolo opísané v GB 2 167 407.

20 Zatiaľ čo je možné podávať (*S,S*)-reboxetín alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ priamo bez akejkoľvek formulácie, kompozícia je výhodne podávaná vo forme farmaceutických medikamentov obsahujúcich (*S,S*)-reboxetín alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ. Kompozícia podľa vynálezu sa môže podávať v jednotlivých dávkových formách na orálne použitie, napríklad v tabletkách, tobolkách, pilulkách, práškoch alebo ako granulát. Kompozícia podľa vynálezu môže byť zavedená parenterálne (napríklad subkutánne, intra-

25 venózne alebo intramuskulárne) použitím foriem známych vo farmaceutickej technike. Kompozícia podľa vynálezu sa môže podávať aj rektálne alebo vaginálne vo formách napríklad čapíkov alebo dilatátorov. Kompozícia podľa vynálezu sa môže podávať ďalej miestne alebo transdermálne, napríklad „náplastou“ obsahujúcou aktívnu zložku. Transdermálne podávacie náplasti môžu byť použité na poskytnutie plynulého,

30 pulzného alebo prívodu kompozície podľa vynálezu podľa požiadavky v kontrolovaných množstvách. Zostrojenie a použitie transdermálnych podávacích náplastí sú dobre známe odborníkom v danej oblasti techniky a sú opísané napríklad v US patentoch č. 3 742 951, 3 797 494, 3 996 934, 4 031 894 a 5 023 252.

Môže byť žiaduce alebo nevyhnutné zaviesť farmaceutické kompozície obsahujúce (*S,S*)-reboxetín alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ do mozgu, buď priamo, alebo nepriamo. Priame techniky obvykle zahŕňujú

35 umiestnenie vhodného katétra na podanie lieku do ventrikulárneho systému na preklopenie bariéry medzi krvou a mozgom. Jeden takýto vhodný prívodný systém používaný na transport biologických faktorov do špecifických anatomických oblastí tela je opísaný v US patente č. 5 011 472, ktorý je tu zahrnutý týmto odkazom.

Všeobecne výhodná cesta podávania kompozície podľa vynálezu je orálna s podávaním raz alebo dvakrát

40 denne. Dávkovací režim a množstvo na liečenie pacientov kompozíciou podľa vynálezu sú zvolené podľa radu faktorov zahŕňujúcich napríklad typ, vek, hmotnosť, pohlavie a zdravotný stav pacienta, závažnosť stavu, cestu podávania a konkrétnu použitú zlúčeninu. Bežne kvalifikovaný lekár alebo psychiater môže ľahko určiť alebo predpísať účinné (t. j. terapeutické) množstvo zlúčeniny na prevenciu alebo zastavenie postupu stavu. Pri takomto chovaní by lekár alebo psychiater mohol využiť zo začiatku relatívne nízke dávkovanie s násled-

45 ným zvyšovaním dávky, pokiaľ nie je dosiahnutá maximálna odpoveď.

Farmaceutické kompozície podľa vynálezu vhodné na orálne podávanie môžu byť akékoľvek bežné formy, napríklad prášky, tablety, tobolky, dražé alebo aerosólový sprej, z ktorých každá obsahuje vopred určené množstvo aktívnej zlúčeniny, buď ako prášku, alebo granul, alebo ako roztok, alebo suspenzia vo vodnom roztoku, nevodnej kvapaline, emulzii oleja vo vode alebo tekutej emulzie vody v oleji. Takéto kompozície

50 môžu byť pripravené akoukoľvek metódou, ktorá zahŕňa krok privedenia aktívnej zlúčeniny do dokonalého spojenia s nosičom, ktorý je tvorený jednou alebo viacerými nevyhnutnými alebo žiaducimi zložkami. Všeobecne sú kompozície pripravované jednotným a dokonalým zmiešaním aktívnej zlúčeniny s tekutými nosičmi alebo jemne delenými tuhými nosičmi alebo oboma, a následne, pokiaľ je to nevyhnutné, je produkt formulovaný do požadovanej formy.

55 Napríklad, tableta sa môže pripraviť technikami priameho lisovania alebo vlhkej granulácie, voliteľne, s použitím jednej alebo viacerých pomocných látok. Priamo lisované tablety môžu byť pripravené stláčaním aktívnej zložky vo vhodnom stroji do sypkej formy, ako napríklad prášku alebo granul. Takto môže byť spracovaná sypká forma voliteľne zmiešaná so spojivami, plnivami, klznými látkami, látkami podporujúcimi rozpad a rozpustenie, s farbivami, sladidlami, zvlhčovadlami a netoxickými a farmaceuticky neaktívnymi

látkami typicky prítomnými vo farmaceutických zlúčeninách. Vlhkou granuláciu môžu byť tablety vyrobené hnetením zmesi práškovitej zlúčeniny zvlhčenej inertným tekutým zvlhčovadlom vo vhodnom stroji.

Vhodné spojivá na použitie vo farmaceutickej príprave zahŕňajú napríklad škroby, želatínu, metylcelulózu, arabskú gumu, tragakant a polyvinylpyrolidón. Vhodné plnivá na použitie vo farmaceutickej príprave zahŕňajú napríklad laktózu, dextrózu, sacharózu, manitol, sorbitol a celulózu. Vhodné klzké látky na použitie vo farmaceutickej príprave zahŕňajú napríklad oxid kremičitý, mastenec, kyselinu stearovú, stearan horečnatý alebo vápenatý, alebo polyetylén glykoly. Vhodné rozvoľňovadlá na použitie vo farmaceutickej príprave zahŕňajú napríklad škroby, kyselinu alginovú a algináty. Vhodné látky uľahčujúce rozpustenie na použitie vo farmaceutickej príprave zahŕňajú napríklad lecitín, polysorbáty a laurylsulfáty. Vo všeobecnosti môžu byť pri príprave farmaceutickej kompozície použité rozvoľňovadlá, farbivá a/alebo sladidlá známe odborníkom v danej oblasti techniky.

Výhodná denná dávka kompozície (napríklad tableta, prášok alebo tobolka) obsahuje od asi 0,1 do 10 mg opticky čistého (*S,S*)-reboxetínu, ako je uvedené. Výhodnejšie, každá dávka kompozície obsahuje asi 0,5 až asi 8 mg aktívnej zložky, opticky čistého (*S,S*)-reboxetínu, ako je definované. Ešte výhodnejšie, každá dávka obsahuje asi 0,5 až 5 mg aktívnej zložky, opticky čistého (*S,S*)-reboxetínu, ako je definované. Táto dávkovacia forma umožňuje plné denné dávkovanie asi 0,5 až asi 2,5 mg podávané v jednej alebo dvoch orálnych dávkach. Toto umožňujú tablety obsahujúce 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0; 1,1; 1,2; 1,3; 1,4; 1,5; 1,6; 1,7; 1,8; 1,9; 2,0; 2,1; 2,2; 2,3; 2,4 alebo 2,5 mg opticky čistého (*S,S*)-reboxetínu.

V inom uskutočnení vynálezu výhodná denná dávka kompozície (napríklad tableta, vrecko, alebo tobolka) obsahuje asi od 0,1 do 0,9 mg opticky čistého (*S,S*)-reboxetínu, ako je definované. Výhodnejšie, každá dávka kompozície obsahuje asi 0,5 až asi 0,8 mg aktívnej zložky, opticky čistého (*S,S*)-reboxetínu, ako je definované. Ešte výhodnejšie, každá dávka obsahuje asi 0,5 až asi 0,75 mg aktívnej zložky, opticky čistého (*S,S*)-reboxetínu, ako je definované. Táto dávkovacia forma umožňuje denné dávkovanie asi 0,5 až asi 0,9 mg podávané v jednej orálnej dávke.

Použitie (*S,S*)-reboxetínu podľa prítomného vynálezu je účinné na liečenie detí, adolescentov a dospelých. Na účely podľa prítomného vynálezu je za dieťa považovaná osoba, ktorá ešte nedosiahla vek puberty, za dospelávajúcu je považovaná osoba medzi vekom puberty až asi do 18 roku života, za dospelú je vo všeobecnosti považovaná osoba vo veku aspoň asi 18 rokov. Ako už bolo spomínané, optimálna denná dávka pre každého pacienta musí byť stanovená ošetrovujúcim lekárom, musí sa vziať do úvahy tak veľkosť pacienta, ako aj iné liečivá, ktoré pacient berie, identita a závažnosť ochorenia a všetky ďalšie okolnosti toho ktorého pacienta.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Tento príklad ukazuje vysokú farmakologickú selektivitu a účinnosť kompozícií podľa vynálezu. Presnejšie, tento príklad ukazuje vysokú farmakologickú selektivitu a účinnosť (*S,S*)-reboxetínu v porovnaní s jeho (*R,R*) stereoizomérom a s racemickým rebotoxínom.

Sprague-Dawleyho krysy vážiacie asi 250 až 300 gramov (g) boli dekapitované a tkanivo mozgovej kôry bolo ihneď oddelené. Mozgové kôry boli zhomogenizované v deviatich objemoch média, z ktorých každý obsahoval 0,32 molovú (M) sacharózu, pri použití rotujúceho tláčka. Získaný homogenát sa centrifugoval pri asi 1 000 x g počas asi 10 minút pri asi 4 °C. Supernatant sa zhromažďoval a ďalej centrifugoval pri asi 20 000 x g asi počas 20 minút pri teplote asi 4 °C. Proteínový pelet, vzniknutý v centrifugačných krokoch, sa resuspendoval v Krebsovom-Hepes pufrí za vzniku koncentrácie proteínu asi 2 mg/ml pufru. Pufer sa udržiaval pri pH asi 7,0 a obsahoval: 20 mM Hepes; 4,16 mM NaHCO₃; 0,44 mM KH₂PO₄; 0,63 mM NaH₂PO₄; 127 mM NaCl; 5,36 mM KCl; 1,26 mM CaCl₂ a 0,98 mM MgCl₂.

Suspensia proteínu v pufrí sa umiestnila do 166 skúmaviek tak, že asi 30 µg (10⁻⁶ gramu) až asi 150 µg proteínu sa pridalo do každej zo 166 skúmaviek (t. j. 80 stanovení na stanovenie prenášača). Vázba na miesta opätovného príjmu a norepinefrínu sa stanovila nasledovne. Synaptosomálny opätovný príjem ³H-norepinefrínu sa stanovil nasledovne. Asi 1,4 nanomolový [³H]citalopram a asi 1,9 mM [³H]nisoxetin sa použili na označenie miest opätovného príjmu serotonínu a norepinefrínu v uvedenom poradí. Nešpecifická väzba sa určovala 100 mikro-molovým (µM) fluoxetínom (pre serotonín) a 10 µM desipramínom (pre norepinefrín). Inkubácia v celkovom objeme stanovení s asi 50 mikrolitrami (µl) sa uskutočnila počas asi 60 minút (pre serotonín) a 120 minút (pre norepinefrín). Obe inkubácie sa uskutočňovali pri asi 25 °C a ukončili rýchlou filtráciou cez 48-jamkový zberač buniek cez GFB filtre (vopred namočené asi 0,5 PEI počas asi 4 hodín) v 3 x 5 ml fadom vychladeného 200 mM Tris-HCl, pH 7,0. Odobraté filtre sa umiestnili do 7 ml miniampuliek a rádioaktívne sa stanovili čítaním kvapalnou scintiláciou.

Schopnosť reboxetínu (t. j. racemickej zmesi (*R,R*) a (*S,S*)-reboxetínu, (*R,R*)-reboxetínu a (*S,S*)-reboxetínu viazať sa na miesta opätovného príjmu norepinefrínu a serotonínu sa vyhodnotila vo väzbových stanove-

niach s použitím rádioligandov, [³H]citalopramu a [³H]nisoxetínu. Koncentrácia testovanej zlúčeniny požadovaná na inhibíciu 50 % špecifickej väzby na týchto dvoch miestach opätovného príjmu (hodnoty IC₅₀) sa stanovila nelineárnou regresnou analýzou najmenších štvorcov. Premena hodnôt IC₅₀ na hodnoty K_i sa uskutočnila použitím uvedenej Cheng-Prussoffovej rovnice:

$$K_i = IC_{50} / (1 + ([L] / [K_d \text{ pre } L])),$$

kde [L] je koncentrácia použitého rádioligandu v nM a K_d je väzbová afinita L v nM. Pozri Y. C. Cheng a W. H. Prusoff, „Relationship Between the Inhibitory Constant (K_i) a the Concentration of Inhibitor Which Causes 50 % Inhibition (IC₅₀) of an Enzymatic Reaction“, Biochemical Pharmacology, zv. 22, str. 3099 - 3108 (1973).

Hodnoty K_i vypočítané podľa Cheng-Prussoffovej rovnice sú uvedené v tabuľke:

Tabuľka

Zlúčenina	Norepinefrín	Serotonín	Selektivita z K _i pre Serotonín/Norepinefrín
	Spätné vychytávanie (K _i nM)	Spätné vychytávanie (K _i nM)	
(S,S)-reboxetín	0,23 ± 0,06	2937 ± 246	12 770
(R,R)-reboxetín	7,0 ± 1,7	104 ± 43	15
reboxetín	1,6 ± 0,6	129 ± 13	81

Dáta ukazujú, že (S,S)-reboxetín je asi päťkrát až asi osemkrát účinnejší ako racemát reboxetínu s ohľadom na inhibíciu opätovného príjmu norepinefrínu. Okrem toho reboxetín má 81-násobnú selektivitu zvyšujúcu inhibíciu spätného príjmu norepinefrínu pred inhibíciou opätovného príjmu serotonínu. Neočakávané enantiomérske selektivity (S,S) a (R,R) stereoizomérov reboxetínu s ohľadom na inhibíciu opätovného príjmu norepinefrínu a serotonínu sú celkom rozdielne. (S,S) enantiomér je veľmi slabý s ohľadom na inhibíciu opätovného príjmu serotonínu (t. j. vysoké K_i) a teda má prekvapivo vysokú selektivitu pre miesto opätovného príjmu norepinefrínu. Konkrétne, selektivita serotonínu oproti norepinefrínu narastá z 81 (pre racemát) na 12 770 pre opticky čistý (S,S)-reboxetín. Preto podávanie terapeutickú dávku (S,S)-reboxetínu účinne inhibuje opätovný príjem norepinefrínu, ale opätovný príjem serotonínu v podstate nie je ovplyvnený. Podobne je ďalší nárast v rozlíšení medzi účinkom na miesta opätovného príjmu norepinefrínu a na ďalšie receptory. V dôsledku tohto sa nepriaznivé vedľajšie účinky spojené s inhibíciou opätovného príjmu serotonínu a zablokovaním na iných receptoroch neprejavujú.

Je prekvapujúce, že tento účinok sa nepozoruje pri (R,R)-reboxetíne, ale celkom naopak. (R,R)-reboxetín je slabší inhibitor ako (S,S)-reboxetín s ohľadom na opätovný príjem norepinefrínu, t. j. afinita K_i pre (R,R)-reboxetín je 7 nM, zatiaľ čo K_i (S,S)-reboxetín je 0,23 nM. Okrem toho (R,R)-reboxetín je omnoho účinnejší pri inhibícii opätovného príjmu serotonínu ako (S,S)-reboxetín, t. j. K_i (R,R)-reboxetín je 104 nM, ale K_i pre (S,S)-reboxetín je 2937 nM. Preto má (R,R)-reboxetín nízku selektivitu pre inhibíciu opätovného príjmu norepinefrínu oproti inhibícii opätovného príjmu serotonínu.

Prekvapivo vysoká účinnosť (S,S) enantioméru oproti tak racemickému reboxetínu, ako aj (R,R)-reboxetínu poskytuje ošetrovateľovi lekárovi spôsobilosť predpísať účinné dávkovanie inhibítora opätovného príjmu norepinefrínu, t. j. (S,S)-reboxetínu, ktoré je asi 10 % až asi 20 % súčasného denného dávkovania reboxetínu (racemátu) na dosiahnutie rovnakej inhibície opätovného príjmu v mieste pre norepinefrín. Okrem toho, prekvapivo vysoká inhibičná selektivita opticky čistého (S,S)-reboxetínu v podstate obmedzuje inhibíciu na spätné vychytávanie norepinefrínu, čím znižuje nepriaznivé vedľajšie účinky spojené s inhibíciou v miestach opätovného príjmu serotonínu a blokovaním na iných receptoroch.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použitie opticky čistého (S,S)-reboxetínu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli na výrobu lieku na liečenie alebo prevenciu chronického únavového syndrómu, pričom opticky čistý (S,S)-reboxetín alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ obsahuje aspoň 90 % hmotnostných (S,S)-reboxetínu a menej ako 10 % hmotnostných (R,R)-reboxetínu vzhľadom na celkovú hmotnosť prítomných (S,S) a (R,R)-reboxetínu.

2. Použitie podľa nároku 1, pričom (S,S)-reboxetín je podávaný v množstve 0,1 až 10 mg.

3. Použitie podľa nároku 2, pričom (S,S)-reboxetín je podávaný v množstve 0,5 až 8 mg.

4. Použitie podľa nároku 3, pričom (S,S)-reboxetín je podávaný v množstve 0,5 až 5 mg.

5. Použitie podľa nároku 4, pričom (S,S)-reboxetín je podávaný v množstve 0,5 až 2,5 mg.

6. Použitie podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, pričom farmaceuticky prijateľnou soľou (S,S)-reboxetínu je metánsulfonát.

7. Použitie podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, pričom opticky čistý (*S,S*)-reboxetín alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ obsahuje aspoň 97 % hmotnostných (*S,S*)-reboxetínu a menej ako 3 % hmotnostné (*R,R*)-reboxetínu vzhľadom na celkovú hmotnosť prítomných (*S,S*) a (*R,R*)-reboxetínu.

- 5 8. Použitie podľa nároku 7, pričom opticky čistý (*S,S*)-reboxetín alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ obsahuje aspoň 99 % hmotnostných (*S,S*)-reboxetínu a menej ako 1 % hmotnostné (*R,R*)-reboxetínu vzhľadom na celkovú hmotnosť prítomných (*S,S*) a (*R,R*)-reboxetínu.