

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 4613

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16.06.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **24.06.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/9914744**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.04.2003**
(Věstník č. 4/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/EP00/05542**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/000205**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/365

//(A 61 K 31/365, A 61 K 31:135)

(71) Přihlašovatel:

ABBOTT GMBH & CO. KG, Wiesbaden, DE;

(72) Původce:

Heal David John, Nottingham, GB;

(74) Zástupce:

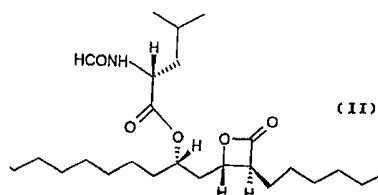
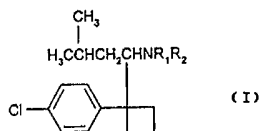
Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Terapeutická činidla

(57) Anotace:

Předmětem řešení je terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R^1 a R^2 na sobě nezávisle atom vodíku nebo methylovou skupinu, včetně enantiomerů a jejich farmaceuticky přijatelných solí a terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce II pro současné, oddělené nebo následné podávání při léčení chorobných stavů souvisejících s obezitou. Dále se toto řešení týká terapeutického prostředku, který obsahuje sloučeniny obecných vzorců I a II spolu s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.



04.01.02

č. j. 990

2001-461J

Terapeutická činidla

Oblast techniky

Vynález se týká terapeutických činidel k léčení a ke prevenci chorobných stavů spojených s obezitou. Zvláště se vynález týká farmaceutických prostředků pro léčení chorobných stavů spojených s obezitou při kterých se podává sibutramin nebo jeho soli nebo jeho metabolit a orlistát.

Dosavadní stav techniky

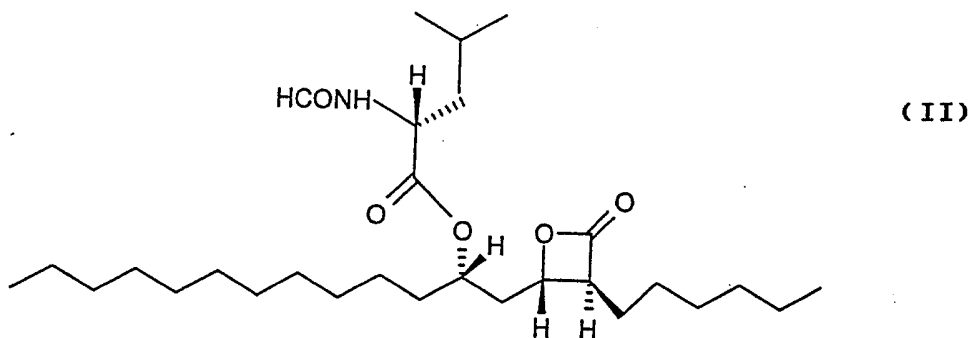
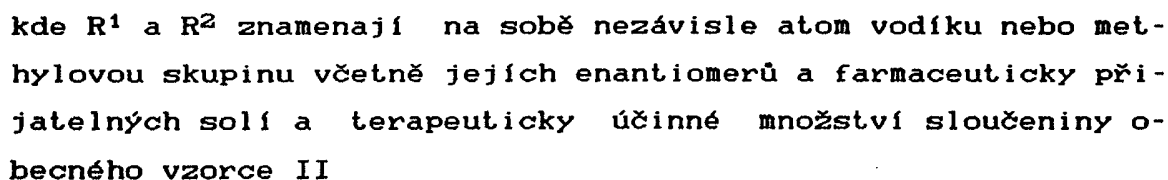
Sibutraminhydrochloridmonohydrát a orlistát jsou současné době vyvinutými účinnými látkami k léčení obezity. Tyto dvě sloučeniny dosahují snížení hmotnosti zcela odlišným mechanismem působení.

Sibutramin je 5-hydroxytryptamin a inhibitor reabsorpce noradrenalinu in vivo (Buckett, W.R., Thomas P.C. a Luscombe G.P., Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat. 12, str. 575 až 584, 1988; a Luscombe G.P., Hopcroft R.H., Thomas P.C. a Buckett W.R., Neuropharmacology 28, str. 129 až 134, 1989). Studie ukázaly, že snižuje hmotnost dvěma činnostmi: snižuje příjem potravy zvyšováním pocitu sytosti (Fantino N. a Souquet, A.M., Int. J. Obesity 19, str. 145, 1995; Halford J. C. G., Heak D. J. a Blundell J.E., Brit. J. Pharmacol. 114, str. 387P, 1995; a Stricker-Krongrad A., Souquet A.M. a Burlet C., Int. J. Obesity 19, str. 145, 1995) a zvyšuje výdaj energie stimulováním termogeneze (Connoley I.P., Heal D.J. a Stock M. J., Brit. J. Pharmacol. 114, str. 388P, 1995; a Connoley I.P., Frost I. Heal D.J. a Stock M.J., Brit. J. Pharmacol. 117, str. 170P, 1995).

Orlistat inhibuje lipázové emzymy, které se podílejí na rozkládání požitého tuku (Borgstrom B., Biochem. Biophys. Acta

V novinách byla zpráva, že orlistat nemá být kombinován s léky potlačujícími chuť k jídlu (The New York Times 15. května 1997). S překvapením se nyní zjistilo, že současné podávání monohydrátu sibutraminhydrochloridu a orlistatu má pozitivní vliv na snižování hmotnosti.

Vynález se tedy týká způsobu léčení chorobných stavů spojených s obezitou u lidí, kteří takové léčení potřebují, při kterém se podává lidem, terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I



přičemž se sloučeniny obecného vzorce I a obecného vzorce II podávají současně, odděleně nebo následně.

Vynález má následující výhody. Předně je dosahovaný příznivý účinek větší než když se sloučenina obecného vzorce I nebo obecného vzorce II podávají samotné. Za druhé se dosahuje synergického účinku, jelikož účinnost podáváním sloučeniny obecného vzorce I a sloučeniny obecného vzorce II první testované skupině je větší než účinnost dosahovaná podáváním sloučeniny obecného vzorce I druhé testované skupině a účinnost dosažená podáváním sloučeniny obecného vzorce II třetí skupině. Za třetí, když se vyrovná účinnost podávání buď sloučeniny obecného vzorce I nebo sloučeniny obecného vzorce II, dosahuje se dalšího zvýšení účinnosti podáváním druhé sloučeniny. Za čtvrté, je možno podávat nižší dávky sloučeniny obecného vzorce I a sloučeniny obecného vzorce II, čímž se snižují vedlejší účinky spojené s podáváním vyšších dávek každé z těchto sloučenin.

Zde použitý výraz "chorobné stavy spojené s obezitou" znamená nemoci spojené s obezitou, které znají pracovníci v oboru. Bez záměru na jakémkoli omezení se jako takové chorobné stavy uvádějí: cukrovka, včetně diabetes mellitus nezávislá na insulinu, narušené snášení cukru, hypertenze, koronární trombóza, mrtvice, deprese, úzkost, psychózy (například schizofrenie), pozvolná se vyvíjející dyskinze, drogová závislost, zneužívání drog, poruchy vědomí, Alzheimerovu nemoc, mozková ischemii, nutkavé chování, záchvaty úzkosti, sociální fobie, záživací poruchy, jako je bulimie, anorexie, mlsání a opíjení, lipidové syndromy, hyperglykemie, hyperlipidemie a stres savců zejména lidí.

Kromě toho může být vynález užitečný při léčení nebo ke prevenci stavů, jako jsou metabolické choroby a stavy z nich vyplývající, například termogeneze nepocházející z aktivity a

04.01.02

ze zvýšené míry látkové přeměny, sexuální dysfunkce, zástava dechu ve spánku, premenstruační syndrom, močová inkontinence včetně stresové inkontinence, hyperaktivní poruchy, kýla a zá-
něť jícnu, bolestivost, zvláště neuropatická bolestivost, zvy-
šování hmotnosti spojené s drogovým léčením, syndrom chronické
únavy, osteoarthritis a pakostnice, rakovina spojená se zvy-
šováním hmotnosti, menstruační dysfunkce, žlučové kameny, or-
tostatická hypotense a plicní hypertense.

Předmět vynálezu může být vhodný k prevenci kardiovasku-
lárních nemocí a ke snižování ulpívání destiček, při podpoře
ztráty hmotnosti po těhotenství, ke snižování touhy po kouře-
ní, při podpoře snižování hmotnosti po ukončení kouření. Před-
mět vynálezu může být dále vhodný při snižování hladiny kyse-
liny močové a lipidů u savců a zejména u lidí.

Výhodná sloučenina je N-(1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutyl)-N,N-dimethylamin a jeho sůl, například hydro-
chloridová sůl, známá jako sibutraminhydrochlorid. Výhodná
forma tohoto hydrochloridu je jeho monohydrát, známý jako si-
butraminhydrochloridmonohydrát.

Příprava a použití sloučenin obecného vzorce I, jako je
N-(1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutyl)-N,N-dimethyl-
amin a jeho sůl, k léčení depresí je popsáno v britském paten-
tovém spise číslo 2098602. Použití sloučenin obecného vzorce
I, jako je N-(1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutyl)-
N,N-dimethylamin a jeho soli, k léčení Parkinsonovy nemoci je
popsáno ve světové PCT zveřejněné přihlášce vynálezu číslo WO
88/06444. Použití N-(1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methyl-
butyl)-N,N-dimethylaminu a jeho soli k léčení mozkových funk-
čních poruch je popsáno v americkém patentovém spise číslo
4 939175. Použití N-(1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methyl-
butyl)-N,N-dimethylaminhydrochloridu k léčení obesity je po-
psáno v evropském patentovém spise číslo 397831. Obzvláště vý-

hodnou formou této sloučeniny je N-([1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutyl]-N,N-dimethylaminhydrochloridmonohydrát (sibutraminhydrochloridmonohydrát), který je popsán v evropském patentovém spise číslo 230742. Použití N-([1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutyl]-N,N-dimethylaminu a jeho solí ke zlepšení snášenlivosti glukózy u lidí se zhoršenou snášenlivostí glukózy nebo s diabetes mellitus nezávislé na inzulinu je popsáno ve zveřejněné PCT světové přihlášce vynálezu číslo WO 95/20949.

Sloučenina obecného vzorce II je chemicky lakton (2S,3S-5S)-5-[(S)-2-formamido-4-methylvaleryloxy]-2-hexyl-3-hydroxy-hexadekanové kyseliny. Je také znám pod označením "N-formyl-L-leucin, ester (3S,4S)-3-hexyl-4-[(2S)-2-hydroxytridecyl]-2-oxetanonu", (-)-tetrahydrolipstatin, tetrahydrolipistatin a orlistat.

Extrakce a použití orlistatu k léčení nebo k prevenci obesity a hyperlipaemie je popsáno v americkém patentovém spise číslo 4 598089 (Hoffmann-La Roche Inc.). Způsob přípravy orlistatu je popsán v americkém patentovém spise číslo 4 983746 (Hoffmann-La Roche Inc.). Prostředek obsahující orlistat a a-karbózu je popsán v evropském patentovém spise číslo EP 638317 (Hoffmann-La Roche AGF).

Pracovníkům v oboru je známo, že sloučeniny obecného vzorce I mají chirální střed. Obsahuje-li sloučenina obecného vzorce I jeden chirální střed, může existovat ve dvou enantiomerních formách. Vynález se týká použití jednotlivých enantiomerů a směsí enantiomerů. Enantiomery mohou být štěpeny způsoby známými v oboru, například vytvářením diastereoisomerních solí nebo komplexů, které se mohou oddělit například krystalizací; vytvářením diastereoisomerních derivátů, které se mohou oddělit například krystalizací, plyn-kapalinovou nebo kapalinovou chromatografií; selektivní reakcí jednoho enantiomeru

04.01.02

s činidlem specifickým pro enantiomer, například enzymatickou oxidací nebo redukcí následovanou oddělením modifikovaných a nemodifikovaných enantiomerů; nebo plyn-kapalinovou nebo kapalinovou chromatografií v chirálním prostředí, například na chirálním nosiči, například na oxidu křemičitém s navázaným chirálním ligandem nebo v přítomnosti chirálního rozpouštědla. Je zřejmé, že při převádění žádaného enantiomeru na jinou chemickou sloučeninu jedním ze shora popsaných separačních způsobů, je nutný další stupeň k uvolnění požadované enantiomerní formy. Alternativně se mohou enantiomery syntetizovat asymetrickou syntézou za použití opticky aktivních reakčních činidel, substrátů, katalyzátorů nebo rozpouštědel, nebo převáděním jednoho enantiomeru na jiný asymetrickou transformací. Enantiomery sekundárních a terciárních aminů obecného vzorce I se mohou připravovat také připravením primárního aminového racemátu, rozpuštěním této směsi na její jednotlivé enantiomery a pak převedením příslušného opticky čistého primárního aminového enantiomeru na žádaný sekundární nebo terciární aminový produkt.

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou N-(1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutyl)-N,N-dimethylamin, N-(1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutyl)-N-methylamin a N-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin včetně racemátů, jednotlivých enantiomerů a jejich směsí a jejich farmaceuticky přijatelných solí. Specifickými enantiomery obecného vzorce I jsou (+)-N-(1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutyl)-N,N-dimethylamin, (-)-N-(1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutyl)-N,N-dimethylamin, (R)-(+)-N-(1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutyl)-N-methylamin, (S)(-)-N-(1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutyl)-N-methylamin, (R)-(+)-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin a (S)(-)-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin.

Při způsobu podle vynálezu se sloučenina obecného vzorce

04.01.02

I a sloučenina obecného vzorce II mohou podávat současně nebo souběžně, například ve formě oddělených dávkovacích jednotek k současnému, k oddělenému nebo k následnému podání.

Vynález se týká také sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R^1 a R^2 na sobě nezávisle atom vodíku nebo methylovou skupinu, včetně enantiomerů a jejich farmaceuticky přijatelných solí a sloučenin obecného vzorce II k současnému, oddělenému nebo následnému podání k léčení chorobných stavů souvisejících s obezitou.

Vynález se ještě týká také sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R^1 a R^2 na sobě nezávisle atom vodíku nebo methylovou skupinu, včetně enantiomerů a jejich farmaceuticky přijatelných solí a sloučenin obecného vzorce II jako kombinovaného prostředku k současnému, oddělenému nebo následnému podání při léčení chorobných stavů souvisejících s obezitou.

Vynález se dále týká také produktu obsahujícího sloučeninu obecného vzorce I, kde znamená R^1 a R^2 na sobě nezávisle atom vodíku nebo methylovou skupinu, včetně enantiomerů a jejich farmaceuticky přijatelných solí a sloučenin obecného vzorce II jako kombinovaného prostředku k současnému, oddělenému nebo následnému podání při léčení chorobných stavů souvisejících s obezitou.

Vynález se dále týká použití sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R^1 a R^2 na sobě nezávisle atom vodíku nebo methylovou skupinu, včetně enantiomerů a jejich farmaceuticky přijatelných solí k výrobě léčiv k léčení chorobných stavů souvisejících s obezitou pacienta, který je léčen také orlistatem.

Dále se vynález týká způsobu léčení chorobných stavů souvisejících s obezitou, při kterém se podává podpůrné léčivo obsahujícího terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I a orlistatu pacientovi, který to potřebuje.

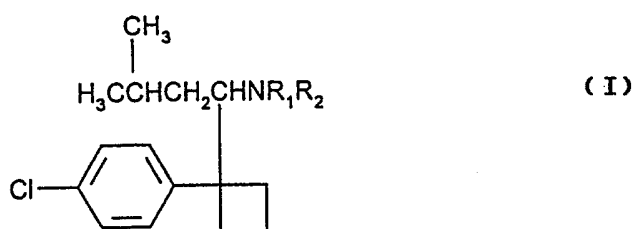
04.01.02

Vynález se týká použití uvedené kombinace drog k výrobě léčiva k léčení chorobných stavů souvisejících s obezitou. Kromě toho poskytuje vynález kombinaci k použití k léčení chorobných stavů souvisejících s obezitou.

Množství každé podávané sloučeniny závisí na řadě činitelů, včetně věku pacienta, závažnosti jeho stavu a na minulosti jeho léčby a vždy záleží na uvážení ošetřujícího lékaře; obecně se však podává sloučenina obecného vzorce I v množství 0,1 až 50 mg, s výhodou 1 až 30 mg za den v jedné nebo v několika dávkách a výhodněji 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg nebo 30 mg za den a nejvýhodněji 20 mg. Orlistat je možno podávat v množství 50 až 1440 mg v jedné nebo v několika dávkách, s výhodou třikrát denně, výhodněji 120 až 720 mg a nejvýhodněji 120 až 360 mg. Sloučenina obecného vzorce I, s výhodou sibutraminhydrochloridmonohydrát se může podávat v kterékoli známé dávkovací formě. Orlistat se podává s výhodou orálně.

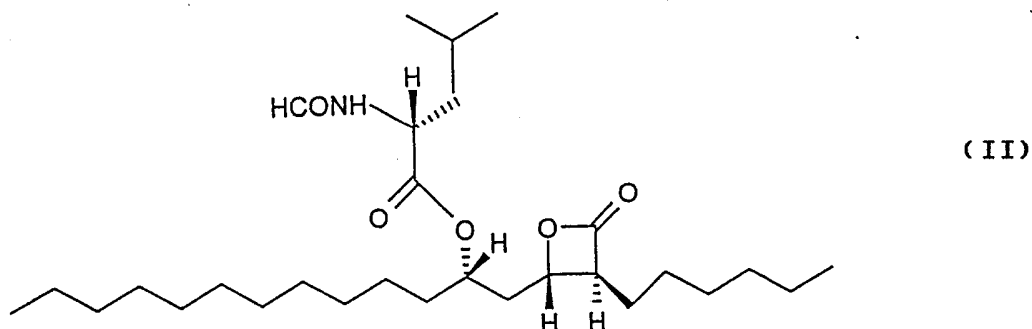
Ve výhodném provedení vynálezu se sibutraminhydrochloridmonohydrát podává jednou denně, s výhodou jako první ráno a orlistat se podává třikrát denně s jídlem nebo před jídlem. S výhodou se dávka 20 nebo 30 mg sibutraminhydrochloridmonohydrátu podává jednou denně a dávka 120 mg orlistatu se podává třikrát denně s jídlem nebo před jídlem. S výhodou se dávka sibutraminhydrochloridmonohydrátu podává před první dávkou orlistatu, s výhodou 30 minut až 3 hodiny, například 30 minuty, 1 hodinu, 1,5 hodiny, 2 hodiny, 2,5 hodiny nebo 3 hodiny před první dávkou orlistatu.

Vynález se také týká farmaceutického prostředku, který obsahuje sloučeninu obecného vzorce I



04.01.02

kde znamená R^1 a R^2 na sobě nezávisle atom vodíku nebo methylovou skupinu, včetně enantiomerů a farmaceuticky přijatelných jejich solí a sloučeniny obecného vzorce II



s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

Přednost se dává orálním formám prostředků podle vynálezu, jako jsou například tablety, kapsle, granule, sirupy a vodné nebo olejové suspenze. Excipienty, používanými k přípravě takových prostředků, jsou excipienty známé v oboru lékařství. Tablety se mohou připravovat ze směsi obsahující účinné sloučeniny a plnidla, například fosfát vápenatý, desintegrační činidla, například kukuřičný škrob, mazadla, například stearát hořečnatý, pojidla, například mikrokrystallickou celulózu nebo polyvinylpyrrolidon a jiné běžné přísady známé v oboru k umožnění tabletovat směs známými způsoby. Tablety mohou být popřípadě povlečeny známými způsoby excipienty, které mohou obsahovat enterické povlaky, například ftalát hydroxypropylmethylcelulózy. Tablety se mohou tvarovat způsobem známým pracovníkům v oboru k zajištění trvalého uvolňování sloučenin podle vynálezu. Takové tablety mohou být případně opatřeny enterickými povlaky známými způsoby, například s použitím acetátftalátu celulózy. Podobně kapsle, například tvrdé nebo měkké želatinové kapsle, obsahující účinnou sloučeninu popřípadě s přidanými excipienty, se mohou připravovat známými způsoby a případně se mohou opatřovat enterickými povlaky

04.01.02

známým způsobem. Obsah kapslí se může formulovat použitím známých způsobů k zajištění trvalého uvolňování účinné sloučeniny. Tablety a kapsle mohou obvykle obsahovat 1 až 50 mg sloučeniny obecného vzorce I a 1 až 380 mg orlistatu.

Jinými formami dávkování pro orální podání jsou například vodné suspenze obsahující účinné sloučeniny ve vodném prostředí v přítomnosti netoxického nosiče, jako je karboxymethylcelulóza a olejové suspenze obsahující účinné sloučeniny ve vhodném rostlinném oleji, například v arašidovém oleji. Účinné látky se mohou zpracovávat na formu granulí popřípadě spolu s excipienty. Granule může pacient polykat přímo, nebo mohou být přidány do vhodného kapalného nosiče (například vody) před požitím. Granule mohou obsahovat desintegranty, například šumicí směs tvořenou kyselinou a uhličitanovou nebo hydrogenuhličitanovou solí k usnadnění dispergace v tekutém prostředí.

Sloučeniny obecného vzorce I a orlistat se mohou formulovat na prostředky, který pacient podrží v ústech tak, že se účinné sloučeniny podají ústní sliznicí.

Dávkovací formy sloučenin obecného vzorce I vhodné k rektálnímu podávání jsou známé farmaceutické formy k podání jako například čípky na bázi kakaového másla nebo polyethylenglykolu.

Dávkovací formy sloučenin obecného vzorce I vhodné k parenterálnímu podávání jsou známé farmaceutické formy k takovému podání jako například sterilní suspenze nebo sterilní roztoky ve vhodném rozpouštědle.

Dávkovací formy sloučenin obecného vzorce I vhodné k zevnímu podání mohou obsahovat matrici, ve které jsou farmakologicky účinné sloučeniny podle vynálezu dispergovány tak, že sloučeniny jsou udržovány ve styku s pokožkou k podávání slou-

čenin transdermálně. Vhodný transdermální prostředek se připraví smísením farmaceuticky účinné sloučeniny s topickým nosičem, jako je minerální olej, petrolát a/nebo vosk, například parafinový vosk nebo včelí vosk, spolu s potenciálním transdermálním urychlovačem jako je dimethylsulfoxid nebo propylen-glykol. Alternativně mohou být účinné sloučeniny dispergovány ve farmaceuticky přijatelném krému, gelu nebo masti. Množství každé účinné sloučeniny, obsažené v topické formulaci, má být takové, aby se terapeuticky účinné množství každé sloučeniny předalo během doby, po kterou má být topická formulace ve styku s pokožkou.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být formulovány do prostředku, který je dispergován jako aerosol v ústní nebo nosní pacientově dutině. Takové aerosoly se mohou podávat z obalu s pumpičkou nebo s těkavým propelantem.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou podávat kontinuální infusí buď z vnějšího zdroje, například intravenózní infuzí nebo ze zdroje sloučeniny umístěné uvnitř těla. Vnitřními zdroji mohou být implantované obaly obsahující sloučeniny určené k infuzi, které se kontinuálně uvolňují například osmózou a implantáty, které mohou být (a) tekuté, jako olejová suspenze sloučenin určených k infuzi, například ve formě derivátu velmi spoře rozpustného ve vodě, jako je dodekanoátová sůl nebo lipofilní ester nebo (b) pevné ve formě implantovaného nosiče, například syntetické pryskyřice nebo voskového materiálu pro sloučeniny určené k infuzi. Nosičem může být jedno tělísko obsahující všechny sloučeniny nebo série několika tělísek, z nichž každé obsahuje část uvolňovaných sloučenin. Množství účinných sloučenin obsažených ve vnitřním zdroji má být takové, aby se po dlouhé časové období uvolňovalo účinné množství každé sloučeniny.

V některých formulacích může být výhodné použít sloučenin

podle vynálezu ve formě částic velmi malého rozměru, například získaných rozmělněním kapalinovou energií.

V prostředcích podle vynálezu mohou být účinné sloučeniny popřípadě spolu s jinými kompatibilními farmaceuticky účinnými složkami. Optimální je přísada vitaminů ke sloučeninám podle vynálezu.

Vynález blíže objasňují, nijak však neomezují následující příklady praktického provedení

Příklady provedení vynálezu

Farmaceutické prostředky, obsahující jak sloučeninu obecného vzorce I tak orlistat, jsou významným provedením vynálezu. Takové farmaceutické prostředky obsahují terapeuticky účinná množství každé sloučeniny. Každá dávkovací jednotka může obsahovat denní dávku obou sloučenin, nebo může obsahovat zlomek denní dávky, například třetinu denní dávky. Alternativně může každá dávkovací jednotka obsahovat celou dávku jedné sloučeniny a zlomek dávky druhé sloučeniny. V každém případě by pacient bral jednu z kombinovaných jednotek a jednu nebo několik jednotek obsahujících pouze druhou sloučeninu.

Použití sloučenin podle vynálezu při výrobě farmaceutických prostředků je následně popsáno. Výrazem "účinná sloučenina" se míní jedna nebo obě sloučeniny podle vynálezu, pokud není uvedeno jinak.

a) Kapsle

K přípravě kapslí se rozmělní a smísí hmotnostně 10 dílů účinné sloučeniny a 240 dílů laktózy. Směs se plní do tvrdých želatinových kapslí obsahujících jednotkovou dávku nebo část jednotkové dávky účinné sloučeniny.

04.01.02

b) Tablety

Tablety se připravují z těchto přísad v hmotnostních dílech:

účinná sloučenina	10
laktóza	190
kukuřičný škrob	22
polyvinylpyrrolidon	10
stearát hořečnatý	3

Účinná sloučenina, laktóza a trochu škrobu se rozmělní, smísí a výsledná směs se granuluje s roztokem polyvinylpyrrolidonu v ethanolu. Suchý granulát se smísí se stearátem hořečnatým a se zbytkem škrobu. Směs se pak lisuje na tabletovacím stroji na tablety, z nichž každá obsahuje jednotkovou dávku nebo část jednotkové dávky účinné sloučeniny.

c) Tablety s enterickým povlakem

Tablety se připraví způsobem (b). Tablety se entericky povléknou běžným způsobem s použitím roztoku obsahujícího 20 % acetátftalátu celulózy a 3 % diethylftalátu v systému ethanol: dichlormethan (1:1).

d) Čípky (pouze sloučeniny obecného vzorce I)

Při výrobě čípků se 100 hmotnostních dílů účinné sloučeniny začlení do 1300 dílů triglyceridového nosiče a směs se tvaruje na čípky obsahujících terapeuticky účinné množství účinné složky.

04.01.02

Formulace 1

Tvrdé želatinové kapsle se připraví z následujících složek:

	Množství (mg/kapsle)
sibutraminhydrochloridmonohydrát	20
orlistat	120
škrob	200
stearát hořečnatý	10
Celkem	350

Formulace 2

Tableta se připraví z těchto složek:

	Množství (mg/tableta)
sibutramin hydrochlorid monohydrát	20
orlistat	120
mikrokrystalická celulóza	400
oxid křemičitý	10
kyselina stearová	5
celkem	545

Složky se smíchají a vylisují se na tablety po 545 mg.

Přednosti vynálezu je možno doložit na zvířecích modelech nebo klinickými testy, jak je pracovníkům v oboru známo. Vhodné zvířecí modely a klinické testy jsou popsány v literatuře:

- (1) "New Antidiabetic drugs" vydavatelé C.J. Bailey & P.R. Flatt 1990 Smith-Gordan and company Ltd., UK
- (2) "Obesity" vydavatelé P. Bjorntorp & Brodoff, 1992 J.B. Lippincott Company, Philadelphia, Sp. st. a. a

04.01.02

- (3) "Obesity, Trends and Treatments" S. Parker 1996 písemná zpráva PJB Publications Ltd. a v nich uvedené odkazy.

Provedly se studie, při kterých je sloučenina obecného vzorce I podána první testované skupině, sloučenina obecného vzorce II se podá druhé testované skupině a kombinace sloučenin obecného vzorce I a obecného vzorce II se podá třetí testované skupině s příslušnými kontrolami k vyloučení účinku použitých dávkovacích nosičů.

Statistická analýza dosažených účinků v každé skupině poskytuje výsledky dokládající přednosti vynálezu.

Průmyslová využitelnost

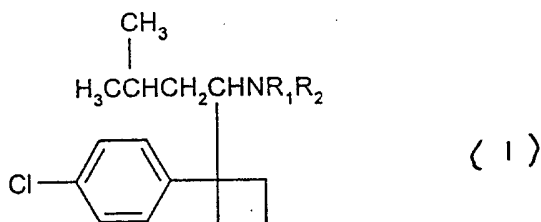
Použití sibutraminu nebo jeho solí nebo metabolitu a orlistátu pro výrobu farmaceutických prostředků pro léčení chorobných stavů spojených s obezitou.

04.01.02

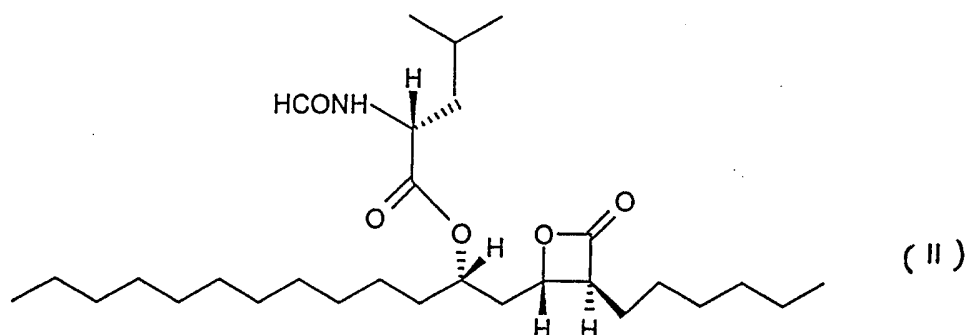
2001-4613

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob léčení chorobných stavů souvisejících s obezitou lidí, kteří potřebují takové léčení, v y z n a č u j í c í s e t í m , že podává lidem terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I



kde R¹ a R² znamenají na sobě nezávisle atom vodíku nebo metylovou skupinu včetně jejích enantiomerů a farmaceuticky přijatelných solí a terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce II



příčemž se sloučeniny obecného vzorce I a obecného vzorce II podávají současně, odděleně nebo následně spolu s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučeninou obecného vzorce I je N-(1-[1-(4-chlorfenyl)-cyklobutyl]-3-methylbutyl)-N,N-dimethylamin nebo jeho sůl.

3. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m ,

04.01.03

že sloučenina obecného vzorce I se podává 30 minut až 3 hodiny před podáním sloučeniny obecného vzorce II.

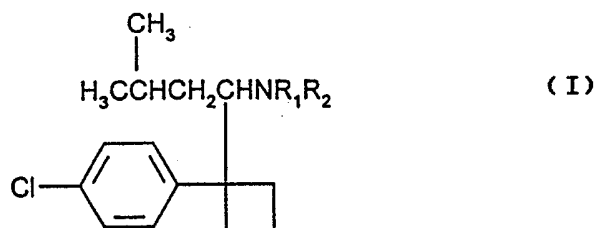
4. Sloučenina obecného vzorce I, kde znamená R^1 a R^2 na sobě nezávisle atom vodíku nebo methylovou skupinu, včetně enantiomerů a jejich farmaceuticky přijatelných solí a sloučenina obecného vzorce II pro současné, oddělené nebo následné podání pro léčení chorobných stavů souvisejících s obezitou.

5. Sloučenina obecného vzorce I, kde znamená R^1 a R^2 na sobě nezávisle atom vodíku nebo methylovou skupinu, včetně enantiomerů a jejich farmaceuticky přijatelných solí a sloučenina obecného vzorce II jako kombinovaný prostředek k současnému, oddělenému nebo následnému podání pro léčení chorobných stavů souvisejících s obezitou.

6. Produkt obsahující sloučeninu obecného vzorce I, kde znamená R^1 a R^2 na sobě nezávisle atom vodíku nebo methylovou skupinu, včetně enantiomerů a jejich farmaceuticky přijatelných solí a sloučenina obecného vzorce II jako kombinovaný prostředek k současnému, oddělenému nebo následnému podání pro léčení chorobných stavů souvisejících s obezitou.

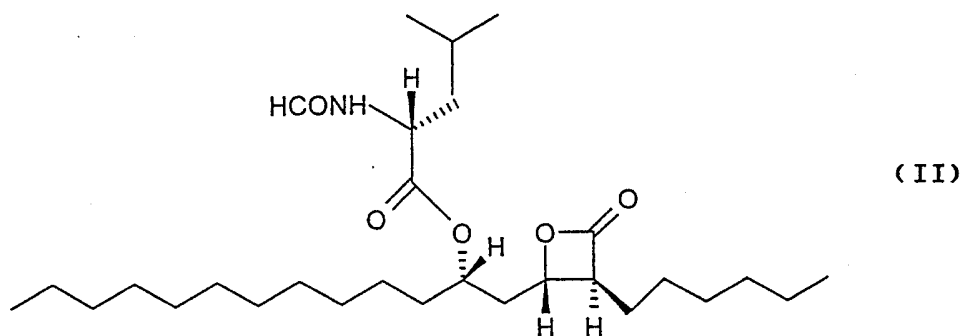
7. Použití sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R^1 a R^2 na sobě nezávisle atom vodíku nebo methylovou skupinu, včetně enantiomerů a jejich farmaceuticky přijatelných solí k výrobě léčiv pro léčení chorobných stavů souvisejících s obezitou.

8. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I



04.01.02

kde znamená R^1 a R^2 na sobě nezávisle atom vodíku nebo methylovou skupinu, včetně enantiomerů a jejich farmaceuticky přijatelných solí a sloučeninu obecného vzorce II



spolu s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.