

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2003-2297**
(22) Přihlášeno: **21.02.2002**
(30) Právo přednosti: **27.02.2001 US 60/271889**
21.02.2002 US 10/081761
(40) Zveřejněno: **16.06.2004**
(Věstník č. 6/2004)
(47) Uděleno: **24.03.2011**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **04.05.2011**
(Věstník č. 18/2011)
(86) PCT číslo: **PCT/US2002/006119**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/067927**

(11) Číslo dokumentu:

302 412

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/27 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

US 5 492 930; US 6 127 412; US 6 103 759.

(73) Majitel patentu:

ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.,
Raritan, NJ, US

(72) Původce:

Plata-Salaman Carlos R., Ambler, PA, US
Zhao Boyu, Lansdale, PA, US
Twyman Roy E., Doylestown, PA, US

(74) Zástupce:

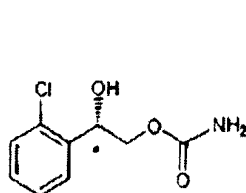
Dr. Karel Čermák, Národní třída 32, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

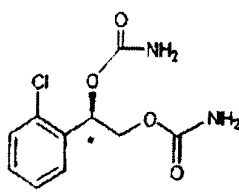
**Léčivo pro prevenci nebo léčbu psychotických
chorob**

(57) Anotace:

Použití karbamátové sloučeniny zvolené ze souboru sestávajícího ze sloučeniny vzorce Ib a IIb v terapeuticky účinném množství pro výrobu léčiva pro prevenci nebo léčbu psychotických chorob, jako jsou schizofrenie, schizofreniiformní poruchy, schizoafektivní poruchy, poruchy s bludy, krátké psychotické poruchy, sdílené psychotické poruchy, psychotické poruchy jež jsou důsledkem všeobecného zdravotního stavu, psychotické poruchy indukované látkou nebo jinak nespecifikované psychotické poruchy. Terapeuticky účinné množství je přednostně od 0.01 do 100 mg/kg/dávka.



(Ib)



(IIb)

CZ 302412 B6

Léčivo pro prevenci nebo léčbu psychotických chorob

Oblast techniky

5

Vynález se týká použití určitých karbamátových sloučenin pro výrobu léčiva pro prevenci nebo léčbu psychotických chorob. Přesněji je předkládán vynález zaměřen na použití dále definovaných monokarbamátových nebo dikarbamátových sloučenin halogenovaného 2-fenyl-1,2-ethandiolu pro výrobu takových léčiv.

10

Dosavadní stav techniky

Psychotické poruchy jsou poruchy, které jsou charakterizovány zejména psychózou. Psychóza je zhoršení mentální funkce do té míry, že narušuje celkově schopnost jednotlivce zvládnout obvyklé životní požadavky. Podle Americké psychiatrické asociace psychóza znamená značně porušenou schopnost posuzovat realitu. Takovéto posuzování definuje existenci značné poruchy, pokud jednotlivci nesprávně vyhodnocují přesnost svých vjemů a myšlenek a činí nesprávné závěry o vnější realitě, i když jsou konfrontovány s důkazem opaku. Výraz psychotický je též na místě, pokud je chování jedince tak dezorganizované, že lze usuzovat na narušeného jedince, například z nekoherentní řeči, aniž by si toho byla osoba vědoma, že její řeč je nesrozumitelná nebo ze vzrušeného a dezorientovaného chování pozorovaného u fencyklidinové psychotické poruchy (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. vyd., American Psychiatric Association, Washington, DC 1994; Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, sedmé vydání, svazek I, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, str. 825, 2000).

Psychotické choroby zahrnují, nikoliv však s omezením, schizofrenii, schizofreniformní chorobu, schizoafektivní chorobu, poruchu s bludy, krátkou psychotickou chorobu, sdílenou psychotickou chorobu, psychotickou chorobu v důsledku obecného lékařského stavu, psychotickou chorobu indukovanou substancí nebo nijak nespecifikovanou psychotickou chorobu (Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders, 4. vydání, American Psychiatric Association, Washington, DC 1994).

Schizofrenie je jakákoliv ze skupiny psychotických chorob obvykle charakterizovaných ztrátou kontaktu s realitou, nelogickými způsoby myšlení, bludy a halucinacemi a doprovázených v různých stupních dalšími emočními poruchami, poruchami v chování nebo v myšlení (Schizophrenia, Decision Resources, Inc., prosinec 2000). Dlouhodobá chronická mentální choroba schizofrenie vykazuje několik rysů, zahrnujících pozitivní a negativní symptomy, kognitivní deficity, nástup předčasné dospělosti a postupné zhoršování stavů. Pozitivní symptomy zobrazují deformaci nebo přebytek normálních funkcí (například zmatečná řeč, bludy, halucinace). Negativní symptomy na druhé straně zobrazují omezený rozsah normálního chování a emocí (například apatie, nevýřečnost a nesoulad nebo vyrovnaní emočních odezev). Schizofrenie může být prezentována v různých formách, v závislosti na symptomech a příznacích. Variace schizofrenie zahrnují paranoidní schizofrenii, hebefrenní schizofrenii, katatonickou schizofrenii a nediferenciovanou schizofrenii a rovněž post-schizofrenickou depresi, reziduální schizofrenii, jednoduchou schizofrenii a nespecifikovanou schizofrenii.

Stále více je schizofrenie chápána jako komplex biologických chorob, kde geny hrají určitou úlohu (nikoli však výjimečnou) a kde vývoj mozku je pravděpodobně nenormální. Násobné abnormality byly prokázány v patofyziologii schizofrenie, včetně serotoninergních dysfunkcí a abnormální dopaminergní transmise, což vede k poškození senzomotorových cest (Aghajanian GK, Marek GJ, Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms, *Brain Res. Rev.*, 2000, 31 (2–3), 302–12; Lieberman JA, Mailman RB, Duncan G, Sikich L, Chakos M, Nichols DE, Kraus JE, Serotonergic basis of antipsychotic drug effects in schizophrenia, *Biol. Psychiatry*, 1998, 44 (11), 1099–117; Veenstra-VanderWeele J, Anderson Gm, Cook EH,

Pharmacogenetics and serotonin system: initial studies and future directions, *Eur. J. Pharmacol.*, 2000, 410 (2–3), 165–181; Wen-Jun Gao, Leonid S. Krimer a Patricia S. Goldman-Rakic, Presynaptic regulation of recurrent excitation by D1 receptors in prefrontal circuits, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, 2. ledna; 98, 1, 295–300; Anissa Abi-Dargham, Janine Rodenhisher, David Printz, Yolanda Zea-Ponce, Roberto Gil, Lawrence S. Kegeles, Richard Weiss, Thomas B. Cooper, J. John Mann, Ronald L. Van Heertum, Jack M. Gorman a Marc Laruelle, Increased baseline occupancy of D₂ receptor by dopamine in schizophrenia, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 5. června 2000, 97, 14, 8104–8109; a Geyer, M. A., Krebs-Thomson, K., Braff, D. L., Swerdlow, N. R., Pharmacological studies of prepulse inhibitor models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review, *Psychopharmacology* (Berlin, Ger.), 2001, 156, 2–3, 117–154).

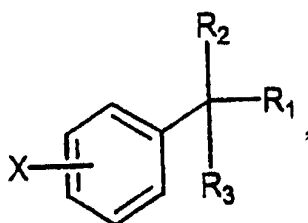
Sloučeniny, které mají různé účinky, včetně účinku antagonismu vůči receptoru 5-HT_{2A} jsou účinnými antipsychotiky (Carlsson A, Waters N, Carlsson ML, Neurotransmitter interactions in schizophrenia—therapeutic implications, *Biol. Psychiatry*, 1999, 46 (10), 1388–95). Například, antipsychotická léčiva, jako je clozapin, olanzapin, quetiapin, risperidon, sertindol a ziprasidon jsou silnými antagonisty receptoru 5-HT_{2A} (Meltzer HY, The role of serotonin in antipsychotic drug action, *Neuropsychopharmacology*, 199, 21 (2 Suppl), 106S–115S; a Lieberman JA, Mailman RB, Duncan G, Sikich L, Chakos M, Nichols DE, Kraus JE, Serotonergic basis of antipsychotic drug effects in schizophrenia, *Biol. Psychiatry*, 1. prosince 1998, 44 (11), 1099–1117).

DOI (hydrochlorid 1-(2,5-dimethoxy-4-jodfenyl)-2-aminopropanu) je halucinogen mající vysokou aktivitu a selektivitu jako agonist vůči receptorům 5-HT_{2A/2C} (Dowd CS, Herrick-Davis K, Egan C, DuPre A, Smith C, Teitler M, Glennon RA, 1-[4-(3-Phenylakyl)phenyl]-2-aminopropanes as 5-HT(2A) partial agonists, *J. Med. Chem.*, 2000, 43 (16), 3074–84; Yan QS, Activation of 5-HT_{2A/2C} receptors within the nucleus accumbens increases local dopaminergic transmission, *Brain Res. Bull.*, 2000, 51 (1), 75–81; Wettstein JG, Host M, Hitchcock JM, Selectivity of action of typical and atypical anti-psychotic drugs as antagonists of the behavioral effects of 1-[2,5-dimethoxy-4-iodophenyl]-2-aminopropane (DOI), *Prog Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 1999, 23 (3), 533–44). U zvířecího modelu cukání hlavy indukovaném DOI, podání DOI produkuje efekty v chování závislé na dávce, včetně cukání hlavou. Antipsychotika, jako je risperidon, haloperidol, clozapin a olanzapin antagonizují vliv DOI na chování způsobem, který je závislý na dávce. Celkově tyto údaje ukazují, že antipsychotická činidla, jako léčivá třída účinně blokují účiny DOI se selektivní účinností a že neantipsychotická činidla jsou obecně inaktivní (Wettstein JG, Host M, Hitchcock JM, Selectivity of action of typical and atypical antipsychotic drugs as antagonists of the behavioral effects of 1-[2,5-dimethoxy-4-iodophenyl]-2-aminopropane (DOI), *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 1999, 23 (3), 533–44).

Zvířecí model prepulsní inhibice (PPI) (při kterém dochází ke snížení reflexu vyplašení u dopaminem aktivovaných hlodavců, když počáteční stimul vyplašení předchází 30 až 500 msec slabými stimuly nebo prepulsí) předpovídá klinickou antipsychotickou sílu u skupiny schizofrenních pacientů, kteří měli dopaminergní deficit (Vollenweider, Franz X. a Geyer, Mark A., A systems model of altered consciousness: integrating natural and drug-induced psychoses, *Brain Research Bulletin*, 2001, 56, 5, 495–507; Braff, D. L., Geyer, M. A. a Swerdlow, N. R., Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies, *Psychopharmacology* (Berlin, Ger.), 2001, 156, 2–3, 234–258; Geyer, M. A., Krebs-Thomson, K., Braff, D. L. a Swerdlow, N. R., Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review, *Psychopharmacology* (Berlin, Ger.), 2001, 156, 2–3, 117–154; a Cilia, J., Reavill, C., Hagan, J. J. a Jones, D.N.C., Long-term evaluation of isolation-rearing induced prepulse inhibition deficits in rats, *Psychopharmacology* (Berlin, Ger.), 2001, 156, 2–3, 327–337).

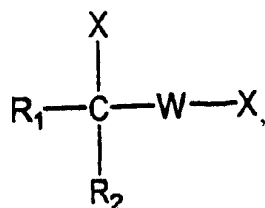
Vzhledem k tomu, že schizofrenie je choroba mnoha–hlediskového původu, různé zvířecí modely, které se používaly k předpovědění účinnosti antipsychotického léčiva mohou napovídat, že léčivo má specifický mechanismus působení (například ovlivnění serotoninerní nebo dopaminerní transmise) u různých pacientů.

Substituované fenylalkylkarbamátové sloučeniny byly popsány v patentu US 3 265 727, Bossinger a kol. (uváděný zde jako odkaz) jako sloučeniny použitelné při léčbě centrálního nervového systému, které mají trankvilizační, sedativní a svalové relaxační vlastnosti a které mají obecný vzorec:

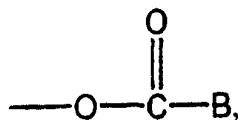


kde R_1 je buď karbamát nebo alkylkarbamát obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku v alkylové skupině; R_2 je vodík, hydroxyskupina, alkyl nebo hydroxyalkyl obsahující od 1 do 2 atomů uhlíku; R_3 je vodík nebo alkyl obsahující od 1 do 2 atomů uhlíku; a X může být halogen, methyl, methoxyskupina, fenyl, nitroskupina a aminoskupina.

Způsob pro indukci zklidnění svalové relaxace za použití karbamátů byl popsán v patentu US 3 313 692 Bossinger a kol. (uváděný zde jako odkaz) a tento způsob využívá sloučeniny obecného vzorce:

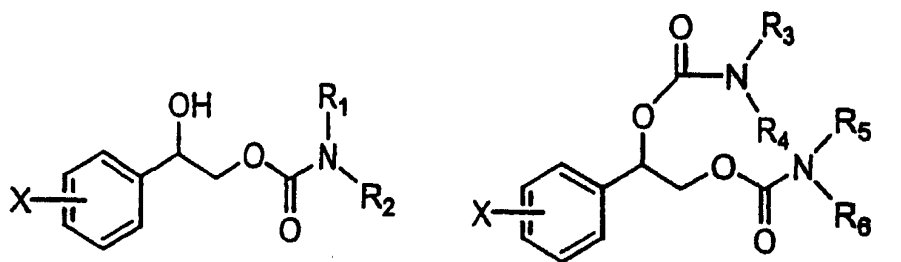


kde W znamená alifatickou skupinu obsahující méně než 4 atomy uhlíku, kde R_1 znamená aromatickou skupinu, R_2 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující méně než 4 atomy uhlíku a X znamená atom vodíku nebo hydroxyskupinu nebo alkoxyskupinu a alkylovou skupinu obsahující méně než 4 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce:



kde B znamená organickou aminovou skupinu skládající se z heterocyklu, ureidoskupiny a hydrazinové skupiny a skupiny $-N(R_3)_2$, kde R_3 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující méně než 4 atomy uhlíku.

Opticky čisté formy halogenem substituovaných 2-fenyl-1,2-ethandiolmonokarbamátů a dikarbamátů byly též popsány v patentu US 6 103 759, Choi a kol. (který je zde uváděn jako odkaz) jako sloučeniny účinné pro léčbu a prevenci poruch centrálního nervového systému, včetně křečí, epilepsie, mrtvice a svalového spasmu; a jako sloučeniny účinné pro léčbu a prevenci onemocnění centrálního nervového systému, konkrétně jako antikonvulziva, antiepileptika, neuroprotektivní činidla a centrálně působící svalové relaxanty, mající obecný vzorec:

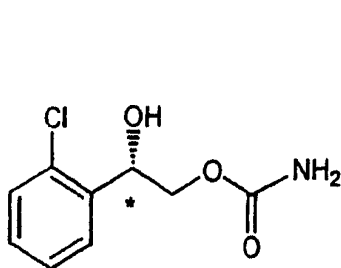


kde jeden z enantiomerů převládá a kde fenylový kruh je substituován jednou až pětkrát X, kde X je atom halogenu vybraný z atomů fluoru, chloru, bromu nebo jodu a R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 a R_6 jsou každý vybrány z atomu vodíku a alkylových skupin s přímým nebo rozvětveným řetězcem s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, případně substituovaných fenylovou skupinou se substituenty vybranými ze skupiny zahrnující vodík, halogen, alkyl, alkoxykupinu, aminoskupinu, nitroskupinu a kyanoskupinu. Pro sloučeniny výše uvedeného vzorce byly popsány čisté enantiomerní formy a enantiomerní vzorce byly popsány čisté enantiomerní formy a enantiomerní směsi, kde převládá jeden enantiomer; výhodně jeden enantiomer tvoří přibližně 90 % nebo více a nejlépe 98 % nebo více.

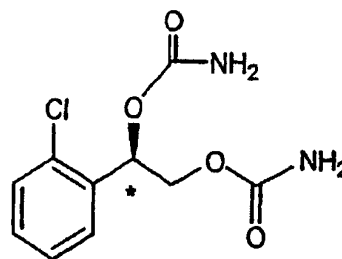
Halogenem substituované 2-fenyl-1,2-ethandiolmonokarbamatové sloučeniny obecného vzorce I nebo obecného vzorce II nebyly dosud popsány jako sloučeniny použitelné pro léčbu psychotických chorob. Nové preklinické studie odhalily dříve nepoznané farmakologické vlastnosti, které naznačují, že sloučeniny vzorce Ib nebo vzorce IIb jsou použitelné při léčbě psychotických chorob.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je použití karbamatové sloučeniny zvolené ze souboru sestávajícího ze sloučeniny vzorce Ib a vzorce IIb



Vzorec Ib



Vzorec IIb

v terapeuticky účinném množství pro výrobu léčiva pro prevenci nebo léčbu psychotických chorob, kde psychotické choroby jsou zejména vybrány ze schizofrenie, schizofreniformní poruchy, schizoafektivní poruchy, poruchy s bludy, krátké psychotické poruchy, sdílené psychotické poruchy, psychotické poruchy jež je důsledkem všeobecného zdravotního stavu, psychotické poruchy indukované látkou nebo jinak nespecifikované psychotické poruchy.

Jako schizofrenie přichází v úvahu zejména paranoidní schizofrenie, hebefrenní schizofrenie, katatonická schizofrenie a nediferenciované schizofrenie, postschizofrenní deprese, reziduální schizofrenie, jednoduché schizofrenie a nespecifikované schizofrenie.

Pod pojmem terapeuticky účinné množství se rozumí zejména množství od 0,01 mg/kg/dávka do 100 mg/kg/dávka.

Způsob podle předkládaného vynálezu zahrnuje použití enantiomeru vybraného ze skupiny, kterou tvoří sloučenina vzorce Ib a vzorce IIb nebo enantiomerní směsi, ve které jeden enantiomer vybraný ze skupiny, kterou tvoří sloučenina vzorce Ib a vzorce IIb převládá. Pro enantiomerní směsi, ve které jeden enantiomer vybraný ze skupiny, kterou tvoří sloučenina vzorce Ib nebo vzorce IIb převládá, výhodně platí, že jeden enantiomer vybraný ze skupiny, kterou tvoří sloučenina vzorce Ib a vzorce IIb tvoří přibližně 90 % nebo více. Výhodněji tvoří jeden enantiomer vybraný ze skupiny, kterou tvoří sloučenina vzorce Ib a vzorce IIb přibližně 98 % nebo více.

Mohou existovat další krystalické formy podle vynálezu a tyto formy spadají do rozsahu předkládaného vynálezu.

Pro odborníka je jasné, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu existují jako racemáty, enantiomery a enantiomerní směsi. Karbamátový enantiomer vybraný ze skupiny, kterou tvoří sloučenina vzorce Ib a vzorce IIb obsahuje asymetrický chirální atom uhlíku v benzylické poloze, což je alifatický atom uhlíku sousedící s fenylovým kruhem (který je ve strukturních vzorcích označen hvězdičkou).

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být připraveny způsobem popsáným ve shora citovaném Bossingerově patentu US 3 265 728 (který je zde uváděn jako odkaz), Bossingerově patentu US 3 313 692 (který je zde uváděn jako odkaz) a Choi patentu US 6 103 759 (který je zde uváděn jako odkaz).

Předpokládá se, že definice jakéhokoliv substituentu nebo proměnné v určitém umístění v molekule je nezávislá na definici jinde v molekule. Je třeba si uvědomit, že substituenty a substituce sloučenin podle předkládaného vynálezu mohou být vybrány odborníkem v oboru za podmínky, že jsou získány sloučeniny, které jsou chemicky stabilní a mohou být syntetizovány technikami známými v oboru a popsány v tomto dokumentu.

Léčivo připravené podle vynálezu může kromě terapeuticky účinného množství sloučeniny vzorce Ib nebo IIb obsahovat farmaceuticky přijatelný nosič. Také se může jednat o léčivo obsahující terapeuticky účinné množství sloučeniny vzorce Ib nebo IIb v kombinaci s jedním nebo více dalšími činidly použitelnými pro prevenci nebo léčbu psychotických chorob.

Sloučenina vzorce Ib nebo IIb nebo farmaceutický prostředek který je obsahuje mohou být podány jakýmkoliv běžným způsobem, zahrnující, nikoliv však s omezením, orální, pulmonární, intraperitoneální (ip), intravenózní (iv), intramuskulární (im), subkutánní (sc), transdermální, bukalní, nasální, sublinguální, okulární, rektální a vaginální podání. Dále, přímé podání do centrálního nervového systému může zahrnovat, nikoliv však s omezením, intracerebrální, intraventrikulární, intracerebroventrikulární, intratekální, intracisternální, intraspinální nebo perispinální způsoby podání pomocí intrakraniálních nebo intravertebálních jehel nebo katétrů s pumpou nebo bez pumpy. Pro odborníka bude jasné, že jakákoliv dávka nebo frekvence podávání, která vede k terapeutickému efektu je vhodná pro použití podle předkládaného vynálezu.

Terapeuticky účinné množství sloučeniny vybrané ze skupiny, kterou tvoří sloučenina vzorce Ib nebo vzorce IIb nebo farmaceutického prostředku, který je obsahuje může být přibližně od 0,01 mg/kg/dávku do přibližně 100 mg/kg/dávku. Výhodně je terapeuticky účinné množství od přibližně 0,01 mg/kg/dávku do přibližně 25 mg/kg/dávku. Výhodněji je terapeuticky účinné množství od přibližně 0,01 mg/kg/dávku do přibližně 10 mg/kg/dávku. Nejvýhodněji je terapeuticky účinné množství od přibližně 0,01 mg/kg/dávku do přibližně 5 mg/kg/dávku. Proto je terapeuticky účinné množství aktivní složky na dávkovou jednotku (například tabletu, kapsli, prášek, injekci, čípek, čajovou lžičku a podobně) od přibližně 1 mg/den do přibližně 7000 mg/den pro subjekt, mající například průměrnou hmotnost 70 kg.

Dávky se nicméně mohou lišit podle požadavků subjektu (včetně faktorů spojených s léčeným subjektem, jako je věk, hmotnost, dietní stravování, síla přípravku, pokročilost onemocnění a způsob a doba podání) a na použití konkrétní sloučeniny vzorce Ib nebo vzorce IIb nebo farmaceutického prostředku, který je obsahuje.

5

Optimální dávky k podání mohou být snadno určeny odborníkem a budou v případě potřeby upravovány pro dosažení vhodné terapeutické hladiny. Může být použito denní podávání nebo podávání v určitých intervalech. Výhodně se sloučenina vzorce Ib nebo vzorce IIb nebo farmaceutický prostředek, který je obsahuje, podává pro léčbu psychotických chorob orálně nebo

10

parenterálně. Při léčení se sloučenina vzorce Ib nebo vzorce IIb nebo farmaceutický prostředek, který je obsahuje, může podávat samostatně, v různých dobách během terapie nebo současně v dělené kombinované nebo současně v jedné kombinované formě. Výhodně se sloučenina vzorce Ib nebo vzorce IIb nebo farmaceutický prostředek, který je obsahuje, podává v jedné denní dávce nebo

15

může být celková denní dávka podána kontinuálním způsobem nebo v rozdělených dávkách dvakrát, třikrát nebo čtyřikrát denně. Předkládaný vynález tak zahrnuje všechny takové metody a režimy podání, simultánní nebo alternované a termín „podání“ zahrnuje všechny takové formy podání.

20

Výraz „subjekt“ jak je zde použit, označuje jakéhokoliv živočicha, výhodně savce, nejvýhodněji člověka, který je objektem léčby, pozorování nebo pokusu.

25

Výraz „terapeuticky účinné množství“, jak je zde použit, označuje množství aktivní sloučeniny nebo farmaceutického činidla, které vyvolává biologickou nebo lékařskou odpověď ve tkáňovém systému, zvířeti nebo člověku, kde tato odpověď je zamýšlena výzkumníkem, veterinářem, lékařem nebo jiným klinickým pracovníkem a kde touto odpovědí je zmírnění příznaků léčeného onemocnění nebo poruchy.

30

Výraz „prostředek“ jak je zde použit, označuje produkt obsahující specifické složky ve specifických množstvích, stejně jako produkt, který vznikl, přímo nebo nepřímo, z kombinování specifických složek ve specifických množstvích.

35

Pro přípravu farmaceutického prostředku podle předkládaného vynálezu se sloučenina vzorce Ib nebo vzorce IIb, jako aktivní složka, důkladně smísí s farmaceutickým nosičem za použití standardních technik přípravy farmaceutických prostředků, kde uvedený nosič může mít různé formy, podle formy prostředku požadovaného pro podání (například podle toho, zda se jedná o orální nebo parenterální prostředek). Vhodné farmaceuticky přijatelné nosiče jsou dobře známy v oboru. Popis některých z těchto farmaceuticky přijatelných nosičů je uveden v The Handbook of Pharmaceutical Excipients, která je publikována American Pharmaceutical Association a Pharmaceutical Society of Great Britain.

40

Způsoby přípravy farmaceutických prostředků jsou popsány v mnoha publikacích, jako je Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1–3, ed. Liberman a kol.; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1–2, ed. Avis a kol.; a Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1–2, ed. Liberman a kol., publikoval Marcel Dekker, Inc.

45

Výhodně je farmaceutický prostředek ve formě dávkových jednotek, jako jsou tablety, pilulky, kapsle, pastilky, gelové kapsle, granule, prášky, sterilní parenterální roztoky nebo suspenze, aerosolové nebo kapalné spreje, kapky, ampule, autoinjekční prostředky nebo čípky, které jsou určeny pro podání orálním, intranasálním, sublinguálním, intraokulárním, transdermálním, parenterálním, rektálním, vaginálním, inhalačním nebo insuflačním způsobem. Alternativně může být prostředek připraven ve formě vhodné pro podání jednou za týden nebo jednou za měsíc nebo

50

může být připraven ve formě vhodné pro intramuskulární injekci.

55

Při přípravě farmaceutického prostředku v pevné dávkové formě vhodné pro orální aplikaci, jako je tableta, kapsle, granule nebo prášek (kde každá tato forma může být forma s okamžitým uvolňováním, načasovaným uvolňováním a zpomaleným uvolňováním) patří mezi vhodné nosiče a aditiva, nikoliv však s omezením, ředidla, granulační činidla, mazadla, pojiva, kluzná činidla, činidla podporující rozpadavost atd. Je-li to žádoucí, mohou být tablety potažené cukrem, želatinou, filmem nebo enterálním potahem, za použití standardních technik.

Při přípravě pevné dávkové formy se hlavní aktivní složka smísí s farmaceutickým nosičem (například s běžnými tabletovacími složkami, jako jsou ředidla, pojiva, adheziva, činidla podporující rozpadavost, mazadla, antiadhezivní činidla a kluzná činidla). Sladidla a aromáty mohou být přidány do žvýkatelných dávkových forem pro zlepšení chuti orální dávkové formy. Dále mohou být na pevné dávkové formy aplikovány barviva a potahy, aby se dosáhlo snadné identifikace léků a z hlediska estetických důvodů. Tyto nosiče se zpracují s farmaceuticky aktivním činidlem za získání přesné, vhodné dávky farmaceutického činidla s vhodným terapeutickým profilem uvolňování.

Při přípravě farmaceutického prostředku mající kapalnou dávkovou formu pro orální, lokální a parenterální podání mohou být použita jakákoliv obvyklá farmaceutická media nebo přísady. Pro kapalnou dávkovou formu, jako jsou suspenze (tj. koloidy, emulze a disperze) a roztoky patří mezi vhodné nosiče a přísady farmaceuticky přijatelná smáčivá činidla, disperzní činidla, činidla způsobující vložkování, zahušťovací činidla, činidla upravující pH (tj. pufrů), činidla upravující osmotický tlak, barviva, chuťová činidla, činidla upravující vůni, konzervační činidla (tj. činidla kontrolující růst bakterií) a kapalná vehikula. Ne všechny složky uvedené shora jsou nutné pro každou dávkovou formu. Kapalnou formu, ve kterých mohou být nové přípravky podle předkládaného vynálezu obsaženy pro orální nebo injekční podání zahrnují, nikoliv však s omezením, vodné roztoky, vhodně ochucené sirupy, vodné nebo olejové suspenze a ochucené emulze s požívatelnými oleji, jako je olej z bavlníkových semen, sezamový olej, kokosový olej nebo podzemnicový olej, stejně jako elixíry a podobná farmaceutická vehikula.

Příklady provedení vynálezu

Biologický experimentální příklad

Aktivity sloučeniny vzorce Ib a vzorce IIb pro použití v prevenci nebo léčbě psychotických chorob se hodnotily v následujícím experimentálním příkladu, který je pouze ilustrativní a v žádném případě neomezuje rozsah vynálezu.

Příklad 1

Model cukání hlavy, indukovaný DOI

Podání DOI hlodavcům se používá jako model pro zkoumání potenciální účinnosti atypických antipsychotik při léčbě psychóz a schizofrenie u určitých pacientů s přímými nebo nepřímými defekty v serotoninovém systému.

Savci myši NIH Swiss o hmotnosti 18 až 21 g byly současně dodány od Harlan Sprague Dawley, Inc. (Prattville, AL). Byly jednotlivě umístěny do drátěných klecí s oky při teplotě 21 až 23 °C s automaticky nastaveným 12 hodinovým cyklem světlo/tma. Všechny krysy měly volný přístup k potravě 5001 Rodent Chow (Purina Mills, Brentwood, MO) a vodě, vyjma experimentálního běhu. Byly dodržovány principy péče o laboratorní zvířata (publikace NIH č. 85–23, revidováno 1985).

DOI (dodáno od Sigma, St. Louis, MO) se rozpustí ve fyziologickém roztoku, neutralizuje se na pH cca 7,4 a injektuje se ip v objemu 10 ml/kg tělesné hmotnosti. Injekční roztok se připraví čerstvý 30 až 45 minut před každým experimentem. Jako orální dávkovací vehikulum se použije methylcelulóza (0,5% Sigma). Všechny experimenty se provádějí během dne mezi 10 hod. dopoledne a 4 hodinou odpoledne. Večer před experimentem zvířata nedostanou potravu.

Orálně se podá enantiomer vzorce Ib, vzorce IIb nebo vehikulum v různých koncentracích v rozsahu od 10 µg až 100 mg/kg. 45 minut po podání vehikula nebo enantiomeru vzorce Ib nebo IIb se zvířata injektují buď fyziologickým roztokem nebo DOI (ip 5 mg/kg). Bezprostředně po podání DOI se myši umístí do izolovaných pozorovacích válců zhotovených z průhledného polycarbonátu (25 cm v průměru a 55 cm hloubka). Počet náhodných cuknutí hlavy (nebo škrbnutí) zaznamenaná zkušený pozorovatel za použití mechanického čítače. Odezvy na cukání hlavy byly počítány v následujících 10 minutových periodách.

Analýza modelu na škrbní hlavou indukovaný DOI

Všechna data jsou uváděna jako střední $\pm$ SEM. Průměr škrbní hlavou u skupiny ošetřené vehikulem se vyjádří jako 100 %. Škrbní hlavou indukovaný DOI u skupin ošetřených enantiomerem vzorce Ib a vzorce IIb se vyjádří jako procento potlačení ve srovnání se skupinou ošetřenou vehikulem. Statistické analýzy výrazné difference byly provedeny podle testu Student t.

Průměr u škrbní hlavou u skupiny ošetřené vehikulem byl $7,95 \pm 0,2$, shodně získaný s 5 mg/kg DOI (ip) u 382 myši. Enantiomer vzorce Ib potlačí frekvenci cukání hlavou indukovaný DOI, která je závislá na dávce s maximálním potlačením ve výši 76 % při dávce 100 mg/kg. Podobné účinky, ale méně silné jsou pozorovány u myši ošetřené enantiomerem obecného vzorce IIb, mající maximální potlačení cukání hlavou indukovaný DOI 43 % při dávce 100 mg/kg.

Tabulka 1 shrnuje experimentální data (n je počet zvířat ve skupině):

Tabulka 1
% inhibice

Dávka mg/kg	Vzorec Ib			Vzorec IIb		
	% inhibice	n	hodnota p	% inhibice	n	hodnota p
0,01	11	6	0,20	1	6	0,50
0,1	20	6	0,08	11	6	0,25
1	41	6	<0,01	4	6	0,48
10	63	10	<0,001	41	6	<0,05
30	58	5	<0,01	36	6	<0,05
100	76	5	<0,001	43	6	<0,05

Příklad 2

Prepulsní inhibiční model

Obnovovací účinek enantiomeru vzorce Ib na prepulsní inhibici (PPI) se porovnává k rušivému účinku fencyclidinu (PCP) na PPI. PCP je antagonist NMDA mající široký rozsah psychotomi-

metických účinků u lidí. Narušení PPI způsobené PCP může být obnoveno některými atypickými antipsychotiky, jako je clozapin, olanzapin a quetiapin.

5 Samci krys Sprague–Dawley byly umístěny ve skupinách po 2 až 3 a byly udržovány v teplotně regulovaném prostředí 12 hod.: 12 hod. v cyklu tma/světlo. S výjimkou během testu na chování měla zvířata volný přístup k potravě a vodě. Zvířata byla denně manipulována po dobu několika dnů, aby se znečitlivěla vůči manipulačnímu stresu před analýzou na chování.

10 K regulaci sluchového stimulu a prostředí úrovně šumu a ke sledování odezvy na plašení (± 1 msec.) se použije SR–LAB Startle System. Průměrná amplituda odezvy byla hlavní závislá. Zvířata ($n = 20$) se seskupí podle základní linie střední hodnoty PPI stanovené v krátké zkoušce. Testování základní linie střední hodnoty PPI se skládá ze 12 zvukových rázů při 118 dB[A] v průběhu 40 msec časové periody, načež se provedou 3 zvukové rázy při 12 dB[A] v průběhu 40 msec časové periody dva dny před testováním léčivem.

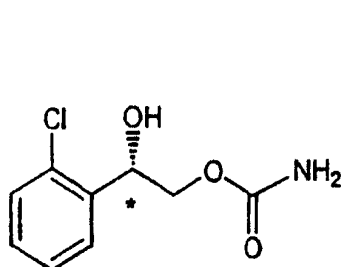
15 Krysy se předem ošetří s enantiomerem vzorce Ib v dávkách 5, 15 a 45 mg/kg (p.o.) 110 minut před podáním PCP (1,5 mg/kg, s.c.) ve fyziologickém roztoku v objemu 1 ml/kg. Krysy se umístí o 10 minut později do individuálních klecí pro testování poplašení. Jako pozitivní kontrola se použije clozapin (7,5 mg/kg). Testování se provádí v prostředí s šumem 70 db[A], načež následuje série zkoušek na poplašení, která se skládá z několika podmínek: 1) zvukové rázy 118 dB[A] během 40 msec časové periody, nebo 2) 118 dB hlukové rázy během 40 msec časové periody předcházející prepulsy (118 dB[A] hlukové rázy během 20 msec časové periody) při 100 msec intervalech.

25 Data se sbírají online současně z klecí na poplašení a analyzují se za použití programu Statview 5.0. Výsledky z této studie ukazují, že akutní léčba s enantiomerem vzorce Ib do 45 mg/kg neblokuje výrazně rušivé efekty PCP na PPI. Enantiomer vzorce Ib rovněž postrádá normální průběh redukce poplašení závislý na dávce.

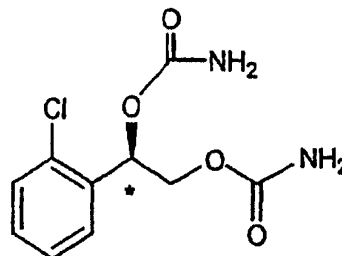
30 I když shora uvedený popis uvádí základy předkládaného vynálezu s příklady, které jsou uvedeny pouze pro ilustraci, je třeba vzít v úvahu, že praktické využívání vynálezu zahrne všechny obvyklé variace, adaptace a/nebo modifikace spadající do rozsahu následujících nároků a jejich ekvivalentů.

PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Použití karbamátové sloučeniny zvolené ze souboru sestávajícího ze sloučeniny vzorce Ib a vzorce IIb



Vzorec Ib



Vzorec IIb

- 10 v terapeuticky účinném množství pro výrobu léčiva pro prevenci nebo léčbu psychotických chorob.

2. Použití podle nároku 1, kde psychotické choroby jsou vybrány ze schizofrenie, schizofreni-
formní poruchy, schizoafektivní poruchy, poruchy s bludy, krátké psychotické poruchy, sdílené
15 psychotické poruchy, psychotické poruchy jež je důsledkem všeobecného zdravotního stavu,
psychotické poruchy indukované látkou nebo jinak nespecifikované psychotické poruchy.

3. Použití podle nároku 2, kde schizofrenie se vybere z paranoidní schizofrenie, hebefrenní
schizofrenie, katatonické schizofrenie a nediferenciované schizofrenie, postschizofrenní deprese,
20 reziduální schizofrenie, jednoduché schizofrenie a nespecifikované schizofrenie.

4. Použití podle nároku 1, kde terapeuticky účinné množství je od 0,01 mg/kg/dávka do
100 mg/kg/dávka.

25

Konec dokumentu

30