

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к применению рацемического ребоксетина или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения или профилактики фибромиалгии и других соматоформных нарушений, периферической невропатии, мигреней или синдрома хронической усталости.

Краткое описание предшествующего уровня

Многие виды депрессивных, психических, поведенческих и неврологических расстройств происходят в результате нарушений в головном мозге, который передает сигналы с использованием определенныхmonoаминовых нейромедиаторов. Monoаминовые нейромедиаторы включают, например, норэпинефрин (норадреналин), серотонин (5-HT) и допамин. Уровни норэпинефрина ниже нормальных связаны с множеством симптомов, включающих потерю сил, мотивации и интереса к жизни. Поэтому нормальный уровень норэпинефрина является важным для сохранения, стремления и потребности к поощрению.

Указанные нейромедиаторы мигрируют из окончания нейрона через маленькое отверстие (т.е. синаптическую щель) и связываются с молекулами рецептора на поверхности второго нейрона. Данное связывание вызывает внутриклеточные изменения, которые инициируют или активируют ответную реакцию или изменение в постсинаптическом нейроне. Инактивация происходит, главным образом, за счет передачи (т.е. обратного захвата) нейромедиатора обратно в предсинаптический нейрон. Нарушение норадренигического пути передачи приводит к различным видам депрессивных, психических, поведенческих и неврологических расстройств, определяющихся множеством симптомов, включающих потерю сил, мотивации и интереса к жизни. Смотри: R.J. Baldessarini, "Drugs and the Treatment of Psychiatric Disorders: Depression and Mania" in Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, NY, pp. 432-439 (1996).

Ребоксетин (т.е. 2-[(2-этоксифенокси)(фенил)метил]морфолин) повышает концентрацию физиологически активного норэпинефрина, например, путем предотвращения обратного захвата норэпинефрина. Ребоксетин является ингибитором обратного захвата норэпинефрина, и было показано, что он является эффективным при краткосрочном (т.е. менее восьми недель) и долгосрочном лечении депрессии. Было показано, что в действительности ребоксетин обладает эффективностью, подобной эффективности флуоксетина, имипрамина и дезипрамина, являющихся обычными антидепрессантами, прописываемыми как взрослым, так и пожилым больным. Смотри: S.A. Montgomery, Reboxetine: Additional Benefits to the Depressed Patient, Psychopharmacol (Oxf) 11: 4 Suppl., S9-15 (Abstract) (1997).

Антидепрессивные лекарственные средства иногда разделяют на лекарственные средства нескольких «поколений». Лекарственные средства первого поколения включают ингибиторы monoаминоксидазы (такие как изокарбоксазид и фенилгидразин) и трициклические средства (такие как имипрамин). Второе поколение антидепрессивных лекарственных средств включает такие соединения как миансерин и тразодон. Третье поколение включает лекарственные средства, названные селективными ингибиторами обратного захвата (например, флуоксетин, сертралин, пароксетин и ребоксетин). Данные лекарственные средства характеризуются относительно селективным действием только на одну из трех основных monoаминовых систем, предположительно связанных с депрессией (т.е. 5-HT (серотонин), норадреналин (норэпинефрин) и допамин). APP Textbook of Psychopharmacology (A.F. Schatzberg and C.B. Nemeroff), American Psychiatric Press, 2d.ed., (1998); Lexicon of Psychiatry, Neurology and the Neurosciences (F.J. Ayd.Jr.) Williams and Wilkins (1995). Антидепрессивная эффективность ребоксетина доказывается его способностью предотвращать вызванный респерином тонический блефароспазм и гипотермию у мышей, уменьшать регуляцию β -адренергических рецепторов и десенсибилизацию связанной норадреналином аденилатциклазы. См. : M. Brunello and G. Racagni, "Rationale for the Development of Noradrenaline Reuptake Inhibitors", Human Psychopharmacology, vol. 13, S-13-519, Supp. 13-519 (1998).

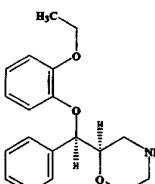
В соответствии с исследованиями Brian E. Leonard, дезипрамин, мапротилин и лофеprамин являются относительно селективными ингибиторами обратного захвата норэпинефрина, обладающими доказанной эффективностью. Данные вещества повышают уровень норадреналина в головном мозге и, вследствие этого, ослабляют депрессивный синдром. Миансерин и мильтазепин также показывают эффекты, подобные антидепрессивным, достигаемые увеличением доступности адреналина посредством блокирования предсинаптических α_2 -адренорецепторов. Кроме того, потенциальными и селективными ингибиторами обратного захвата норэпинефрина являются также оксапротилин, фезоламин и томоксетин, которые не взаимодействуют с рецепторами нейромедиатора и поэтому не вызывают многие из побочных эффектов, характерных для классических трициклических антидепрессантов. Смотри: Brian E. Leonard, "The Role of Noradrenaline in Depression: A Review", Journal of Psychopharmacology, vol. 11, № 4 (Suppl.), pp. S39-S47 (1997).

Ребоксетин также является селективным ингибитором обратного захвата норэпинефрина, который также дает меньшее число побочных эффектов, связанных с введением классических трициклических антидепрессантов. Антидепрессивная эффективность ребоксетина доказывается его способностью предотвращать вызванный респерином тонический блефароспазм и гипотермию у мышей, уменьшать регуляцию β -адренергических рецепторов и десенсибилизацию связанной норадреналином аденилатциклазы.

Смотри: M. Brunello and G. Racagni, "Rationale for the Development of Noradrenaline Reuptake Inhibitors", Human Psychopharmacology, vol. 13 (Supp.) 13-519 (1998).

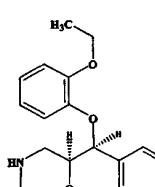
Ребоксетин в общих чертах описан в патентах США Melloni et al. № 4229449, 5068433 и 5391735 и в GB-A-2167407.

Что касается химической структуры ребоксетина, то он имеет два хиральных центра и поэтому существует в виде двух энантиомерных пар диастереоизомеров, показанных ниже в виде изомеров (I)-(IV):



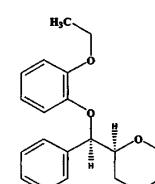
(R,R)2-[(2-этоxифенокси)(фенил)метил]морфолин;

(I)



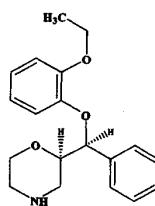
(S,S)2-[(2-этоxифенокси)(фенил)метил]морфолин;

(II)



(R,S)2-[(2-этоxифенокси)(фенил)метил]морфолин;

(III)



(S,R)2-[(2-этоxифенокси)(фенил)метил]морфолин.

(IV)

Многие органические соединения существуют в оптически активных формах, т.е. они обладают способностью вращать плоскость поляризации света. При описании оптически активных соединений для обозначения абсолютной конфигурации молекулы относительно ее хирального центра(ов) используют префиксы R и S. Префиксы D и L или (+) и (-) означают знак вращения соединением поляризованного на плоскости света, при этом L или (-) означает, что соединение является левовращающим. В противоположность этому, соединение, имеющее префикс D или (+), является правовращающим. Между терминологией для абсолютной стереохимии и терминологией вращения энантиомера корреляции нет. Поэтому D-молочная кислота означает то же самое, что и (-)-молочная кислота, и L-молочная кислота означает то же самое, что и (+)-молочная кислота. Вследствие данной химической структуры каждый из пары энантиомеров является идентичным, за исключением того, что они не являются зеркальными изображениями друг друга. Отдельный стереоизомер может быть также отнесен к энантиомеру, и смесь таких изомеров часто называют энантиомерной или рацемической смесью.

В области фармации, где многие из наиболее часто прописываемых лекарственных средств показывают хиральность, стереохимической чистоте придается большое значение. Так например, известно, что L-энантиомер β -адренергического блокатора пропранолола является в 100 раз более сильнодействующим, чем его D-энантиомер. Оптическая чистота в области технологии лекарственных форм является важной, кроме того, также и потому, что было найдено, что определенные изомеры оказывают скорее вредное, нежели, чем полезное или инертное действие. Так, например, полагается, что D-энантиomer талидомида является безопасным и эффективным успокаивающим средством, когда его выписывают беременным для предотвращения тошноты, тогда как его соответствующий L-энантиомер является сильнодействующим тератогеном.

Когда в одной молекуле существует два хиральных центра, имеется четыре возможных стереоизомера: (R,R), (S,S), (R,S) и (S,R). Из данных стереоизомеров (R,R) и (S,S) являются примером пары энантиомеров (зеркальные изображения друг друга), которые обычно имеют химические свойства и температуры плавления, почти подобные таковым другой энантиомерной пары. Зеркальные изображения (R,R) и (S,S) не являются, однако, накладывающимися на (R,S) и (S,R). Такое соотношение называется диастереоизомерным, и (S,S) молекула является диастереоизомером (R,S) молекулы, тогда как (R,R) молекула является диастереоизомером (S,R) молекулы.

На практике ребоксетин является коммерчески доступным только в виде рацемической смеси энантиомеров (R,R) и (S,S) в соотношении 1:1, и представленная в этом описании ссылка на общее название «ребоксетин» относится к указанной энантиомерной или рацемической смеси. Ребоксетин продается под торговыми названиями ERDONAX™, PROLIFT™, VESTRA™ и NOREBOX™. Как отмечалось выше, ребоксетин является полезным при лечении депрессии у людей. Перорально принимаемый ребоксетин легко всасывается и его необходимо принимать один или два раза в день. Предпочтительная суточная доза для взрослых находится в диапазоне от около 8 до около 10 миллиграммов (мг). Эффективная суточная доза ребоксетина для детей меньше и обычно находится в диапазоне от около 4 до около 5 мг. Оптимальная суточная доза для каждого больного должна быть определена, однако, лечащим врачом, который учитывает массу тела больного, другие лекарственные средства, принимаемые больным, подлинность и тяжесть конкретного заболевания и все остальные обстоятельства больного.

Сообщалось, что высокую фармакологическую селективность в отношении ингибиования обратного захвата норэпинефрина имеют другие антидепрессанты. Так, например, оксапротилин имеет фармакологическую селективность в отношении ингибиования обратного захвата норэпинефрина по сравнению с селективностью в отношении ингибиования обратного захвата серотонина, равную примерно 4166 в расчете на значения коэффициента K_i . Соответствующая фармакологическая селективность в отношении дезипрамина составляет около 377 и в отношении мапротилина около 446. Смотри: Elliott Richelson and Michael Phenning, "Blockade by Antidepressants and Related Compounds of Biogenic Aamine Uptake in Rat Brain Synaptosomes: Most Antidepressants Selectively Block Norepinephrine Uptake", European Journal of Pharmacology, vol. 14, pp. 277-286 (1984). Несмотря на относительно высокую селективность оксапротилина, дезипрамина и мапротилина, указанные и другие известные вещества нежелательно блокируют receptor других нейромедиаторов до степени, достаточной для способствования нежелательным побочным действиям.

В WO 00/00120, которая была опубликована после даты приоритета настоящей заявки, но до даты подачи настоящей заявки, описана трансдермальная препаративная форма, пригодная для лечения боли у субъекта. Трансдермальная препаративная форма включает аминосодержащее соединение, такое как рацемический ребоксетин. Существует необходимость в создании лекарственных средств для лечения или профилактики фибромиалгии и других соматоформных нарушений, периферической невропатии, мигрени или синдрома хронической усталости, содержащего рацемический ребоксетин и в применении рацемического ребоксетина для изготовления таких лекарственных средств.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к применению рацемического ребоксетина или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения или профилактики фибромиалгии и других соматоформных нарушений, периферической невропатии, мигрени или синдрома хронической усталости.

Дополнительные преимущества и отличительные признаки настоящего изобретения станут очевидными для специалистов в данной области в результате обзора следующего подробного описания, взятого в сочетании с примерами и приложенной формулой изобретения.

Подробное описание предпочтительных вариантов

Ребоксетин является известным соединением, которое обладает активностью в отношении центральной нервной системы и которое используется в качестве антидепрессанта. До сих пор применение ребоксетина ограничивалось лечением депрессии, оппозиционного расстройства, дефицита внимания/повышенной активности и кондуктивного расстройства. Лечения указанных болезней раскрыты в международных заявках WO 99/15163, WO 95/15176 и WO 99/15177. Данные способы лечения ограничены введением рацемической смеси (S,S)- и (R,R)-стереоизомеров ребоксетина.

Действие ребоксетина не похоже на действие большинства антидепрессантов. В отличие от трициклических антидепрессантов и даже селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRI), ребоксетин является неэффективным в испытании гипотермии 8-OH-DPAT, что указывает на то, что ребоксетин не представляет собой SSRI. Смотри: Brian E. Leonard, "Noradrenaline in basic models of depression". European-Neuropsychopharmacol, 7 Suppl. pp. S11-6 и S71-3 (April 1997). Ребоксетин является селективным ингибитором обратного захвата норэпинефрина, при этом он имеет лишь минимальную ингибиющую активность в отношении серотонина и не имеет такой активности в отношении допамина. Ребоксетин не проявляет антихолинергическую связующую активность на различных животных моделях и по существу лишен ингибиющей активности в отношении моноаминоксидазы (MAO). Рацемический ребоксетин проявляет фармакологическую селективность серотонин (K_i)/норэпинефрин (K_i), равную

около 80. Значения K_i далее обсуждаются более подробно.

Используемый в данном описании термин «ребоксетин» относится к рацемической смеси (R,R-) и (S,S)-энантиомеров ребоксетина. В противоположность ему, термин «(S,S)-ребоксетин» относится только к (S,S)-стереоизомеру. Аналогично, термин «(R,R)-ребоксетин» относится только к (R,R)-стереоизомеру.

Фразы «фармацевтически приемлемые соли» или «его фармацевтически приемлемая соль» относятся к солям, полученным из фармацевтически приемлемых кислот или оснований, включающих органические и неорганические кислоты и основания. Так как активное соединение (т.е. рацемический ребоксетин), используемое в настоящем изобретении, является щелочным, соли могут быть получены из фармацевтически приемлемых кислот. Подходящие фармацевтически приемлемые кислоты включают уксусную, бензолсульфоновую (безилат), бензойную, парабромфенилсульфоновую, камфорсульфоновую, угольную, лимонную, этансульфоновую, фумаровую, глюконовую, глутаминовую, бромисто-водородную, хлористо-водородную, иодисто-водородную, изетионовую, молочную, малеиновую, яблочную, миндальную, метансульфоновую (мезилат), слизевую, азотную, щавелевую, памовую, пантотеновую, фосфорную, янтарную, серную, винную, паратолуолсульфоновую и подобные кислоты. Таким образом, примеры фармацевтически приемлемых солей рацемического ребоксетина включают ацетат, бензоат, β -гидроксибутират, бисульфат, бисульфит, бромид, бутин-1,4-диоат, капроат, хлорид, хлорбензоат, цитрат, первичный кислый фосфат, динитробензоат, фумарат, гликолят, гептANOат, гексин-1,6-диоат, гидроксибензоат, иодид, лактат, малеат, малонат, манделат, метафосфат, метансульфонат, метоксибензоат, метиленбензоат, вторичный кислый фосфат, нафтиалин-1-сульфонат, нафтиалин-2-сульфонат, оксалат, фенилбутират, фенилпропионат, фосфат, фталат, фенилацетат, пропансульфонат, пропиолат, пропионат, пирофосфат, пиросульфат, себакат, суберат, сукцинат, сульфат, сульфит, сульфонат, тартрат, ксилолсульфонат и подобные соли. Предпочтительной фармацевтической солью рацемического ребоксетина является метансульфонат (т.е. мезилат), который получается с использованием метансульфоновой кислоты.

Используемые в этом описании термины «лечить», «лечение», и «терапия» относятся к: (а) профилактике заболевания, расстройства или болезненного состояния у человека, который может быть предрасположен к заболеванию, расстройству и/или болезненному состоянию, но которому еще не поставлен диагноз, означающий их наличие; (в) ингибированию заболевания, расстройства или болезненного состояния, т.е. задержке его развития; и (с) ослаблению заболевания, расстройства или болезненного состояния, т.е. к вызову регрессии заболевания, расстройства и/или болезненного состояния. Иными словами термины «лечить», «лечение» и «терапия» распространяются и на профилактику, иными словами на «предотвращение», «профилактику» и «предупреждение», а также на лечение установленных болезненных состояний. Соответственно, использование терминов «предотвращение», «профилактика» и «предупреждение» будет означать введение фармацевтической композиции человеку, который ранее страдал от вышеуказанных болезненных состояний, например, таких как мигрень, но который не страдает от болезненных состояний в момент введения композиции. Ради простоты, термин «состояния», который далее используется в данном описании, включает болезненные состояния, заболевания и расстройства.

В соответствии с настоящим изобретением рацемический ребоксетин является полезным при лечении состояний, при которых обеспечивает пользу ингибирование обратного захвата норэпинефрина. Рацемический ребоксетин может быть введен и предпочтительно введен перорально индивидууму в количестве, достаточном для обеспечения общей дозы соединения от около 0,1 до около 10 мг/день.

Более конкретно, введение композиции согласно изобретению является эффективным при лечении синдрома, фибромиалгии и других соматических нарушений включающие соматизацию, конверсию, боли, ипохондрический синдром, дисморфофобию, недифференцированное соматическое нарушение и соматическое расстройство (NOS), головных болей при мигрени, периферической невропатии.

Рацемический ребоксетин также может быть использован для лечения мигрени. Изобретение может быть использовано для лечения головных болей при мигрени или людей, страдающих мигреню, включающего лечение симптомов имеющейся головной боли, лечение для предотвращения возникновения головной боли, интенсивной головной боли и продолжительной головной боли, профилактическое применение для предотвращения или уменьшения частоты возникновения или продолжительности мигрени, применение в качестве адьюванта для способствования эффективности abortивного медикаментозного лечения или для совместного введения с другими лекарственными средствами (включая abortивные лекарственные средства) с целью уменьшения требуемых доз (и побочных эффектов) указанных лекарственных средств.

Синтез рацемической смеси ребоксетина описан в патенте США Melloni et al. № 4229449.

Хотя рацемический ребоксетин или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить непосредственно без приготовления лекарственного средства, композицию предпочтительно вводят в форме лекарственных средств, содержащих рацемический ребоксетин или его фармацевтически приемлемую соль. Заявленная композиция может быть введена в виде пероральных лекарственных форм, таких как таблетки, капсулы, пилюли, порошки или гранулы. Заявленная композиция может быть также введена парентерально (например, подкожно, внутривенно или внутримышечно) с использованием форм, извест-

ных в области фармации. Заявленная композиция, кроме того, может быть введена ректально или вагинально в таких формах как суппозитории или палочки. Заявленную композицию можно также вводить местно или чреспокожно, например, с помощью пластиря, содержащего активный ингредиент. Пластиры для чреспокажной доставки могут быть использованы для обеспечения непрерывного, пульсирующего введения или введения заявленной композиции по потребности в регулируемых количествах. Конструкция и использование пластирей для чреспокажной доставки хорошо известны в области фармации и описаны, например, в патентах США № 3742951, 3797494, 3996934, 4031894 и 5023252.

Заявленную композицию или фармацевтические композиции, содержащие селективный ингибитор обратного захвата норэпинефрина, может быть желательно или необходимо ввести в головной мозг непосредственно или косвенно. Прямые методы обычно включают помещение подходящего катетера для доставки лекарственного средства в вентрикулярную систему в обход гематоэнцефалического барьера. Одна такая подходящая система доставки лекарственного вещества, используемая для доставки биологических факторов к конкретным анатомическим областям тела, описана в патенте США № 5011472.

Предпочтительный способ введения заявленной композиции представляет пероральное введение один или два раза в день. Схему приема и количество лекарственного средства для лечения больных композиций выбирают в соответствии со множеством факторов, включающих, например, возраст, вес, пол и состояние здоровья, тяжесть заболевания, способ применения лекарственного средства и конкретно используемое соединение, рацемат ребоксетина. Лечащий врач или психиатр могут легко определить и прописать эффективное (т.е. терапевтическое) количество соединения для предотвращения или угнетения течения болезни.

Поступив таким образом, врач или психиатр могут использовать сначала относительно низкие дозы, которые в дальнейшем увеличиваются до получения максимальной реакции на лекарственное средство.

Фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения, могут быть в любой подходящей форме, такой как саше, таблетки, капсулы, пилюли или аэрозоли, каждая из которых содержит предварительно определенное количество активного соединения, или в виде порошка или гранул, или в виде раствора или суспензии в водной жидкости, неводной жидкости, эмульсии типа «масло в воде» или эмульсии типа «вода в масле». Такие композиции могут быть получены любым способом, который включает стадию приведения активного соединения в непосредственное сочетание с носителем, который представлен одним или несколькими необходимыми или желательными ингредиентами. Композиции получают однородным смешиванием активного ингредиента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или с теми и другими и затем, когда необходимо, полученный продукт формуют, придавая ему необходимую форму.

Так, например, таблетка может быть получена методами прессования или литья под давлением необязательно с использованием одного или нескольких дополнительных ингредиентов. Прессованные таблетки могут быть получены прессованием активного ингредиента на подходящей машине в свободнотекущую форму, такую как порошок или гранулы. Затем прессованная свободнотекущая форма необязательно может быть смешана со связующими, разбавителями, смазывающими веществами, средствами, способствующими распадаемости лекарственной формы, шипучими средствами, красителями, подсластителями, смачивателями и нетоксичными и фармакологически неактивными веществами, обычно присутствующими в фармацевтических композициях. Отлитые под давлением таблетки могут быть получены литьем под давлением смеси порошкового соединения, увлажненной инертным жидким разбавителем, в подходящей машине.

Подходящие для использования в лекарственном препарате связующие включают, например, крахмалы, желатин, метилцеллюлозу, гуммиарабик, трагакант и поливинилпирролидон. Подходящие для использования в лекарственном препарате разбавители включают, например, лактозу, декстрозу, сахарозу, маннит, сорбит и целлюлозу. Подходящие для использования в лекарственном препарате смазывающие вещества включают, например, кремнезем, тальк, стеариновую кислоту, стеарат магния или кальция и/или полиэтиленгликоли. Подходящие для использования в лекарственном препарате средства, способствующие распадаемости лекарственной формы, включают, например, крахмалы, альгиновую кислоту и альгинаты. Подходящие для использования в лекарственном препарате смачиватели включают, например, лецитин, полисорбаты и лаурилсульфаты. Обычно при получении фармацевтической композиции могут быть использованы любые известные специалистам в данной области шипучие средства, красители и/или подсластители.

Кроме того, от введения заявленной композиции будут получать пользу больные, страдающие от синдрома хронической усталости.

В соответствии с настоящим изобретением рацемический ребоксетин является эффективными при лечении больных детей, подростков и взрослых людей. Для целей настоящего изобретения ребенок рассматривается как человек, имеющий возраст ниже возраста половой зрелости, подросток рассматривается как человек, имеющий возраст между периодом половой зрелости и примерно 18 годами, и взрослым человеком обычно считается человек, возраст которого составляет по меньшей мере 18 лет. Как отмечалось выше, оптимальная суточная доза для каждого больного может быть определена лечащим врачом, учитываяшим массу тела больного, другие лекарственные средства, принимаемые больным, подлин-

ность и тяжесть заболевания и все другие особенности больного.

Как указывалось выше, ребоксетин действует как антидепрессант. Однако, действие ребоксетина не похоже на действие большинства антидепрессантов. В отличие от трициклических антидепрессантов и даже селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRI), ребоксетин является неэффективным в тесте гипотермии 8-OH-DPAT, что указывает на то, что ребоксетин не является селективным ингибитором обратного захвата серотонина. Ребоксетин скорее является селективным по отношению к норадренергической системе. Ребоксетин не является SSRI, а является новым селективным ингибитором обратного захвата норадреналина (NRI). Смотри: B. Leonard, "Noradrenaline in basic models of depression". European Neuropsychopharmacol. 7 Suppl. 1pp. S11-6 и S71-3 (Apr., 1977). В отличие от большинства лекарственных средств предшествующего поколения ребоксетин является высокоселективным ингибитором обратного захвата норэpineфрина, при этом он имеет лишь минимальную ингибирующую активность в отношении серотонина и не имеет такой активности в отношении допамина. Ребоксетин не проявляет антихолинергическую связующую активность на различных животных моделях, и он не обладает ингибирующей активностью в отношении моноаминооксидазы (MAO).

Ребоксетин является также сильнодействующим фармакологически специфическим и быстродействующим средством. Исследования показывают, что ребоксетин обладает потенциальной антирезерпиновой активностью и объединяет ингибирующие свойства классических трициклических антидепрессантов в отношении обратного захвата норадреналина со способностью десенсибилизировать функцию β -адренергического рецептора, не оказывая при этом заметного блокирующего действия на мускариновые, холинергические, гистаминергические и α -адренергические рецепторы. Более того, ребоксетин показывает меньшую ваголитическую активность, чем трициклические антидепрессанты и не проявляет кардиотоксичность.

Соответственно в другом варианте изобретения рацемический ребоксетин может быть использован для лечения или профилактики периферической невропатии, фибромиалгии и других соматоформных нарушений, мигрени и синдрома хронической усталости. Было найдено, что ребоксетин является в особенности полезным для лечения или профилактики периферической невропатии, фибромиалгии и других соматоформных нарушений, мигрени и синдрома хронической усталости с большей эффективностью и меньшими побочными действиями, чем при лечении известными лекарственными средствами.

Психические и неврологические расстройства, которые можно лечить или предотвращать введением терапевтически эффективного количества рацемического ребоксетина (или его фармацевтически приемлемой соли) включают, но без ограничения, синдром хронической усталости, фибромиалгию и другие соматические нарушения (включающие соматизацию), головные боли при мигрени, периферическую невропатию.

Для лечения людей, страдающих от головных болей при мигрени, в особенности для уменьшения частоты, продолжительности, интенсивности и/или осложнений, возникающих в результате головных болей при мигрени может быть использован рацемический ребоксетин. Кроме того, рацемический ребоксетин может быть использован для профилактики головных болей при мигрени.

Хорошо подходит и рацемическая форма ребоксетина, которая обладает широким диапазоном безопасности. Рацемический ребоксетин может быть введен индивидууму в количестве в диапазоне от 2 до 20 миллиграммов в день (мг/день), и предпочтительно в количестве от 4 до 10 мг/день, и более предпочтительно в количестве от 6 до 10 мг/день. В зависимости от формы лекарственного средства и заболевания индивидуума общая суточная доза может быть введена небольшими количествами до двух раз в день. Ребоксетин обычно вводят перорально, например в форме таблеток, но он может быть введен парентерально, чрескожно, ректально или вагинально.

Предпочтительный способ введения рацемического ребоксетина включает пероральное введение дозы один или два раза в день. Его можно также вводить дозами 2, 4, 6, 8, 10 или 12 мг/день или фракциями. Так, например, подходящее введение может составлять 4 мг утром и 2 или 4 мг после полудня или вечером. Для некоторых пациентов наиболее подходящая доза будет составлять от 3 до 5 мг утром и от 3 до 5 мг после полудня.

Точный уровень дозы может определить опытный врач или психиатр. На практике наиболее подходящую дозу определяют оценкой клинических испытаний и с учетом потребностей отдельного пациента.

В соответствии с настоящим изобретением рацемический ребоксетин может быть также введен в виде свободного основания или его фармацевтически приемлемой соли. Фразы «фармацевтически приемлемые соли» или «его фармацевтически приемлемая соль» относятся к солям, полученным из фармацевтически приемлемых кислот или оснований, включающих органические и неорганические кислоты и основания, которые описаны выше. Предпочтительной фармацевтической солью ребоксетина является метансульфонат (т.е. мезилат), который получают с использованием метансульфоновой кислоты.

Лечение или профилактика вышеуказанных расстройств включает введение ребоксетина таким способом и в такой форме, которые приводят к уменьшению симптомов заболевания или расстройства. Обычно симптомы, проявляемые детьми, подростками и взрослыми людьми, подобны друг другу. Следовательно, как отмечалось выше, способы настоящего изобретения являются эффективными для лече-

ния больных детей, подростков и взрослых людей.

Пример. Данный пример иллюстрирует высокую фармакологическую селективность и действенность композиции в соответствии с настоящим изобретением.

Крыс Sprague-Dawley, весящих от около 250 до около 300 граммов (г), декапировали и сразу же удаляли церебральную кортикалную ткань. Церебральную кору головного мозга гомогенизировали с применением вращающегося пестика в девяти объемах среды, каждая из которых содержала 0,32 молярный (M) раствор сахарозы. Гомогенат центрифугировали примерно при $1000 \times g$ в течение примерно 10 мин при температуре около 4°C . Собирали надосадочную жидкость и затем центрифугировали примерно при 20000 g , в течение около 20 мин при температуре около 4°C . Полученный со стадий центрифугирования белковый осадок повторно суспендировали в буферной смеси Kreb's-Нерес до получения концентрации белка около 2 мг/мл буферного раствора. Буферную смесь поддерживали при pH около 7,0, и она содержала: 20 мМ Нерес; 4,16 мМ NaHCO_3 ; 0,44 мМ KH_2PO_4 ; 0,63 мМ NaH_2PO_4 ; 127 мМ NaCl ; 5,36 мМ KCl ; 1,26 мМ CaCl_2 ; и 0,98 мМ MgCl_2 .

Суспензию белок/буферный раствор вводили в 166 пробирок для анализа таким образом, чтобы в каждую из 166 пробирок для анализа было добавлено от около 30 мкг (10^{-6} г) до около 150 мкг белка (т.е. 80 анализов на transporter assay). Связывание с участками обратного захвата серотонина и норэпинефрина определяли следующим образом. Синаптосомальное поглощение ^3H -норэпинефрина определяли следующим образом. Для мечения участков обратного захвата серотонина и норэпинефрина использовали, соответственно, около 1,4 наномолярного [^3H] циталопрама и около 1,9 нМ [^3H] низоксетина. Неспецифическое связывание определяли с использованием 100 микромолярного (мкМ) флуоксетина (для серотонина) и 10 мкМ дезипрамина (для норэпинефрина). Инкубацию всего анализируемого объема 500 микролитров (мкл) осуществляли в течение около 60 мин (для серотонина) и в течение 120 мин (для норэпинефрина). Обе инкубации осуществляли при температуре около 25°C и заканчивали быстрой фильтрацией через фильтры GFB с 48-ю лунками для сбора клеток (предварительно пропитанные примерно 0,5 PEI в течение 4 ч) в 3×5 мл охлажденной льдом 200 мМ трис-НСl, pH 7,0. Выбитые фильтры помещали в 7 мл минипробирки и подвергали радиоактивному анализу посредством подсчета вспышек жидкости.

Способность ребоксетина (т.е. рацемической смеси (R,R)- и (S,S)-ребоксетина, (R,R)-ребоксетина и (S,S)-ребоксетина связываться с участками обратного захвата норэпинефрина и серотонина оценивали в анализах связывания с использованием двух радиолигандов, [^3H] циталопрама и [^3H] низоксетина. Концентрацию испытуемого соединения, необходимую для ингибирования 50% специфического связывания в двух участках обратного захвата, (значения IC_{50}) определяли анализом нелинейной регрессии методом наименьших квадратов. Превращение значений IC_{50} в значение K_i осуществляли с использованием представленного ниже уравнения Cheng-Prasoff:

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

где $[L]$ является концентрацией радиолиганда, выраженной в нМ, и K_d является связующим сродством L в нМ. Смотри: Y.C. Cheng and W.H. Prusoff, "Relationship Between the Inhibitory Constant (K_i) and the Concentration of Inhibitor Which Causes 50 % Inhibition (IC_{50}) of an Enzymatic Reaction," Biochemical Pharmacology, vol. 22, pp. 3099-3108 (1973).

Значения K_i , вычисленные в соответствии с уравнением Cheng-Prasoff, представлены ниже в таблице:

Таблица

Соединение	Обратный захват норэпинефрина (K_i нМ)	Обратный захват серотонина (K_i нМ)	Селективность K_i , серотонин/норэпинефрин
(S,S)-Ребоксетин	$0,23 \pm 0,06$	2937 ± 246	12770
(R,R)-Ребоксетин	$7,0 \pm 1,7$	104 ± 43	15
Ребоксетин	$1,6 \pm 0,6$	129 ± 13	81

Данные показывают, что рацемический ребоксин имеет в 81 раз большую селективность в отношении ингибирования обратного захвата норэпинефрина по сравнению с ингибированием обратного захвата серотонина.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение рацемического ребоксетина или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания, выбранного из периферической невропатии, фибромиалгии или другого соматоформного нарушения, мигреней и синдрома хронической усталости.

2. Применение по п.1, где рацемический ребоксетин вводят в количестве от 2 до 20 мг/день.
3. Применение по п.2, где рацемический ребоксетин вводят в количестве от 4 до 10 мг/день.
4. Применение по п.3, где рацемический ребоксетин вводят в количестве от 6 до 10 мг/день.
5. Применение по любому из предшествующих пунктов, где фармацевтически приемлемой солью рацемического ребоксетина является метансульфонат.
6. Применение по п.1, где фибромиалгия и другие соматоформные нарушения включают соматизацию, конверсионное расстройство, боль, ипохондрический синдром, дисморрофобию, недифференцированное соматическое нарушение или соматическое расстройство NOS.

