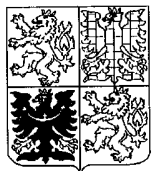


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **14.04.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **08.05.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/084860**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.03.2001**
(Věstník č. 3/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/US99/06523**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/58130**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 4067

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/5375

A 61 K 31/404

A 61 P 25/24

A 61 P 25/00

(71) Přihlašovatel:
**PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, Kalamazoo,
MI, US;**

(72) Původce:
Taylor Duncan Paul, Kalamazoo, MI, US;

(74) Zástupce:
Kania František Ing., Mendlovo nám. 1a, Brno, 60300;

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Nové kombinace léků N.A.R.I.(inhibitory
reaktivace noradrenalinu), s výhodou reboxetinu,
a pinodolu**

(57) Anotace:

Toto řešení popisuje léčení novou kombinací selektivních inhibitorů reaktivacenoradrenalinu (NARI), zejména reboxetinu a pindololu za účelem poskytnutí rychlé úlevy pacientům, kteří depresí, generalizovanou úzkostnou poruchou, hyperkinetickou poruchou aktivity a pozornosti (ADHD), úzkostnou poruchou jako jsou obsedantně-nutkové poruchy (OCD), panickou poruchou (PD), sociální fobií (SP), a podobně.

CZ 2000 - 4067 A3

Nové kombinace léků N.A.R.I. (inhibitory reaktivace noradrenalinu), s výhodou reboxetinu, a pindololu

Oblast techniky

Vynález popisuje nové léčby, které mají poskytnout rychle působící prudký začátek úlevy při několika poruchách nervového systému, a zahrnuje podání léku reboxetinu v kombinaci s lékem pindololem.

Dosavadní stav techniky

Zavedení tricyklických antidepresiv na počátku šedesátých let 20.století zajistilo významný postup v léčení neuropsychiatrických poruch. Reaktivní a endogenní deprese, diagnózy dříve obnášející vážné prognostické důsledky, se staly se zavedením tricyklických látek zvládatelnými poruchami s mnohem menšími oběťmi na pacientech a společnosti jako celku.

První tricyklické sloučeniny byly inhibitory reaktivace všech katecholaminů uvolňovaných v synaptické štěrbině, což mělo za následek prodloužení a zvýšení činnosti dopaminu (DA), noradrenalinu (NA) a serotoninu (5-hydroxytryptamin = 5-HT). Nedostatek selektivity také zapříčiňuje nežádoucí postranní účinky zejména na acetylcholinem (zejména muskarinovou složkou) a histaminem zprostředkovaný neuropřenos.

Kvůli těmto nechtěným farmakodynamickým aktivitám byly limitujícími faktory v klinickém použití těchto léků poškození poznávací schopnosti, zklidnění, močové a gastrointestinální poruchy, zvýšený intraokulární tlak a často se vyžadovalo přerušení léčby. Zájem se soustředil i na srdeční toxické účinky a prokonvulzivní aktivitu této skupiny léků.

V poslední době byly představeny selektivní inhibitory pro serotonin (SSRI) s jednoznačnými výhodami ve spojení s menším množstvím postranních účinků, bez ztráty účinnosti.

Podstata vynálezu

Zde představujeme překvapivé zjištění, že když se lék pindolol podá pacientovi současně s lékem z nové kategorie antidepresiv, tzv. inhibitorem reaktivace noradrenalinu (NA), (NARI), kombinace léků působí překvapivou rychlostí na ulehčení symptomů deprese a může být použita k léčbě symptomů dalších poruch centrálního nervového systému včetně, ale ne pouze generalizované úzkosti, závislostních poruch,

hyperkinetické poruchy aktivity a pozornosti (ADHD), úzkostných poruch jako je obsedantně-nutková porucha (OCD), panických poruch (PD), sociální fóbie (SP), a podobně.

Jedním konkrétním výhodným NARI je reboxetin. Reboxetin je obecné pojmenování farmaceutické látky s chemickým názvem 2-(α -((2-etoxyfenoxy)benzyl)-morfolin a jejích farmaceuticky přijatelných solí. Reboxetin může být volná báze nebo může zahrnovat methansulfonát (také nazývaný mesylát) reboxetinu nebo jakoukoli jinou farmaceuticky přijatelnou sůl, která významně neovlivňuje farmaceutickou aktivitu látky.

Chemický název pindolol je 1-(1H-indol-4-yloxy)-3-[(1-metyletyl)amino]-2-propanol; 4-[2-hydroxy-3-(isopropylamino)-propoxy]indol; pindolol. Pindolol je popsán v US patentu č. 3 471 515, odkazem zde zahrnutý, a kroky postupu jsou popsány ve Swiss (švýcarských) patentech 469 002 a 472 404, vyhrazených společnosti Sandoz Company, dnes Novartis, všechny tyto dokumenty jsou tímto odkazem zahrnuty do tohoto spisu. Má obchodní název VISKEN®.

Vynález poskytuje podávání reboxetinu a pindololu současně. Dávky reboxetinu a pindololu mohou být odměřeny zvlášť. Oba léky mohou být podány jako jediná spojená dávka nebo odděleně. Mohou být podány zároveň nebo každý jindy, pokud jsou oba léky v pacientovi současně po dobu delší než 24 hodin. Oba léky se s výhodou podávají pacientovi sdruženě, současně, zároveň nebo přibližně zároveň, během 5, 10 nebo 30 minut, nebo mohou být podány vzájemně během 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 18 nebo asi 24 hodin, nebo částí minut nebo hodin. Sdružené nebo současné podání znamená, že pacient bere druhý lék do asi 5 minut, co bral první lék. Protože cílem zde je poskytnout pacientovi rychlou úlevu od symptomů, ve většině případů se, když začne léčba, tyto dva léky podávají pacientovi zanedlouho po sobě a obvykle sdruženě; pak načasování jednotlivých léků nemusí být příliš důležité.

Výhodné rozmezí dávky reboxetinu se pohybuje mezi 4 až 10 mg na pacienta a den a výhodnější dávka je 6 až 8 mg nebo 8 až 10 mg na pacienta a den, v závislosti na pacientovi, podávaná dvakrát za den (b.i.d.). Reboxetin by měl být pacientovi podán současně s pindololem.

Výhodné rozmezí dávky pindololu je 10-60 mg na pacienta a den a výhodnější dávka je asi 10 mg na pacienta denně, v závislosti na pacientovi, podávaná dvakrát za den (b.i.d.). S výhodou by se měl pindolol podávat současně s reboxetinem, jak je popsáno výše.

Příklady provedení vynálezu

Reboxetin je všeobecný název farmaceutické látky s chemickým názvem 2-(α -(2-etoxyfenoxy)benzyl)morfolin a jejích farmaceuticky přijatelných solí. Reboxetin může být volná báze nebo může zahrnovat metansulfonát reboxetinu nebo jakoukoli jinou farmaceuticky přijatelnou sůl, která významně neovlivňuje farmaceutickou aktivitu látky. Reboxetin a způsob syntézy jsou popsány v U.S. 4 229 449, vydaném 21.října 1980, Melloni a kol., který je tímto odkazem zahrnut do rozsahu tohoto vynálezu, způsoby přípravy jsou popsány v US 5 068 433, vydaném 26.listopadu 1991, Melloni a kol., a v US 5 391 735, vydaném 21.února 1995, a oba jsou tímto odkazem zahrnuty do tohoto vynálezu. Reboxetin může být také znám pod obchodním názvem EDRONAX™.

Farmaceutické směsi a způsoby podávání popsané v US 4 229 449 ve sloupci 18, řádky 33 až 66 jsou zvláště zahrnuty odkazem do tohoto vynálezu. U současných formulací je výhodné podávání dvakrát denně.

Reboxetin působí jako antidepresivum. Antidepresiva často tvoří kategorie nebo „generace“. První generace antidepresiv byla obvykle tricyklická antidepresiva, jako např. maprotilin, která působila na různé neuropřenosové systémy a jsou spojena s mnoha nežádoucími vedlejšími účinky. Druhá generace antidepresiv, jako např. mianserin, mirtrazapin a trazodon, převážně postrádají anticholinergické působení a jejich adrenolytické a antihistaminické účinky jsou slabší. Tyto jsou postaveny proti třetí generaci antidepresiv (např. SSRI, ipsapiron, viloxazin, reboxetin, bupropion), která zprostředkovávají pouze jeden ze tří hlavních neuropřenosových systémů pro depresi (5-HT, noradrenalin, dopamin) a neovlivňují muskarin, histamin a adrenergické mozkové systémy. Švestka, J.: „Antidepresiva 3., 4. a 5. generace,“ Český psychiatr, 1994 Únor; 90(1):3-19.

Reboxetin však nepůsobí jako většina antidepresiv. Narozdíl od tricyklických antidepresiv a dokonce selektivních inhibitorů reaktivace serotoninu (SSRI) je reboxetin neúčinný v testu podchlazení 8-OH-DPAT, což značí, že reboxetin není selektivní inhibitor reaktivace serotoninu, ale spíše je selektivní pro noradrenergický systém. Tak není reboxetin SSRI, ale spíše se považuje za nový, selektivní, inhibitor reaktivace noradrenalinu (NARI). Leonard-BE, „Noradrenaline in basic models of depression.“ *European-Neuropsychopharmacol.* 1997 Apr; 7 Suppl 1: S11-6; diskuse S71-3. Narozdíl od většiny léků je reboxetin selektivní inhibitor reaktivace norepinefrinu a má jen okrajovou inhibiční aktivitu pro serotonin a žádnou inhibiční aktivitu pro dopamin. Sloučenina vy-

kazuje pouze slabou nebo žádnou anti-cholinergickou aktivitu u různých živočišných modelů a postrádá inhibiční aktivitu pro monoaminoxidázu (MAO).

Reboxetin je vysoce účinný a rychle působící. Naše výzkumy prokazují, že reboxetin má silnou antireserpinovou aktivitu a spojuje inhibiční vlastnosti klasických tricyklických antidepresiv pro reaktivaci noradrenalinu se schopností desenzibilizace funkce β -adrenergického receptoru, aniž by vykazoval jakoukoli znatelnou interakci s muskarinovými cholinergickými a α -adrenergickými receptory. Navíc reboxetin vykazuje méně vagolytické aktivity než jiná tricyklická antidepresiva.

Přes neodmyslitelně rychlé působení reboxetinu je zde stále „prodleva“ nebo zpoždění za časem podání léku po okamžik, kdy lék zajistí pacientovi symptomatickou úlevu. Zde popsané léčby snižují toto zpoždění. Období dnů a zejména týdnů mezi podáním léku a jeho účinkem na utišení deprese může být pro pacienta zničující. Pacient může usuzovat, že lék je neúčinný a může přestat brát tento lék, a proto je rychlé nastartování působení kriticky důležité u léčeb tohoto typu. Zjistili jsme, že kombinace pindololu a reboxetinu poskytuje vysoce účinnou úlevu od psychiatrických poruch s minimálním zpožděním začátku působení.

Pindolol je obecný název pro 1-(1H-indol-4-yloxy)-3-[(1-metyletyl)amino]-2-propanol; 4-[2-hydroxy-3-(isopropylamino)-propoxy]indol; prinodolol. Pindolol je popsán v US patentu č. 3 471 515, odkazem zahrnut ve vynálezu, a kroky postupu jsou popsány ve Swiss (švýcarských) patentech č. 469 002 a 472 404, vyhrazených společností Sandoz Company, nyní Novartis, všechny tyto spisy jsou odkazem zahrnuty do tohoto vynálezu. Má obchodní název VISKEN®.

Dávkování použité při léčbách všech zde popsaných onemocnění může být nalezeno výše a níže. Reboxetin je dobře snášen a má široké rozmezí bezpečnosti, může být podáván v rozmezí dávky aktivní složky od asi 1 po více než 40 mg/kg. Běžněji je poskytován v dávkách od 1 do 20 mg na pacienta a den. Pindolol je také docela bezpečný, přestože vykazuje kontraindikace u pacientů s průduškovým astmatem, srdečním selháním, srdeční bloádou a vážnou bradykardií. Jsou možné další nepříznivé účinky. Dávkování pindololu v rozmezí 5 až 60 mg denně může být účinné. Obě sloučeniny mohou být podávány jakýmkoli vhodným způsobem včetně vhodné formy orálního podávání. Výhodným způsobem je orální podávání dvakrát denně. Výhodné rozmezí dávky reboxetinu se pohybuje od 4 do 20 a výhodnější od 4 po 10 mg na pacienta a den a výhodné rozmezí dávky pindololu je 10 až 20 mg na pacienta a den. Když se začíná s léčbou, je výhodnější dávka reboxetinu 6 až 8 mg nebo 8 až 10 mg a pindololu

10 mg denně, v závislosti na pacientovi, podává se dvakrát denně (b.i.d.). Mohou být podány také v dávkách 2, 4, 6, 8, 10 nebo 12 mg na pacienta a den nebo jejich podíly: např. vhodná podávání by mohly být 4 mg reboxetinu a 5 mg pindololu ráno a 2 nebo 4 mg reboxetinu a 5 mg pindololu večer. Očekává se, že zkušený lékař by měl určit přesnou hladinu dávkování. Ideální dávkování by se rutinně určovalo zhodnocením pacienta a potřeb pacienta.

Tato patentová přihláška popisuje léčbu mnoha stavů, poruch, nemocí a symptomů onemocnění v kombinaci se zde popsány léky, kromě výše popsáných stavů, poruch, nemocí a symptomů onemocnění lze těmito léky léčit i následující: závislostní poruchy, poruchy při užívání psychoaktivních látek, závislost na nikotinu nebo závislost na tabáku (s výsledkem skončení kouření nebo omezení kouření) a hyperkinetickou poruchu aktivity a pozornosti (ADHD). Tato patentová přihláška také popisuje léčbu obsedantně-nutkavých poruch (OCD) a panické poruchy (PD), která zahrnuje podávání terapeuticky účinné, netoxické dávky zde popsáných léků a derivátů a/nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí pacientovi.

Závislostní poruchy a poruchy při užívání psychoaktivních látek, jako např. intoxikační poruchy, inhalační poruchy, alkoholová závislost, tabáková závislost a/nebo závislost na nikotinu. Závislost na tabáku a na nikotinu by se léčila s cílem dosažení buď ukončení kouření nebo omezení kouření.

Závislostní poruchy a další poruchy při užívání psychoaktivních látek, poruchy spojené s intoxikací a vdechováním a zejména tabáková závislost a závislost na nikotinu mohou být léčeny zde popsány léky. Tabáková závislost nebo závislost na nikotinu by se léčily zde popsány léky za účelem dosažení ukončení kouření/žvýkání nebo omezení kouření/žvýkání. Obecné popisy závislostních poruch, včetně poruch spojených s intoxikací a inhalační a tabákovou závislostí a závislostí na nikotinu mohou být nalezeny v mnoha standardních zdrojích, jako např. The American Psychiatric Press Textbook of Psychiatry, druhé vydání, vydal Robert E. Hales, Stuart C. Yudofsky a John A. Talbott, copyright 1994, odkazem zde zahrnuto, zejména strany 401 a následující, část „Nicotine“, zde odkazem zahrnuta. Dalším z mnoha textů je „Manual of Psychiatric Therapeutics“, druhé vydání, vydal Richard I. Shader, zde zahrnuto odkazem, zejména strany 85 od kapitoly 11 (Hypnosis).

Léčba alkoholových a dalších poruch při užívání psychoaktivních látek, jako jsou poruchy spojené s intoxikací a inhalační a tabákovou závislostí nebo závislostí na nikotinu, ale zejména tabákovou závislostí, zahrnuje podávání zde popsáných léků takovým

způsobem a v takové formě, aby bylo zajištěno utišení symptomů onemocnění. Tabáková závislost a obzvlášť závislost na nikotinu by byly léčeny za účelem dosažení omezení nebo skončení kouření nebo žvýkání materiálů obsahujících nikotin pacientem. Skončení nebo omezení kouření nebo žvýkání závislostních nebo psychoaktivních látek zahrnuje podávání zde popsanych léků takovým způsobem a v takové formě, aby bylo zajištěno omezení symptomů poruchy, nebo u tabáku nebo nikotinu omezení kouření nebo žvýkaného množství. Viz obecný popis výše pro podávání Reboxetinu.

Hyperkinetická porucha aktivity a pozornosti (ADHD)

ADHD je stav nebo onemocnění, které lze léčit zde popsánými léky. Obecné popisy ADHD mohou být nalezeny v mnoha standardních zdrojích, jako např. The American Psychiatric Press Textbook of Psychiatry, druhé vydání, vydal Robert E. Hales, Stuart C. Yudofsky a John A. Talbott, copyright 1994, odkazem zde zahrnuto, zejména strany 741 a následující, část o „ADHD“, odkazem zde zahrnuto. Dalším z mnoha textů je „Manual of Psychiatric Therapeutics“, druhé vydání, vydal Richard I. Shader, zde zahrnuto odkazem, zejména kapitola 18, onemocnění hyperkinetickou poruchou aktivity a pozornosti, a strany 172 a následující, zde odkazem zahrnuto.

Onemocnění obsedantně-nutkavou poruchou (OCD)

Obsedantně-nutkavá porucha je stav nebo pocit úzkosti, který lze léčit reboxetinem. Obecné popisy OCD mohou být nalezeny v mnoha standardních zdrojích, jako např. The American Psychiatric Press Textbook of Psychiatry, druhé vydání, vydal Robert E. Hales, Stuart C. Yudofsky a John A. Talbott, copyright 1994, odkazem zde zahrnuto, zejména kapitola o „úzkostných poruchách“, odkazem zde zahrnuto. Dalším z mnoha textů je „Manual of Psychiatric Therapeutics“, druhé vydání, vydal Richard I. Shader, zde zahrnuto odkazem, zejména kapitola 5, Utkvělé představy a nutkání, zvláště část III této kapitoly, „OCD“ strany 36 a následující, zde odkazem zahrnuto.

Léčba onemocnění obsedantně-nutkavou poruchou (OCD) zahrnuje podávání reboxetinu takovým způsobem a v takové formě, aby bylo zajištěno omezení symptomů tohoto onemocnění. Pro podávání reboxetinu viz obecný popis výše.

Následující studie ukazuje terapeutickou účinnost užívání reboxetinu v dávkách pohybujících se v rozmezí od 6 do 8 mg pro léčbu OCD. Tato studie je poskytnuta, aby vysvětlila užitečnost užívání reboxetinu jako léčby OCD a zde popsany vynález by neměl být považován za limitovaný tímto příkladem.

Při zkoušce bylo zapojeno 10 pacientů s DSM-III-R diagnózou onemocnění obsedantně-nutkovou poruchou, kteří byli všichni léčeni reboxetinem po dobu 3 až 4 týdnů s dávkou pro první týden 6 mg (4 mg ráno a 2 mg večer), druhý týden se zvýšenou dávkou na 8 mg (4 mg dvakrát za den). U posledního stanovení CGI se stav jednoho pacienta jevil jako výrazně zlepšený, stav čtyř pacientů jako velmi zlepšený, dvou pacientů jako minimálně zlepšený, zatímco stav tří pacientů se nezměnil. U pacientů, kteří reagovali, bylo snížení symptomatologie obsedantně-nutkové poruchy, jak se naměřilo CPRS-OC hodnotící stupnicí, o více než 30 a až 73 %.

Panická porucha (PD)

Panická porucha je stav nebo pocit úzkosti, který lze léčit reboxetinem. Obecné popisy PD mohou být nalezeny v mnoha standardních zdrojích, jako např. The American Psychiatric Press Textbook of Psychiatry, druhé vydání, vydal Robert E. Hales, Stuart C. Yudofsky a John A. Talbott, copyright 1994, odkazem zde zahrnuto, zejména kapitola o „úzkostných poruchách“, odkazem zde zahrnuto. Dalším z mnoha textů je „Manual of Psychiatric Therapeutics“, druhé vydání, vydal Richard I. Shader, zde zahrnuto odkazem, zejména kapitola 25, „Approaches to the Treatment of Anxiety States“, zde odkazem zahrnuto.

Léčba panické poruchy zahrnuje podávání zde popsaných léků takovým způsobem a v takové formě, aby bylo zajištěno omezení symptomů tohoto onemocnění. Viz obecný popis výše.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Forma jednotného dávkování reboxetinu a pindololu.
2. Jednotná dávka podle nároku 1, kde formou je tableta, tvrdá nebo měkká tobolka nebo dražé.
3. Jednotná dávka podle nároku 1, kde množství reboxetinu je 5 mg a množství pindololu je 7,5 mg.
4. Způsob léčby pacienta, který zakouší symptomy vybrané z: deprese, onemocnění generalizovanou úzkostnou poruchou (GAD), závislostní poruchy, hyperkinetická porucha aktivity a pozornosti (ADHD), úzkostné poruchy jako jsou obsedantně-nutková porucha (OCD), onemocnění panickou poruchou (PD), sociální fobie (SP), zahrnující podávání terapeuticky účinné, netoxické dávky pindololu, jeho derivátů a/nebo jeho farmaceuticky přijatelných solí pacientovi a podávání terapeuticky účinné, netoxické dávky selektivního inhibitoru reaktivace noradrenalinu (NARI), jeho derivátů a/nebo jeho farmaceuticky přijatelných solí pacientovi.
5. Způsob léčby pacienta podle nároku 4, kde inhibitorem reaktivace noradrenalinu (NARI) je reboxetin.
6. Způsob léčby pacienta podle nároku 5, kde podání dávky pindololu se uskuteční v rozmezí 24 hodin od podání dávky reboxetinu.
7. Způsob podle nároku 6, kde pindolol se podá v rozmezí 12 hodin od podání reboxetinu.
8. Způsob podle nároku 7, kde pindolol se podá v rozmezí 6 hodin od podání reboxetinu.
9. Způsob podle nároku 8, kde pindolol se podá v rozmezí 3 hodin od podání reboxetinu.
10. Způsob podle nároku 9, kde pindolol se podá v rozmezí 1 hodiny od podání reboxetinu.
11. Způsob podle nároku 10, kde pindolol a reboxetin se podají současně.
12. Způsob podle nároku 5, kde pacient zakouší symptomy deprese.
13. Způsob podle nároku 5, kde pacient zakouší symptomy onemocnění generalizovanou úzkostnou poruchou (GAD).
14. Způsob podle nároku 5, kde pacient zakouší symptomy závislostních poruch.
15. Způsob podle nároku 5, kde pacient zakouší symptomy onemocnění hyperkinetickou poruchou aktivity a pozornosti (ADHD).

16. Způsob podle nároku 16, kde pacient zakouší symptomy onemocnění obsedantně-nutkovou poruchou (OCD).
17. Způsob podle nároku 5, kde pacient zakouší symptomy onemocnění panickou poruchou (PD).
18. Způsob podle nároku 5, kde pacient zakouší symptomy onemocnění sociální fobie (SP).
19. Použití reboxetinu a pindololu, jejich derivátů a/nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí ve výrobě léčiv, která obsahují účinnou, netoxickou dávku reboxetinu a pindololu k léčbě onemocnění generalizovanou úzkostnou poruchou (GAD), závislostních poruch, onemocnění hyperkinetickou poruchou aktivity a pozornosti (ADHD) a onemocnění úzkostnými poruchami jako jsou obsedantně-nutková porucha (OCD), onemocnění panickou poruchou (PD), sociální fobie (SP), a/nebo léčbě jakýchkoli symptomů těchto onemocnění.
20. Způsob nebo použití podle nároků 1 až 19, kde rozmezí dávky reboxetinu je od 4 do 10 mg na pacienta a den a rozmezí dávky pindololu je od 10 do 20 mg na pacienta a den, podává se dvakrát za den.
21. Způsob podle nároků 1 až 19, kde rozmezí dávky reboxetinu je od 6 do 8 mg na pacienta a den a rozmezí dávky pindololu je od 10 do 16 mg na pacienta a den, podává se dvakrát za den.