

## Предпосылки создания изобретения

### Область изобретения

Настоящее изобретение относится к способам лечения индивидуумов, страдающих от множества различных болезненных состояний, при которых является полезным ингибиование обратного захвата норэpineфрина. Настоящее изобретение в особенности относится к способам лечения, включающим введение индивидууму соединения, такого как (S,S)-ребоксетин, имеющего высокую фармакологическую селективность в отношении участков обратного захвата норэpineфрина по сравнению с участками обратного захвата серотонина. Настоящее изобретение относится также к композиции, содержащей соединение, и к препарату лекарственного средства, содержащего указанную композицию.

### Краткое описание предшествующего уровня

Многие виды депрессивных, психических, поведенческих и неврологических расстройств происходят в результате нарушений в головном мозге, который передает сигналы с использованием определенныхmonoаминовыхнейромедиаторов. Monoаминовыенейромедиаторывключают,например,норэпинефрин(норадреналин),серотонин(5-HT)идопамин. 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.

Указанныенейромедиаторымигрируютизокончаниянейроначерезмаленькоетверстие(т.е.синаптическующель)исвязываютсясмолекуламирецепторараповерхностивторогонейрона. Данное связывание вызывает внутриклеточные изменения, которые инициируютилиактивируютответнуюреакциюилиизменениевпостсинаптическомнейроне. Инактивация происходит,главнымобразом,засчет передачи(т.е.обратногозахвата)нейромедиатораобратновпредсинаптическийнейрон. Нарушение норадренергического пути передачи приводит к различным видам депрессивных, психических, поведенческих и неврологических расстройств, определяющихся множеством симптомов, включающих потерю сил, мотивации и интереса к жизни. См. 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-этоксиfenокси](фенил)метил]морфолин)повышаетконцентрациюфизиологическиактивногонорэпинефрина,например,путемпредотвращенияобратногозахватанорэпинефрина. Ребоксетинявляетсяингибиторомобратногозахватанорэпинефрина,ибылопоказано,чтоонявляетсяэффективнымприкраткосрочном(т.е.менеевосьминедель)идолгосрочномлечениидепрессии. Былопоказано,чтовдействительностиребоксетинобладаетэффективностью,подобнойэффективностифлуоксетина,имипраминаидезипрамина,являющихсяобычнымиантидепрессантами,прописываемымикаквзрослым,такипожилымбольным. См. S.A. Montgomery, Reboxetine: Additional Benefits to the Depressed Patient, Psychopharmacol (Oxf) 11: 4 Suppl., S9-15 (Abstract) (1997).

Антидепрессивныелекарственныесредстваиногдаразделяютналекарственныесредстванескольких«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, Nuerology 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  $\beta$ -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 лофепрамин 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  $\alpha_2$ -адренорецепторов. Кроме того, потенциальными и селективными ингибиторами обратного захвата норэпинефрина являются также оксапротилин, фезоламин и томоксетин, которые не взаимодействуют с рецептораминейромедиатораипоэтомуне вызываютмногиеиз побочных эффектов, характерных для классических трициклических антидепрессантов. См. Brian E. Leonard, "The Role of Noradrenaline in Depression: A Review", Journal of Psychopharmacology, vol. 11, № 4 (Suppl.), pp. S39-S47 (1997).

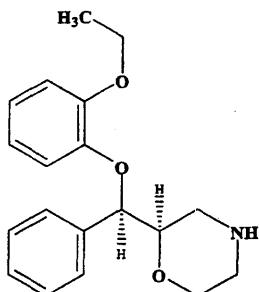
Ребоксетинтакжеявляетсяселективнымингибиторомобратногозахватанорэпинефрина,который

также дает меньшее число побочных эффектов, связанных с введением классических трициклических антидепрессантов. Антидепрессивная эффективность ребоксетина доказывается его способностью предотвращать вызванный резерпином тонический блефароспазм и гипотермию у мышей, уменьшать регуляцию  $\beta$ -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 (Supp.) 13-519 (1998).

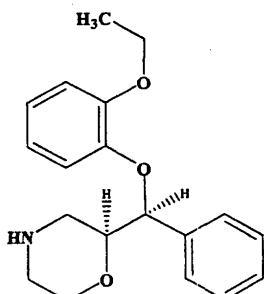
Ребоксетин в общих чертах описан в патентах США Melloni et al. №№ 4229449, 5068433 и 5391735 и в патенте Великобритании № 2167407, описания которых включены в данное описание в качестве ссылки.

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

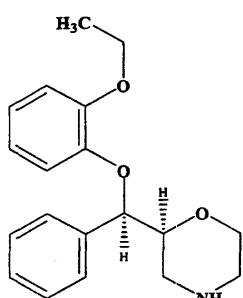
(I)



(R,R)2-[(2-этоксифенокси)(фенил)метил]морфолин  
(I)

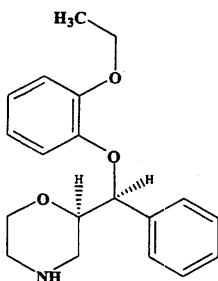


(S,S)2-[(2-этоксифенокси)(фенил)метил]морфолин  
(II)



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

(IV)



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

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-энантиomer  $\beta$ -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.

Введение ребоксетина может привести, однако, к нежелательным побочным действиям, связанным с взаимодействием лекарственных средств друг с другом, и к другим нежелательным эффектам, таким как, например, головокружение, бессонница, головная боль, изменения кровяного давления, потение, желудочно-кишечные расстройства, половая дисфункция у мужчин, некоторые эффекты, подобные антихолинергическим (например, к тахикардии и задержке мочи). Было обнаружено, что указанные побочные действия происходят частично вследствие того, что ребоксетин не имеет достаточно высокой селективности в отношении ингибиования обратного захвата норэпинефрина. Иными словами, ребоксетин блокирует обратный захват другихmonoаминов, подобных серотонину и допамину, до степени, достаточной для способствования нежелательным побочным действиям.

Сообщалось, что высокую фармакологическую селективность в отношении ингибиования обратного захвата норэпинефрина имеют другие антидепрессанты. Так, например, оксапротилин имеет фарма-

кологическую 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. См. Elliott Richelson and Michael Phenning, "Blockade by Antidepressants and Related Compounds of Biogenic Amine 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 рецептор других нейромедиаторов до степени, достаточной для способствования нежелательным побочным действиям.

Соответственно, в данной области имеется потребность в способе лечения индивидуумов, страдающих от множества состояний, при которых необходимо ингибиование обратного захвата норэпинефрина, при этом уменьшаются или устраняются нежелательные побочные действия, связанные с общепринятыми ингибиторами обратного захвата норэпинефрина. Имеется также потребность в способе, который селективно ингибирует обратный захват норэпинефрина по сравнению с другими нейромедиаторами, подобными серотонину и допамину. В данной области в особенности имеется потребность в высокоселективном (на одном участке обратного захвата), специфическом (не имеющем активности в отношении других рецепторов) и сильнодействующем ингибиторе обратного захвата норэпинефрина. Кроме того, имеется потребность в фармацевтических композициях, содержащих высокоселективный и сильнодействующий ингибитор обратного захвата норэпинефрина. Имеется также потребность в лекарственных средствах, содержащих такую фармацевтическую композицию, и в применении таких композиций в производстве указанных лекарственных средств.

#### **Сущность изобретения**

Настоящее изобретение относится к композициям и способам лечения или предупреждения различных болезненных состояний у человека, при которых является полезным ингибиование обратного захвата норэпинефрина, и более конкретно, при которых является полезным селективное, специфическое и сильнодействующее ингибиование обратного захвата норэпинефрина. Настоящее изобретение в особенности относится к эффективному лечению или предотвращению таких болезненных состояний, включающему введение человеку соединений, таких как ребоксетин или его оптически чистый (S,S)-стереоизомер.

Соответственно, один вариант настоящего изобретения относится к способу селективного ингибиования обратного захвата норэпинефрина, который включает введение индивидууму терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение, имеющее фармакологическую селективность серотонин ( $K_i$ )/норэпинефрин ( $K_i$ ), равную по меньшей мере около 5000, предпочтительно по меньшей мере около 10000 и более предпочтительно по меньшей мере около 12000.

Другой вариант настоящего изобретения относится к способу лечения человека, страдающего болезненным состоянием, или к предотвращению болезненного состояния, при котором является полезным ингибиование обратного захвата норэпинефрина, при этом способ включает стадию введения терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение, имеющее фармакологическую селективность серотонин ( $K_i$ )/норэпинефрин ( $K_i$ ), равную по меньшей мере около 5000, предпочтительно по меньшей мере около 10000 и более предпочтительно по меньшей мере около 12000.

Другой вариант настоящего изобретения относится к препарату лекарственного средства из композиции, содержащей соединение, имеющее фармакологическую селективность серотонин ( $K_i$ )/норэпинефрин ( $K_i$ ), равную по меньшей мере около 5000, предпочтительно по меньшей мере около 10000 и более предпочтительно по меньшей мере около 12000, предназначенному для лечения или профилактики по меньшей мере одного расстройства нервной системы, выбранного из группы, состоящей из аддиктивных расстройств (включающих расстройства, связанные со злоупотреблением алкоголем, никотином и другими психотропными веществами) и абстинентного синдрома, регулируемых расстройств (включающих депрессивное настроение, тревогу, одновременные депрессивное настроение и тревогу, кондуктивные расстройства и одновременное нарушение проводимости и депрессивное настроение), нарушений обучения и психических расстройств (включающих болезнь Альцгеймера), связанных с возрастом, нервно-психической анорексии, апатии, дефицита внимания (или других расстройств познавательной способности), обусловленного общими болезненными состояниями, дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD), биполярного расстройства, булемии, синдрома хронической усталости, хронического или острого стресса, хронической боли, кондуктивного расстройства, циклотимического расстройства, депрессии (включающей эмоциональные нарушения в пубертатном периоде и депрессию легкой степени), дистимического расстройства, фибромиалгии и других соматических нарушений (включающих соматизацию, конверсию, боли, ипохондрический синдром, дисморфофобию, недифференцированное соматическое нарушение и соматическое расстройство (NOS) (без указания диагноза)), генерализованной тревоги (GAD), недержания (т.е. недержания мочи при напряжении, недержания мочи вследствие переполнения мочевого пузыря и смешанного недержания), расстройств дыхания, интоксикации (хронический алкоголизм), мании, головных болей при мигрени, ожирения (т.е. для уменьшения веса больных,

страдающих ожирением или избыточным весом), обсессивно-компульсивных расстройств и родственных с ними расстройств, оппозиционного расстройства, панического состояния, периферической невропатии, посттравматического стрессового расстройства, предменструальной дисфории (т.е. предменструального синдрома и дисфории поздней лутеиновой стадии), психотических расстройств (включающих шизофрению, шизоаффективные и шизофреноидные расстройства), сезонного аффективного расстройства, расстройств сна (таких как нарколепсия и энурез), социальной фобии (включающую социальную тревогу), специфических прогрессирующих расстройств, синдрома «выметания» селективного ингибиования обратного захвата серотонина (SSRI) (т.е. когда больной не может поддерживать удовлетворительную ответную реакцию на терапию SSRI после первоначального периода удовлетворительной реакции) и тиков (например, болезни Туреметти).

Другой вариант настоящего изобретения относится к применению композиции, содержащей соединение, имеющее фармакологическую селективность серотонин ( $K_i$ )/норэпинефрин ( $K_i$ ), равную по меньшей мере около 5000, предпочтительно по меньшей мере около 10000 и более предпочтительно по меньшей мере около 12000, для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения или профилактики по меньшей мере одного из вышеуказанных расстройств нервной системы.

Примером соединения, имеющего фармакологическую селективность серотонин ( $K_i$ )/норэпинефрин ( $K_i$ ), равную по меньшей мере около 5000, является оптически чистый (S,S)-ребоксетин, по существу не содержащий своего (R,R)-стереоизомера. Индивидуумы, подвергнутые лечению оптически чистым (S,S)-ребоксетином, не испытывают некоторые нежелательные побочные действия, связанные с введением рацемической смеси (R,R)- и (S,S)-ребоксетина. Настоящее изобретение включает поэтому введение человеку оптически чистого (S,S)-ребоксетина для селективного ингибиования обратного захвата норэпинефрина и, вследствие этого, для регулирования, уменьшения или устранения нежелательных действий, вызванных введением рацемической смеси ребоксетина.

Более конкретно, другой вариант настоящего изобретения относится к способу лечения или профилактики болезненного состояния человека, при котором обеспечивает пользу ингибиование обратного захвата норэпинефрина. Способ включает стадию введения терапевтического количества оптически чистого (S,S)-ребоксетина или его фармацевтически приемлемой соли обычно в количестве от около 0,5 до около 10 мг/день. Оптически чистый (S,S)-ребоксетин по существу не содержит (R,R)-ребоксетин.

Лечение оптически чистым (S,S)-ребоксетином имеет преимущества по сравнению со способами лечения или предупреждения, в которых используется рацемическая смесь (R,R)- и (S,S)-ребоксетина. В частности, было найдено, что лечение с использованием композиций, содержащих оптически чистый (S,S)-ребоксетин, является примерно в 5-8,5 раз более эффективным в отношении ингибиования обратного захвата норэпинефрина, чем с использованием композиций, содержащих рацемическую смесь (R,R)- и (S,S)-стереоизомеров. Поэтому блокирование обратного захвата может быть достигнуто с использованием гораздо меньших доз. Соответственно, настоящее изобретение может обеспечить существенное уменьшение обычной суточной дозы рацемической смеси (т.е. коммерчески доступного ребоксетина) примерно на 50-80%, вследствие использования оптически чистого (S,S)-ребоксетина. Кроме того, лечение с использованием оптически чистого (S,S)-ребоксетина может привести к уменьшению нежелательных побочных действий, связанных с лечением, вследствие высокой селективности и активности (S,S)-ребоксетина в отношении ингибиования обратного захвата норэпинефрина.

Другой вариант настоящего изобретения относится к способу лечения или предупреждения расстройства нервной системы, включающему стадию введения индивидууму терапевтически эффективной дозы рацемического ребоксетина, где расстройство включает по меньшей мере одно из регулируемого расстройства, нарушения навыка, связанного с возрастом или психическим расстройством, нервно-психической анорексии, апатии, дефицита внимания, обусловленного общими болезненными состояниями, биполярного расстройства, булемии, синдрома хронической усталости, хронического или острого стресса, хронической боли, циклотимического расстройства, дистимического расстройства, фибромиалгии и других соматических нарушений, недержания, мании, головных болей при мигрени, ожирения, периферической невропатии, посттравматического стрессового расстройства, предменструальной дисфории, психотического расстройства, сезонного аффективного расстройства, расстройств сна, специфических развивающихся расстройств, синдрома «выметания» SSRI и тиков. Другие варианты настоящего изобретения относятся к препарату лекарственного средства, полученного из композиции, содержащей ребоксетин, и к применению ребоксетина для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения или профилактики, по меньшей мере, одного из вышеуказанных расстройств нервной системы.

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. Следует, однако, отметить, что хотя изобретение допускает варианты в различных формах, описанное далее представляет собой конкретные предпочтительные варианты изобретения, при этом следует понимать, что настоящее описание служит в качестве иллюстрации и у заявителя нет намерения ограничить изобретение конкретными вариантами, представленными в данном описании.

### 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. См.: 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 ингибирующую 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 ингибирующей 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.

Другой вариант настоящего изобретения включает способ селективного ингибирования обратного захвата норэпинефрина, включающий стадию введения индивидууму терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение, имеющее фармакологическую селективность серотонин ( $K_i$ )/норэпинефрин ( $K_i$ ), равную по меньшей мере около 5000, предпочтительно по меньшей мере около 10000 и более предпочтительно по меньшей мере около 12000.

Другой вариант настоящего изобретения относится к композиции, содержащей соединение, имеющее фармакологическую селективность серотонин ( $K_i$ )/норэпинефрин ( $K_i$ ), равную по меньшей мере около 5000, предпочтительно по меньшей мере около 10000 и более предпочтительно по меньшей мере около 12000. Заявленная композиция является пригодной для лечения или предотвращения заболеваний, расстройств и состояний (описанных ниже более подробно), при которых полезным является ингибирование обратного захвата норэпинефрина. Примером такого соединения является оптически чистый (S,S)-стереоизомер ребоксетина или его фармацевтически эффективная соль.

Для определения степени селективности соединения к связыванию с участком обратного захвата норэпинефрина, константу ингибирования (или значение  $K_i$ ) соединением участка обратного захвата серотонина делили на значение  $K_i$  ингибирования соединением участка обратного захвата норэпинефрина. Пониженное значение  $K_i$  обратного захвата норэпинефрина указывает на большую степень сродства к связыванию с норэпинефриновыми рецепторами. Повышенное отношение серотонин ( $K_i$ )/норэпинефрин ( $K_i$ ) указывает на большую селективность к связыванию норэпинефринового рецептора. Соответственно, настояще изобретение относится к композиции, содержащей соединение, имеющее, как указывалось выше, фармакологическую селективность серотонин ( $K_i$ )/норэпинефрин ( $K_i$ ), равную по меньшей мере около 5000, предпочтительно по меньшей мере около 10000 и более предпочтительно по меньшей мере около 12000. Кроме того, считается, что значения селективности значительно выше 12000, например такие как 25000, 50000, 75000 и даже 100000 или более также являются полезными.

Композиции настоящего изобретения при их использовании в эффективных количествах в соответствии с настоящим изобретением являются селективными относительно участка обратного захвата норэпинефрина, но не вызывают значительную блокаду рецепторов, связанную с нежелательными побочными действиями, например серотонинового и допаминового рецепторов. Иными словами, доза заявленной композиции, способная ингибировать обратный захват норэпинефрина, является, по существу, неэффективной для вызова блокады других нейромедиаторных рецепторов. Константы ингибирования (значения  $K_i$ ), обычно представленные в единицах наномолярности (nM), рассчитывали исходя из значений  $IC_{50}$  в соответствии с методом, изложенным в Y.C. Cheng and W.H. Prusoff "Relationship Between the Inhibitory Constant ( $K_i$ ) and the Concentration of the Inhibitor Which Causes 50% Inhibition ( $IC_{50}$ ) of an Enzymatic Reaction", Biochemical Pharmacology, vol. 22, pp. 3099-3108 (1973).

Другой вариант настоящего изобретения относится к эффективному способу использования оптически чистого (S,S)-стереоизомера ребоксетина для лечения или профилактики состояний, при которых является полезным ингибирование обратного захвата норэпинефрина. (S,S)-ребоксетин является эффективным селективным ингибитором обратного захвата норэпинефрина и поэтому уровни доз могут быть существенно уменьшены по сравнению с уровнями доз рацемического ребоксетина. Кроме того, индивидуумы, подвергнутые лечению оптически чистым (S,S)-ребоксетином, не испытывают некоторых нежелательных действий, связанных с введением рацемической смеси (R,R)- и (S,S)-ребоксетина. Соответственно, другой вариант настоящего изобретения включает введение человеку терапевтического количества оптически чистого (S,S)-ребоксетина для ингибирования обратного захвата норэпинефрина и для регуляции, уменьшения или устранения нежелательных побочных действий, связанных с введением рацемического ребоксетина.

Еще один вариант настоящего изобретения относится к способу лечения или профилактики состояния человека, при котором обеспечивает пользу ингибиование обратного захвата норэпинефрина. Способ включает стадию введения, и предпочтительно перорального введения, индивидууму оптически чистого (S,S)-ребоксетина или его фармацевтически приемлемой соли общей дозой от около 0,1 до около 10 мг/день, более предпочтительно от около 0,5 до около 10 мг/день.

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 «оптически чистый (S,S)-ребоксетин» и «(S,S)-ребоксетин, по существу, не содержащий его (R,R)-стереоизомер» означают, что композиция содержит большую долю (S,S)-ребоксетина относительно (R,R)-ребоксетина. В предпочтительном варианте фразы означают, что композиция содержит по меньшей мере 90% по весу (вес.%) (S,S)-ребоксетина и 10 вес.% или менее (R,R)-ребоксетина. В более предпочтительном варианте фразы означают, что композиция содержит по меньшей мере 97 вес.% (S,S)-ребоксетина и 3 вес.% или менее (R,R)-ребоксетина. В еще более предпочтительном варианте фразы означают, что композиция содержит по меньшей мере 99 вес.% (S,S)-ребоксетина и 1 вес.% или менее (R,R)-ребоксетина. В наиболее предпочтительном варианте фразы «оптически чистый (S,S)-ребоксетин» и «(S,S)-ребоксетин, по существу не содержащий его (R,R)-стереоизомер», в этом описании означают, что композиция содержит более 99 вес.% (S,S)-ребоксетина. Упомянутые выше процентные содержания представлены в расчете на общее количество присутствующего в композиции ребоксетина. Фразы «по существу не содержащий (R,R)-ребоксетин», «по существу оптически чистый (S,S)-стереоизомер ребоксетина» «по существу оптически чистый (S,S)-ребоксетин», «оптически чистый (S,S)-стереоизомер ребоксетина» и «оптически чистый (S,S)-ребоксетин» также включают вышеуказанные количества.

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. (S,S)-ребоксетин), используемое в настоящем изобретении, является щелочным, соли могут быть получены из фармацевтически приемлемых кислот. Подходящие фармацевтически приемлемые кислоты включают уксусную, бензолсульфоновую (безилат), бензойную, пара-бромфенилсульфоновую, камфорсульфоновую, угольную, лимонную, этансульфоновую, фумаровую, глюконовую, глутаминовую, бромисто-водородную, хлористо-водородную, иодисто-водородную, изетионовую, молочную, малеиновую, яблочную, миндальную, метансульфоновую (мезилат), слизевую, азотную, щавелевую, памовую, пантогеновую, фосфорную, янтарную, серную, винную, пара-толуолсульфоновую и подобные кислоты. Таким образом, примеры фармацевтически приемлемых солей (S,S)-ребоксетина включают, но без ограничения, ацетат, бензоат, 0-гидроксибутират, бисульфат, бисульфит, бромид, бутин-1,4-диоат, капроат, хлорид, хлорбензоат, цитрат, первичный кислый фосфат, динитробензоат, фумарат, гликолят, гексин-1,6-диоат, гидроксибензоат, йодид, лактат, малеат, малонат, манделат, метафосфат, метансульфонат, метоксибензоат, метилбензоат, вторичный кислый фосфат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-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 (S,S)-ребоксетина является метансульфонат (т.е. мезилат), который получается с использованием метансульфоновой кислоты.

Термины «побочные действия», «нежелательные действия» и «нежелательные побочные действия» в отношении ребоксетина включают, но без ограничения, головокружение, бессонницу, головную боль, изменения кровяного давления, желудочно-кишечные расстройства, сексуальную дисфункцию у мужчин, экстрапирамидальные побочные действия, некоторые действия, подобные антихолинергическим (например, тахикардию, неясность зрения («пелена перед глазами»)) и нежелательные побочные действия, связанные с взаимодействиями лекарственных средств друг с другом.

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; (б) ингибицию заболевания, расстройства или болезненного состояния, т.е. задержку 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.

Способы и композиции настоящего изобретения являются полезными при лечении состояний, при которых обеспечивает пользу ингибиование обратного захвата норэпинефрина. Способ включает стадию введения

и предпочтительно перорального введения индивидууму композиции согласно изобретению в количестве, достаточном для обеспечения общей дозы селективного соединения от около 0,1 до около 10 мг/день.

Более конкретно, введение композиции согласно изобретению (например, композиции, содержащей оптически чистый (S,S)-ребоксетин), является эффективным при лечении различных состояний человека, включающих, но без ограничения, аддиктивные расстройства (включающие расстройства, связанные со злоупотреблением алкоголем, никотином и другими психотропными веществами) и абстинентный синдром, регулируемые расстройства (включающие депрессивное настроение, тревогу и одновременные депрессивное настроение и тревогу, кондуктивные расстройства и одновременные кондуктивные расстройства и депрессивное настроение), нарушения обучения, связанные с возрастом или психическими расстройствами (включающие болезнь Альцгеймера), нервно-психическую анорексию, апатию, недостаток внимания (или другое расстройство познавательной способности), обусловленный общими болезненными состояниями, недостаток внимания с гиперактивностью (ADHD), биполярное расстройство, булемии, синдром хронической усталости, хронический или острый стресс, хроническую боль, кондуктивное нарушение, циклотимическое расстройство, депрессию (включающую эмоциональные нарушения в пубертатном периоде и легкую степень депрессии), дистимическое расстройство, фибромиалгию и другие соматические нарушения (включающие соматизацию, конверсию, боли, ипохондрический синдром, дисморрофобию, недифференцированное соматическое нарушение и соматическое расстройство (NOS), генерализованный страх (GAD), недержание (т.е. недержание мочи при напряжении, недержание мочи вследствие переполнения мочевого пузыря и смешанное недержание), расстройства дыхания, интоксикацию (хронический алкоголизм), манию, головные боли при мигрени, ожирение (т.е. для уменьшения веса больных, страдающих ожирением или избыточным весом), обсессивно-компульсивные расстройства и родственные с ними расстройства, вызывающее поведение, паническое состояние, перефериическую невропатию, посттравматическое стрессовое расстройство, предменструальную дисфорию (т.е. предменструальный синдром и дисфорию более поздней лутеиновой стадии), психотические расстройства (включающие шизофрению, шизоаффективные и шизофреноидные расстройства), сезонное аффективное расстройство, расстройства сна (такие как нарколепсия и энурез), социальную фобию (включающую социальную тревогу), специфические прогрессирующие расстройства, синдром «выметания» селективного ингибиования обратного захвата серотонина (SSRI) (т.е. когда больной не может удержать удовлетворительную ответную реакцию на терапию SSRI после первоначального периода удовлетворительной реакции) и тики (например, болезнь Туrette).

Введение заявленной композиции является очень эффективным при лечении расстройств, обусловленных вредными привычками, и абстинентных синдромов, регулируемого расстройства, апатии, дефицита внимания с гиперактивностью, дефицита внимания, обусловленного общими болезненными состояниями, булемии, синдрома хронической усталости, хронического или сильного стресса, депрессии, дистимического расстройства, генерализованной тревоги, привыкания к никотину, панического состояния, посттравматического стрессового расстройства, предменструальной дисфории, шизоаффективного расстройства и синдрома «выметания» селективного ингибиования обратного захвата серотонина. Кроме того, введение (S,S)-ребоксетина является в особенности эффективным при лечении или для профилактики аддиктивных расстройств, обусловленных вредными привычками, и абстинентных синдромов, апатии, дефицита внимания с гиперактивностью, дефицита внимания, обусловленного общими болезненными состояниями, синдрома хронической усталости, хронического или острого стресса, дистимического расстройства, депрессии, привыкания к никотину, ожирения, посттравматического стрессового расстройства и синдрома «выметания» SSRI.

Ссылка на лечение «привыкания к никотину» в этом описании включает также лечение для прекращения курения. Многие из вышеуказанных состояний человека в общих чертах описаны Американской Психиатрической Ассоциацией в публикации, названной "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders", 4<sup>th</sup> ed. rev. (Washington D.C. 1994), описание которой включено в качестве ссылки. Общее описание расстройств, обусловленных вредными привычками, включающих расстройства, связанные с интоксикацией и летучими препаратами, и привыканием к никотину, может быть найдено во многих учебниках, таких как R. E. Hales et al., "The American Psychiatric Press Textbook of Psychiatry", 3-d ed. (1999), описание которого включено в качестве ссылки.

Заявленная композиция может быть также использована для лечения мигрени. Кроме того, заявленная композиция может быть использована для лечения головных болей при мигрени или людей, страдающих мигренью, 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.

Предпочтительный вариант заявленной композиции включает (S,S)-ребоксетин. Известно, что коммерчески доступный ребоксетин представляет собой рацемическую смесь (R,R)- и (S,S)-энантиомеров 2-[2-этоксифенокси](фенил)метил]морфолина. В настоящее время обнаружено, что (S,S)-стереоизомер является наиболее активным и наиболее селективным стереоизомером в отношении ингибирования обратного захвата норэпинефрина. Кроме того, при введении индивидууму оптически чистого вещества в описанных дозах (т.е., по существу, при отсутствии его (R,R)-диастереоизомера) индивидуум не испытывает многие из нежелательных побочных действий, связанных с введением коммерчески доступного ребоксетина. Кроме того, было дополнено

тельно обнаружено, что (S,S)- и (R,R)-энантиомеры имеют обратную селективность к норэpineфриновому нейромедиатору по сравнению с серотониновым нейромедиатором, и что оптически чистый (S,S)-ребоксетин является значительно более эффективным при ингибиции обратного захвата норэpineфрина, чем (R,R)-энантиомер или рацемическая смесь (S,S)- и (R,R)-энантиомеров.

Было обнаружено, что композиция, содержащая оптически чистый (S,S)-ребоксетин, примерно в 5-8,5 раз более эффективна при ингибиции обратного захвата норэpineфрина, чем композиция, содержащая рацемическую смесь (R,R)- и (S,S)-стереоизомеров. Соответственно типичная суточная доза рацемической смеси (т.е. коммерчески доступного ребоксетина) может быть уменьшена примерно на 50-80% в случае использования оптически чистого (S,S)-ребоксетина. Уменьшение дозы не приводит к уменьшению эффективности, но при этом наблюдалось уменьшение или устранение различных нежелательных побочных действий.

В частности, поскольку оптически чистый (S,S)-ребоксетин селективно ингибит обратный захват норэpineфрина по сравнению с обратным захватом серотонина, нежелательные побочные действия, связанные с обратным захватом серотонина, уменьшаются или устраняются. Такие нежелательные побочные действия включают, но без ограничения, желудочно-кишечные расстройства, страх, сексуальную дисфункцию и нежелательные побочные эффекты, связанные с взаимодействием лекарственных средств друг с другом.

Синтез рацемической смеси ребоксетина описан в патенте США Melloni et al. № 4229449. Отдельные стереоизомеры ребоксетина могут быть получены оптическим разрешением рацемической смеси энантиомеров с использованием общепринятых методов, хорошо известных специалистам в данной области. Такие методы включают, но без ограничения, разрешение обычной кристаллизацией и хроматографическими методами, например такими, которые раскрыты в патенте Великобритании № 2167407.

Хотя высокоселективный ингибитор обратного захвата норэpineфрина можно вводить непосредственно без приготовления лекарственного средства, композицию предпочтительно вводят в форме лекарственных средств, содержащих селективный ингибитор обратного захвата норэpineфрина. 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, известных 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 чрескожно, например, с помощью пластыря, содержащего активный ингредиент. Пластыри для чрескожной доставки могут быть использованы для обеспечения непрерывного, пульсирующего введения или введения заявленной композиции по потребности в регулируемых количествах. Конструкция и использование пластырей для чрескожной 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 норэpineфрина, 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, описание которого включено в данное описание в качестве ссылки.

Предпочтительный способ введения заявленной композиции представляет пероральное введение один или два раза в день. Схему приема и количество лекарственного средства для лечения больных заявленной композицией 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 или чистый энантиомер. 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 формируют, 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, метилцеллюзду, 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.

Желательно, чтобы суточная доза композиции (например, таблетка, саше или капсула) содержала от около 0,1 до около 10 мг оптически чистого (S,S)-ребоксетина и чтобы она не содержала его (R,R)-стереоизомер. Более предпочтительно, каждая доза композиции содержит от около 0,5 до около 8 мг активного ингредиента оптически чистого (S,S)-ребоксетина и по существу не содержит его (R,R)-стереоизомер. Однако, еще более предпочтительно каждая доза содержит от около 0,5 до около 5 мг активного ингредиента, такого как оптически чистый (S,S)-ребоксетин, и по существу не содержит его (R,R)-стереоизомер. Данная лекарственная форма обеспечивает общую суточную дозу от около 0,5 до около 2,5 мг, вводимую в виде одной или двух пероральных доз. Указанное позволяет получить таблетки, содержащие 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4 или 2,5 мг оптически чистого (S,S)-ребоксетина.

В другом варианте предпочтительная суточная доза композиции (например, таблетка, саше или капсула) содержит от около 0,1 до около 0,9 мг оптически чистого (S,S)-ребоксетина и по существу не содержит его (R,R)-стереоизомер. Более предпочтительно каждая доза композиции содержит от около 0,5 до около 0,8 мг активного ингредиента оптического чистого (S,S)-ребоксетина и по существу не содержит его (R,R)-стереоизомер. Однако, наиболее предпочтительно каждая доза содержит от около 0,5 до около 0,75 мг активного ингредиента оптически чистого (S,S)-ребоксетина и по существу не содержит его (R,R)-стереоизомер. Данная лекарственная форма обеспечивает общую суточную дозу от около 0,5 до около 0,9 мг, вводимую в виде одной пероральной дозы.

Больные, страдающие от депрессии, привыкания к никотину, нарушения проводимости, оппозиционного расстройства и/или дефицита внимания, связанного с повышенной активностью, будут получать пользу в результате введения заявленной композиции и в особенности композиции, содержащей оптически чистый (S,S)-ребоксетин, независимо от указанных или других сопутствующих болезней. Диагностические показатели указанных расстройств представлены Американской Психиатрической Ассоциацией и опубликованы в «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders», 4<sup>th</sup> rd. rev. (Washington D.C. 1994) и в международных опубликованных заявках WO 99/15177, WO 99/15176 и WO 99/15163, описания которых включены в данное описание в качестве ссылки.

Кроме того, от введения заявленной композиции и в особенности композиции, содержащей оптически чистый (S,S)-ребоксетин, будут получать пользу больные, страдающие от расстройств, обусловленных вредными привычками, и абстинентных синдромов, регулируемых расстройств, апатии, дефицита внимания с гиперактивностью, дефицита внимания, обусловленного общими болезненными состояниями, булемии, синдрома хронической усталости, хронического или сильного стресса, депрессии, дистимического расстройства, генерализованной тревоги (GAD), привыкания к никотину, панического состояния, посттравматического стрессового расстройства, предменструальной дисфории, шизоаффективного расстройства и синдрома «выметания» SSRI.

Вышеуказанные расстройства отображают аналогичные особенности заболеваний у детей, подростков и взрослых людей. Поэтому способы настоящего изобретения являются 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, учитывая массу тела больного, другие лекарственные средства, принимаемые больным, подлинность 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). См. B. Leonard, "Noradrenaline in basic models of depression".

European Neuropsychopharmacology, 7 Suppl. 1 pp. 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 моноаминоксидазы (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 ряда психических и неврологических нарушений. Было найдено, что ребоксетин является в особенности полезным для лечения или усиления терапии или профилактики множества психиатрических симптомов или расстройств с большей эффективностью и меньшими побочными действиями, чем при лечении известными лекарственными средствами. Ребоксетин, кроме того, может быть использован для лечения или для усиления терапии или профилактики других специфических психиатрических симптомов или расстройств.

Психические и неврологические расстройства, которые можно лечить или предотвращать введением терапевтически эффективного количества рацемического ребоксетина (или его производного или фармацевтически приемлемой соли) включают, но без ограничения, регулируемые расстройства, (включающие депрессивное настроение, тревогу, одновременные тревогу и депрессивное настроение, кондуктивное расстройство и одновременные кондуктивное расстройство и депрессивное настроение), нарушение обучения, связанное с возрастом или психическими расстройствами (включающие болезнь Альцгеймера), нервно-психической анорексии, апатию, дефицит внимания (или другие расстройства познавательной способности), обусловленной общими болезненными состояниями, биполярное расстройство, булемии, синдром хронической усталости, хронический или острый стресс, хроническую боль, циклотическое расстройство, дистимическое расстройство, фибромиалгию и другие соматические нарушения (включающие соматизацию, конверсию, боли, ипохондрический синдром, дисморфобилю, недифференцированное соматическое нарушение и соматическое нарушение (NOS) (без указания диагноза)), недержание (т.е. недержание мочи при напряжении, недержание мочи вследствие переполнения мочевого пузыря и смешанное недержание), манию, головные боли при мигрени, ожирение (т.е. для уменьшения веса больных, страдающих ожирением или избыточным весом), перipherическую невропатию, посттравматическое стрессовое расстройство, предменструальную дисфорию (т.е. предменструальный синдром и дисфорию поздней лутенивой стадии), психотические расстройства (включающие шизофрению, шизоаффективные и шизофреноподобные расстройства), сезонное аффективное расстройство, расстройства сна (такие как нарколепсия и энурез), специфические прогрессирующие расстройства, синдром «выметания» селективного ингибирования обратного захвата серотонина (SSRI) и тики (например, болезнь Туреми).

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, подобно (S,S)-ребоксетину может быть использован рацемический ребоксетин. Кроме того, рацемический ребоксетин может быть использован для профилактики головных болей при мигрени.

Рацемический ребоксетин может быть также использован для лечения недержания (т.е. недержания мочи при напряжении, недержания мочи вследствие переполнения мочевого пузыря и смешанного недержания). Недержание мочи при напряжении является симптомом, характеризующимся непроизвольной потерей мочи при проявлении какой-либо активности, которая повышает внутрибрюшное давление, например, при кашле или чиханье. Недержание мочи при напряжении является также клиническим признаком, т.е. ухаживающий за больным наблюдает струю мочи, истекающую из наружного отверстия мочеиспускательного канала, во время кашля или чихания. Недержание мочи при напряжении вследствие переполнения мочевого пузыря является морфологическим диагнозом уретрального сфинктера, который устанавливается уродинамическим обследованием. Смешанное недержание мочи представляет собой недержание мочи при напряжении в комбинации с недержанием мочи. Последнее недержание является частью симптомокомплекса переполненного мочевого пузыря. Удержание может происходить за счет закупорки мочевых путей и оттока мочи (например, высокого уретрального давления), плохой сократительной способности детрузора (мышцы мочевого пузыря) или потери координации между сокращением детрузора и уретральной релаксацией.

Хорошо подходит и рацемическая форма ребоксетина, которая обладает широким диапазоном безопасности. Рацемический ребоксетин может быть введен индивидууму в количестве в диапазоне от около 2 до около 20 мг в день (мг/день), и предпочтительно в количестве от около 4 до около 10 мг/день, и более предпочтительно в количестве от около 6 до около 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 около 2, 4, 6, 8, 10 или 12 мг/день или фракциями. Так, например, подходящее введение может составлять около 4 мг утром и около 2 или 4 мг после полудня или вечером. Для некоторых пациентов наиболее подходящая доза будет составлять от около 3 до около 5 мг утром и от около 3 до около 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 в отношении солей оптически чистого (S,S)-ребоксетина. 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 лечения больных детей, подростков и взрослых людей.

#### **Пример**

Данный пример иллюстрирует высокую фармакологическую селективность и действенность композиции в соответствии с настоящим изобретением. Этот пример в особенности показывает высокую фармакологическую селективность и действенность (S,S)-ребоксетина по сравнению с его (R,R)-стереоизомером и рацемическим ребоксетином.

Крыс Sprague-Dawley, весящих от около 250 до около 300 г, декапировали и сразу же удаляли церебральную кортикалную ткань. Церебральную кору головного мозга гомогенизировали с применением врачающегося пестика в девяти объемах среды, каждая из которых содержала 0,32 молярный (M) раствор сахарозы. Гомогенат центрифугировали примерно при 1000×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-Hepes до получения концентрации белка около 2 мг/мл буферного раствора. Буферную смесь поддерживали при pH около 7,0, и она содержала 20 mM Hepes; 4,16 mM NaHCO<sub>3</sub>; 0,44 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>; 0,63 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>; 127 mM NaCl; 5,36 mM KCl; 1,26 mM CaCl<sub>2</sub>; и 0,98 mM MgCl<sub>2</sub>.

Супензию 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 норэpineфрина определяли следующим образом. Синаптосомальное поглощение <sup>3</sup>H-норэpineфрина определяли следующим образом. Для мечения участков обратного захвата серотонина и норэpineфрина использовали соответственно около 1,4 наномолярного [<sup>3</sup>H] циталопрама и около 1,9 нМ [<sup>3</sup>H] низоксетина. Неспецифическое связывание определяли с использованием 100 микромолярного (мкМ) флуоксетина (для серотонина) и 10 мкМ дезипрамина (для норэpineфрина). Инкубацию всего анализируемого объема 500 микролитров (мкл) осуществляли в течение около 60 мин (для серотонина) и в течение 120 мин (для норэpineфрина). Обе инкубации осуществляли при температуре около 25°C и заканчивали быстрой фильтрацией через фильтры GFB с 48 лунками для сбора клеток (предварительно пропитанные примерно 0,5 PEI в течение 4 ч) в 3×5 мл охлажденной льдом 200 mM трис-HCl, 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 норэpineфрина и серотонина оценивали в анализах связывания с использованием двух радиолигандов, [<sup>3</sup>H] циталопрама и [<sup>3</sup>H] низоксетина. Концентрацию испытуемого соединения, необходимую для ингибирования 50% специфического связывания в двух участках обратного захвата, (значения IC<sub>50</sub>) определяли анализом нелинейной регрессии методом наименьших квадратов. Превращение значений IC<sub>50</sub> в значение K<sub>i</sub> осуществляли с использованием представленного ниже уравнения Cheng-Prassoff

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

где [L] является концентрацией радиолиганда, выраженной в нМ, и  $K_d$  является связующим сродством L в нМ. См. 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-Prusoff, представлены в таблице.

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

Данные показывают, что (S,S)-ребоксетин является примерно в 5-8 раз более сильнодействующим, чем рацемат ребоксетина в отношении обратного захвата норэпинефрина. Кроме того, рацемический ребоксин имеет в 81 раз большую селективность в отношении ингибиования обратного захвата норэпинефрина по сравнению с ингибиованием обратного захвата серотонина. Неожиданно было обнаружено, что энантиомерная селективность стереоизомеров (S,S)- и (R,R)-ребоксетина ингибиования обратного захвата норэпинефрина и серотонина являются совершенно разными. (S,S)-энантиомер является очень неподходящим для ингибиования обратного захвата серотонина (т.е. высокое значение  $K_i$ ) и поэтому он имеет неожиданно высокую селективность в отношении участка обратного захвата норэпинефрина. В частности, селективность серотонин/норэпинефрин увеличивается от значения 81 (для рацемата) до 12110 для оптически чистого (S,S)-ребоксетина. Соответственно, введение терапевтической дозы (S,S)-ребоксетина эффективно ингибирует обратный захват норэпинефрина, но по существу не оказывает влияния на обратный захват серотонина. Более того, имеется дополнительное увеличение разницы между действием на участки обратного захвата норэпинефрина и на другие рецепторы. Как следствие, нежелательные побочные действия, связанные с ингибиованием обратного захвата серотонина и блокирующим действием на другие рецепторы, не обнаруживаются.

Неожиданно было обнаружено, что указанный эффект не наблюдается при использовании (R,R)-ребоксетина, а совсем наоборот. (R,R)-ребоксетин является более слабым ингибитором, чем (S,S)-ребоксетин в отношении обратного захвата норэпинефрина, т.е. сродство ( $K_i$ ) (R,R)-ребоксетина составляет 7 нМ, тогда как  $K_i$  (S,S)-ребоксетина составляет 0,23 нМ. Кроме того, (R,R)-ребоксетин является гораздо более эффективным при ингибиовании захвата серотонина, чем (S,S)-ребоксетин, т.е.  $K_i$  (R,R)-ребоксетина составляет 104 нМ, тогда как  $K_i$  (S,S)-ребоксетина составляет 2937 нМ. Поэтому (R,R)-ребоксетин имеет низкую селективность в отношении ингибиования обратного захвата норэпинефрина по сравнению с ингибиованием обратного захвата серотонина.

Неожиданно высокая активность (S,S)-энантиомера по сравнению как с рацемическим ребоксетином, так и с (R,R)-ребоксетином, дает лечащему врачу возможность прописать эффективную дозу ингибитора обратного захвата норэпинефрина, т.е. (S,S)-ребоксетина, которая составляет от около 10 до около 20% от общепринятой суточной дозы ребоксетина (рацемата), необходимой для достижения такого же ингибиования обратного захвата на участке норэпинефрина. Кроме того, неожиданно высокая селективность ингибиования оптически чистого (S,S)-ребоксетина существенно ограничивает ингибиование до обратного захвата норэпинефрина, вследствие чего уменьшаются нежелательные побочные действия, связанные с ингибиованием на участках обратного захвата серотонина и блокирующим действием на другие рецепторы.

Представленное выше описание дано только для ясности и приведенные в нем ограничения не следуют понимать как необходимые, поскольку для специалистов в данной области могут быть очевидными входящие в его объем модификации.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение оптически чистого (S,S)-ребоксетина или его фармацевтически приемлемой соли, указанное соединение по существу свободно от (R,R)-ребоксетина для изготовления лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания, выбранного из регулируемого расстройства, нервной анорексии, апатии, нервной булимии, дистимического расстройства, расстройства дыхания, интоксикации, мании, обсессивно-компульсивных расстройств и связанных с ними спектральных расстройств, специфического поведенческого расстройства и тиков.

2. Применение по п.1, где (S,S)-ребоксетин вводят в количестве от 0,1 до 10 мг/день.

3. Применение по п.2, где (S,S)-ребоксетин вводят в количестве от 0,5 до 8 мг/день, например, от 0,5 до 5 мг/день, от 0,5 до 2,5 мг/день.
4. Применение по любому из предшествующих пунктов, где фармацевтически приемлемой солью (S,S)-ребоксетина является метансульфонат.
5. Применение по любому из предшествующих пунктов, где оптически чистый (S,S)-ребоксетин или его фармацевтически приемлемая соль включает по меньшей мере 90 вес.% (S,S)-ребоксетина и менее 10 вес.% (R,R)-ребоксетина в расчете на общий вес присутствующих (S,S)- и (R,R)-ребоксетина.
6. Применение по п.5, где оптически чистый (S,S)-ребоксетин или его фармацевтически приемлемая соль включает по меньшей мере 97 вес.% (S,S)-ребоксетина и менее 3 вес.% (R,R)-ребоксетина в расчете на общий вес присутствующих (S,S)- и (R,R)-ребоксетина.
7. Применение по п.6, где оптически чистый (S,S)-ребоксетин или его фармацевтически приемлемая соль включает по меньшей мере 99 вес.% (S,S)-ребоксетина и менее 1 вес.% (R,R)-ребоксетина в расчете на общий вес присутствующих (S,S)- и (R,R)-ребоксетина.
8. Применение по любому из пп.1-7, где регулируемое расстройство включает депрессивное настроение, тревогу, смешанные тревогу и депрессивное настроение, поведенческое нарушение, или смешанное нарушение поведения или настроения.
9. Применение по любому из пп.1-7, где расстройство, связанное с интоксикацией, включает хронический алкоголизм.
10. Применение по любому из пп.1-7, где тики включают болезнь Туремта.
11. Способ лечения или профилактики заболевания, выбранного из регулируемого расстройства, нервной анорексии, апатии, нервной булимии, дистимического расстройства, расстройства дыхания, интоксикации, мании, обсессивно-компульсивных расстройств и связанных спектральных расстройств, специфического поведенческого расстройства и тиков у млекопитающего, включающий введение нуждающемуся в этом млекопитающему эффективного количества оптически чистого (S,S)-ребоксетина или его фармацевтически приемлемой соли, причем указанное соединение, по существу, свободно от (R,R)-ребоксетина.
12. Способ по п.11, в котором (S,S)-ребоксетин вводят в количестве от 0,1 до 10 мг/день.
13. Способ по п.12, в котором (S,S)-ребоксетин вводят в количестве от 0,5 до 8 мг/день, например, от 0,5 до 5 мг/день, от 0,5 до 2,5 мг/день.
14. Способ по любому из пп.11-13, в котором фармацевтически приемлемой солью (S,S)-ребоксетина является метансульфонат.
15. Способ по любому из пп.11-14, в котором оптически чистый (S,S)-ребоксетин или его фармацевтически приемлемая соль включает по меньшей мере 90 вес.% (S,S)-ребоксетина и менее 10 вес.% (R,R)-ребоксетина в расчете на общий вес присутствующих (S,S)- и (R,R)-ребоксетина.
16. Способ по п.15, в котором оптически чистый (S,S)-ребоксетин или его фармацевтически приемлемая соль включает по меньшей мере 97 вес.% (S,S)-ребоксетина и менее 3 вес.% (R,R)-ребоксетина в расчете на общий вес присутствующих (S,S)- и (R,R)-ребоксетина.
17. Способ по п.16, в котором оптически чистый (S,S)-ребоксетин или его фармацевтически приемлемая соль включает по меньшей мере 99 вес.% (S,S)-ребоксетина и менее 1 вес.% (R,R)-ребоксетина в расчете на общий вес присутствующих (S,S)- и (R,R)-ребоксетина.
18. Способ по любому из пп.11-17, в котором регулируемое расстройство включает депрессивное настроение, тревогу, смешанную тревогу и депрессивное состояние, поведенческое нарушение, или смешанное нарушение поведения или настроения.
19. Способ по любому из пп.11-17, в котором интоксикация включает хронический алкоголизм.
20. Способ по любому из пп.11-17, в котором тик включает болезнь Туремта.

