

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2001 -677

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **23.08.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **24.08.1998 02.09.1998
11.08.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/097665 1998/099306 11/**

(33) Země priority: **US US US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.02.2002**
(Věstník č. 2/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/US99/19167**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/10551**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/00

A 61 K 31/135

A 61 P 39/00

(71) Přihlašovatel:

SEPRACOR INC., Marlborough, MA, US;

(72) Původce:

Jerussi Thomas P., Framingham, MA, US;

Senanayake Chrisantha H., Shrewbury, MA, US;

Fang Qun K., Wellesley, MA, US;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Farmaceutický prostředek

(57) Anotace:

Řešení se týká použití racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu pro výrobu farmaceutického prostředku, určeného pro léčení nebo prevenci poruch, které je možno zlepšit inhibicí zpětného příjmu monoaminů neurony. Součástí řešení tvoří také příslušný farmaceutický prostředek.

FARMACEUTICKÝ PROSTŘEDEK

1. Oblast techniky

Vynález se týká způsobů užití a prostředků, které obsahují inhibitory zpětného příjmu dopaminu, zejména racemické a opticky čisté metabolity sibutraminu.

2. Dosavadní stav techniky

Sibutramin, chemickým názvem (N-1-(1-(4-chlorofenyl)cyklobutyl)-3-methylbutyl)-N,N-dimethylamin, je inhibitor zpětného příjmu neuronálních aminů, který byl původně popsán v U.S. Patentu č. 4,746,680 a 4,806,570. Sibutramin zamezuje zpětnému příjmu norepinefrinu a v menší míře serotoninu a dopaminu. Viz., například, Buckett a spol., Prog. Neuro-psychopharm.& Biol. Psychiat., 12:575-584, 1988; King a spol., J. Clin. Pharm., 26:607-611 (1989).

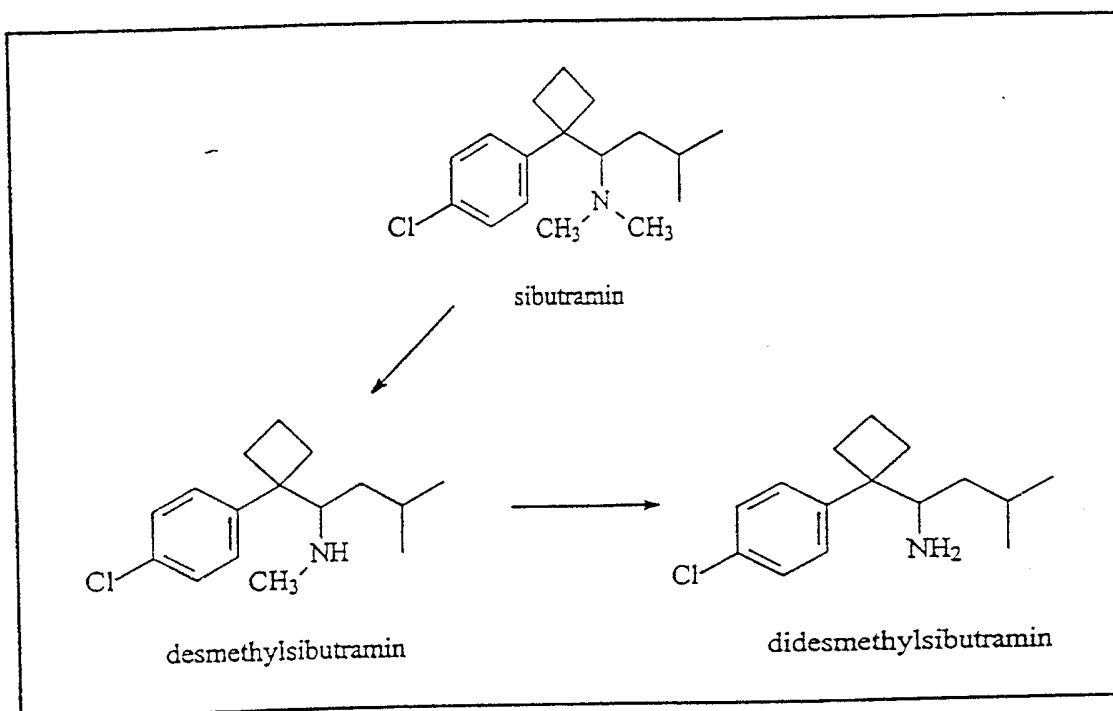
Racemický sibutramin se běžně dodává jako monohydrát hydrochloridu pod obchodním názvem MERIDIA® a je indikován k léčbě obesity. Physician's Desk Reference® 1494-1498 (53. vydání, 1999). Léčba obesity užitím racemického sibutraminu je popsána, například, v U.S. Patentu č. 5,436,272.

Sibutramin byl značně studován a uvádí se, že by mohl být použit k léčbě různých poruch. Například, U.S. Patenty č. 4,552,828; 4,746,680; 4,806,570 a 4,929,629 popisují způsoby léčení deprese užitím racemického sibutraminu a U.S. Patenty č. 4,871,774 a 4,939,175 popisují způsoby léčení Parkinsonovy nemoci a senilní demence, pokud se týče užití racemického sibutraminu. Jiná použití sibutraminu jsou popsána v PTC přihlášce WO 95/20949, WO 95/21615, WO 98/ 11884 a WO 98/ 13033. Dále jsou opticky čisté enantiomery sibutraminu považovány za vhodné pro vývoj. Například, PCT přihláška WO

29.08.01

94/00047 a 94/00114 popisuje způsoby léčení deprese a příbuzných poruch užitím (+) a (-) enantiomerů sibutraminu.

Sibutramin je po ústním podání rychle vstřebán v trávicím traktu a podstupuje rozsáhlý první průchod metabolismem, který poskytuje primární metabolity, desmethylsibutramin a didesmethylsibutramin, jak znázorněno níže.



Je známo, že desmethylsibutramin a didesmethylsibutramin jsou silnější inhibitory zpětného příjmu noradrenalinu a 5-hydroxytryptaminu (5HT; serotoninu) in vitro než sibutramin. Stock, M.J., Int'l J. Obesity, 21 (článek 1) : S 25- S 29 (1997). Nicméně, dále je známo, že sibutramin a jeho metabolity

29.06.01

mají zanedbatelné afinity pro širokou škálu receptorů neurotransmiterů, zahrnujících serotonergní (5-HT₁, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}), adrenergní, dopaminové, muskarinové, histaminové, glamatátové a benzodiazepinové receptory.

Sibutramin má různé nepříznivé účinky. Viz., například, Physician's Desk Reference® 1494-1498(53. vydání, 1999). Skutečnost, spojená se známými užitky a terapeutickými nedostatky sibutraminu, je podporována objevením sloučenin a prostředků, které mohou být užity v léčení nebo prevenci poruch, které zahrnují, ale nejsou limitovány, dysfunkci erektce, afektivní poruchy, přibývání na váze nebo obesitu, poruchy mozkové činnosti, bolest, obsesivně nutkavou poruchu, abusus látek, chronické poruchy, úzkost, poruchy příjmu potravy, migrény a inkontinenci. Jsou žádané zejména sloučeniny a prostředky, které mohou být užity k léčení a prevenci takových poruch a stavů, pokud způsobují méně nepříznivých účinků, spojených se sibutraminem.

3. Podstata vynálezu

Vynález obsahuje způsoby, farmaceutické prostředky a lékové formy k léčení a prevenci poruch, které jsou zlepšené zamezením příjmu monoaminu neurony u savců, včetně lidí. Příklady takovýchto poruch zahrnují, ale nejsou limitovány, dysfunkci erektce, afektivní poruchy, přibývání na váze nebo obesitu, poruchy mozkové činnosti, bolest, obsesivně nutkavou poruchu, abusus látek, chronické poruchy, úzkost, poruchy příjmu potravy, migrény a inkontinenci. Způsoby, podle vynálezu, zahrnují podávání terapeuticky a profylakticky účinného množství racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu pacientovi, při potřebě takového léčení nebo prevence.

29.06.01

Vynález také obsahuje způsob léčení nebo prevence dysfunkce erekce. Tento způsob zahrnuje sdružené podávání terapeuticky nebo profylakticky účinného množství inhibitoru zpětného příjmu dopaminu a antagonisty 5-HT₃ pacientovi při potřebě takového léčení nebo prevence.

Farmaceutické prostředky, podle vynálezu, zahrnují terapeuticky nebo profylakticky účinné množství inhibitoru zpětného příjmu monoaminu neurony. Výhodné inhibitory zpětného příjmu neuronálního monoaminu zahrnují, ale nejsou limitovány, apomorfin, racemické a opticky čisté metabolity sibutraminu a jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty nebo clathráty. Farmaceutické prostředky, podle vynálezu, mohou dále obsahovat další účinné látky, zahrnující, ale nelimitující, antagonisty 5-HT₃.

Vynález obsahuje užití racemických a opticky čistých metabolitů sibutraminu, jako účinných inhibitorů zpětného příjmu dopaminu, serotoninu a norepinefrinu. Racemické a opticky čisté metabolity sibutraminu zahrnují, ale nejsou limitovány, (+)-desmethylsibutramin, (-)-desmethylsibutramin, (±)-desmethylsibutramin, (+)-didesmethylsibutramin, (-)-didesmethylsibutramin, a (±)-didesmethylsibutramin.

Vynález se zabývá způsoby a prostředky, které zamezují zpětnému příjmu neuronálních monoaminů (například dopaminu, serotoninu a norepinefrinu). Vynález tedy poskytuje způsob léčení a prevence poruch, zdokonalený zamezením zpětného příjmu neuronálních monoaminů. Tento způsob zahrnuje podávání terapeuticky nebo profylakticky účinného množství inhibitoru zpětného příjmu neuronálních monoaminů pacientovi, při potřebě takového léčení nebo prevence. Výhodnými inhibitory zpětného příjmu neuronálních monoaminů jsou racemické a opticky čisté

29.08.01

metabolity sibutraminu a jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty a clathráty.

Jak zde užito, výrazem „léčení nebo prevence poruch, zdokonalené zamezením zpětného příjmu monoaminu neurony“ se míní úleva od symptomů stavů, spojených s abnormálními hladinami neuronálních monoaminů. Poruchy, zdokonalené zamezením zpětného příjmu neuronálních monoaminů neurony, zahrnují, ale nejsou limitovány, dysfunkci erektce, afektivní poruchy, přibývání na váze nebo obezitu, poruchy mozkové činnosti, bolest, obsesivně nutkavou poruchu, abusus látek, chronické poruchy, úzkost, poruchy příjmu potravy, migrény a inkontinenci.

První provedení vynálezu obsahuje způsob léčení nebo prevence dysfunkce erektce, které zahrnuje sdružené podávání terapeuticky nebo profylakticky účinného množství inhibitoru zpětného příjmu dopaminu a antagonisty 5-HT₃ pacientovi, při potřebě takového léčení nebo prevence. Výhodné inhibitory zpětného příjmu dopaminu zahrnují, ale nejsou limitovány, apomorfin, sibutramin, racemické a opticky čisté metabolity sibutraminu a jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty nebo clathráty. Zejména výhodnými inhibitory zpětného příjmu dopaminu jsou racemické a opticky čisté metabolity sibutraminu. Výhodnými antagonisty 5-HT₃ jsou antiemetická činidla. Příklady vhodných antagonistů 5-HT₃ zahrnují, ale nejsou limitovány, granisetron (KYTRIL®), metoclopramid (REGLAN®), ondansetron (ZOFRAN®), renzaprid, zacozaprid, tropisetron a jejich opticky čisté stereoisomery, aktivní metabolity a jejich farmaceuticky přijatelné soli solváty nebo clathráty.

Ve výhodném způsobu tohoto provedení je inhibitor zpětného příjmu dopaminu podáván transdermálně nebo mukosně (například nasálně, sublinguálně nebo bukálně). Ve výhodnějším způsobu tohoto provedení, jsou inhibitor zpětného příjmu

29.08.01

dopaminu a antagonistu 5-HT₃ podávány transdermálně nebo mukosně.

Druhé provedení vynálezu obsahuje způsob léčení nebo prevence dysfunkce erektce, který zahrnuje podávání terapeuticky nebo profylakticky účinného množství racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu pacientovi, při potřebě takového léčení nebo prevence. Ve výhodném způsobu tohoto provedení je racemický nebo opticky čistý metabolit sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, solvát nebo clathrát podávána transdermálně nebo mukosně.

Třetí provedení vynálezu obsahuje způsob léčení nebo prevence afektivní poruchy, který zahrnuje podávání terapeuticky nebo profylakticky účinného množství racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu pacientovi, při potřebě takového léčení nebo prevence. Afektivní poruchy zahrnují, ale nejsou limitovány, depresi (například melancholii), poruchu s deficitem pozornosti (zahrnující poruchu s deficitem pozornosti a deficit pozornosti/hyperaktivní porucha, bipolární a manické stavy, poruchu funkce thymu a cyklothymickou poruchu. Jek zde užito, výrazy „ porucha s deficitem pozornosti“(ADD), „porucha s deficitem pozornosti s hyperaktivitou“(ADHD) a „deficit pozornosti/ hyperaktivní porucha“(AD/HD), jsou užity v souladu s jejich akceptovaným významem v oboru. Viz., například, Diagnostic and Sattistical Manual of Mental Disorders, čtvrté vydání, American Psychiatric Association, 1997 (DSM-IVTM) a Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3. vydání, American Psychiatric Association (1981) (DSM-IIITM).

Výhodným způsobem tohoto provedení je způsob léčení nebo prevence poruch s deficitem pozornosti, který zahrnuje podávání

29.08.01

terapeuticky nebo profylakticky účinného množství racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu pacientovi, při potřebě takového léčení nebo prevence. Při léčení nebo prevenci poruch s deficitem pozornosti je racemickým nebo opticky čistým metabolitem sibutraminu opticky čistý metabolit sibutraminu a výhodněji (-)-desmethylsibutramin nebo (-)-didesmethylsibutramin.

Jiným výhodným způsobem tohoto provedení je způsob léčení nebo prevence deprese, který zahrnuje podávání terapeuticky nebo profylakticky účinného množství racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu pacientovi, při potřebě takového léčení nebo prevence. Jak zde užito, výrazem „léčení nebo prevence deprese“ se míní prevence nebo úleva od symptomů deprese, které zahrnují, ale nejsou limitovány, změny nálady, pocity hluboké sklíčenosti, beznaděj, zpomalené myšlení, snížení koncentrace, pesimistickou sklíčenost, neklid a sebeobviňování. Tímto uvedeným způsobem může být ulehčeno nebo předcházeno fyzickým změnám, které zahrnují, ale nejsou limitovány, nespavost, anorexii, sníženou energii a libido, abnormální hormonální denní rytmy.

Čtvrté provedení vynálezu obsahuje způsob léčení nebo prevence přibývání na váze nebo obesity, který zahrnuje podávání terapeuticky nebo profylakticky účinného množství racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu pacientovi, při potřebě takového léčení nebo prevence. Jak zde užito, výrazem „léčení nebo prevence přibývání na váze nebo obesity“ se míní redukce hmotnosti a prevence přibývání na váze, kdy obojí je obvykle způsobeno zbytečným příjmem potravy.

29.08.01

Páté provedení vynálezu obsahuje způsob léčení nebo prevence poruchy mozkové činnosti, který zahrnuje podávání terapeuticky nebo profylakticky účinného množství racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu pacientovi, při potřebě takového léčení nebo prevence. Poruchy mozkové činnosti zahrnují, ale nejsou limitovány, senilní demenci, Alzheimerův typ demence, ztrátu paměti, amnesie/amnestický syndrom, porušení vědomí, kóma, snížení pozornosti, poruchy řeči, Parkinsonovu nemoc, Lennoxův syndrom, autismus, epilepsii, hyperkinetický syndrom a schizofrenii. Poruchy mozkové činnosti mohou být vyvolány faktory, které zahrnují, ale nejsou limitovány, cerebrovaskulární nemoci, jako je mozková ischemie, mozkové krvácení, mozková arteriosklerosa, mozková žilní trombóza a poranění hlavy, a stavy, které mají příznaky vybrané ze skupiny, která sestává z poruch vědomí, senilní demence, kómatu, snížené pozornosti a poruch řeči. Jak zde užito, výrazem „léčení nebo prevence poruchy mozkové činnosti“ se míní úleva nebo prevence od jednoho nebo více symptomů, spojených s poruchami mozkové činnosti.

Šesté provedení vynálezu obsahuje způsob léčení nebo prevence bolesti, včetně chronické bolesti. Tento způsob zahrnuje podávání terapeuticky nebo profylakticky účinného množství racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu pacientovi, při potřebě takového léčení nebo prevence.

Sedmé provedení vynálezu obsahuje způsob léčení nebo prevence obsesivně nutkavé poruchy, který zahrnuje podávání terapeuticky nebo profylakticky účinného množství racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu, nebo jeho

29.06.01

farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu pacientovi, při potřebě takového léčení nebo prevence.

Osmé provedení vynálezu obsahuje způsob léčení nebo prevence abusu látek, který zahrnuje podávání terapeuticky nebo profylakticky účinného množství racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu pacientovi, při potřebě takového léčení nebo prevence. Jak ze užito, výraz „abusus látek“ zahrnuje abususes léků nebo alkoholu a fysickou a/nebo psychickou závislost na lécích nebo alkoholu. Výraz „abusus látek“ dále zahrnuje jeho běžný význam v oboru. Viz., například, DSM-IVTM a DSM-IIITM.

Výhodným způsobem tohoto provedení je způsob léčení nebo prevence abusu heroinu a/nebo kokainu.

Deváté provedení vynálezu obsahuje způsob léčení nebo prevence závislosti na nikotinu, který zahrnuje podávání terapeuticky nebo profylakticky účinného množství racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu pacientovi, při potřebě takového léčení nebo prevence. Závislost na nikotinu zahrnuje závislost na nikotinu ve všech známých formách, jako je kouření cigaret, cigár a/nebo dýmek, a závislost na žvýkání tabáku.

Desáté provedení vynálezu obsahuje způsob vyvolání přerušení kouření, který zahrnuje podávání terapeuticky nebo profylakticky účinného množství racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu pacientovi, který kouří tabák.

Ve výhodném způsobu tohoto provedení jsou racemický nebo opticky čistý metabolit sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, solvát nebo clathrát podávány orálně, mukosně nebo transdermálně. Ve výhodnějším způsobu, jsou racemický nebo opticky čistý metabolit sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, solvát nebo clathrát podávány transdermálně.

Jiným výhodným způsobem tohoto provedení je způsob přerušení kouření, který zahrnuje sdružené podávání terapeuticky nebo profylakticky účinného množství racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu a nikotinu pacientovi, který kouří tabák. Výhodně, nikotin a/nebo racemický nebo opticky čistý metabolit sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, solvát nebo clathrát jsou podávány orálně, mukosně nebo transdermálně. Výhodněji, jsou nikotin a/nebo racemický nebo opticky čistý metabolit sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, solvát nebo clathrát podávány transdermálně.

Jiným způsobem tohoto provedení je způsob léčení nebo prevence přibývání na váze spojeného s přerušением kouření, který zahrnuje podávání terapeuticky nebo profylakticky účinného množství racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu pacientovi, při potřebě takového léčení nebo prevence.

Jedenácté provedení vynálezu obsahuje způsob léčení nebo prevence chronické poruchy vybrané ze skupiny, která sestává z narkolepsie, chronického únavového syndromu, sezónní afektivní poruchy, fibromyalgie, a premenstruálního syndromu (nebo premenstruálních nepříjemných poruch nálady). Tento způsob zahrnuje podávání terapeuticky nebo profylakticky účinného množství racemického nebo opticky čistého metabolitu

29.06.01

sibutraminu, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu pacientovi, při potřebě takového léčení nebo prevence.

Výhodnými způsoby tohoto provedení jsou způsoby léčení nebo prevence premenstruálního syndromu, narkolepsie a chronické únavy.

Dvanácté provedení vynálezu obsahuje způsob léčení nebo prevence úzkosti, který zahrnuje podávání terapeuticky nebo profylakticky účinného množství racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu pacientovi, při potřebě takového léčení nebo prevence.

Třinácté provedení vynálezu obsahuje způsob léčení nebo prevence poruchy příjmu potravy, který zahrnuje podávání terapeuticky nebo profylakticky účinného množství racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu pacientovi, při potřebě takového léčení nebo prevence.

Čtrnácté provedení vynálezu obsahuje způsob léčení nebo prevence migrény nebo migrenosních bolestí hlavy, který zahrnuje podávání terapeuticky nebo profylakticky účinného množství racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu pacientovi, při potřebě takového léčení nebo prevence.

Jak zde užito, výrazy „obsesivně nutková porucha“, „premenstruální syndrom“, „úzkost“, „porucha příjmu potravy“ a „migréna“ jsou užity v souladu s jejich akceptovaným významem v oboru. Viz., například, DSM-IV™ a DSM-III™. Výrazem „způsoby léčení nebo prevence“, pokud je užitý ve spojení s těmito

29.06.01

poruchami, se miní zlepšení, prevence nebo úleva od symptomů a/nebo účinků spojených s těmito poruchami.

Patnácté provedení vynálezu obsahuje způsob léčení nebo prevence inkontinence, který zahrnuje podávání terapeuticky nebo profylakticky účinného množství racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu pacientovi, při potřebě takového léčení nebo prevence. Racemický nebo opticky čistý metabolit sibutraminu může být zejména užit k léčbě inkontinence stolice, stresové močové inkontinence („SUI“), močové inkontinence při námaze, nutkové inkontinence, reflexní inkontinence, pasivní inkontinence a inkontinence z nadbytku moči.

Jak zde užito, výrazem „léčení nebo prevence inkontinence“ se miní, léčení, prevence nebo úleva od symptomů inkontinence, které zahrnují mimovolné vyprázdnění stolice nebo moči, odkapávání nebo únik stolice nebo moči. Tyto symptomy mohou náležet k jednomu nebo více stavům, které zahrnují, ale nejsou limitovány, patologickou změnu ovládání sfinkteru, ztrátu poznávacích funkcí, přílišné rozpětí měchýře, hyperreflexi a/nebo mimovolnou relaxaci urethry, chabost svalů, spojenou s měchýřem nebo neurologické abnormality.

Výhodným způsobem tohoto provedení je způsob léčení nebo prevence stresové inkontinence. V dalším výhodném způsobu tohoto provedení je pacient osoba starší než 50 let nebo dítě mladší než 13 let.

Šestnácté provedení vynálezu obsahuje farmaceutické prostředky a léčivé formy, které obsahují racemický nebo opticky čistý metabolit sibutraminu, nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát nebo clathrát. Tyto farmaceutické prostředky a léčivé formy jsou zejména použitelné ve způsobech

29.05.01

výše popsaných. Lékové formy, podle vynálezu, jsou například vhodné pro orální, mukosní (například nasální, sublinguální, bukalní, rektální a vaginální), parenterální (například intravenosní a intramuskulární), transdermální nebo subkutánní aplikaci.

Výhodné racemické a opticky čisté metabolity sibutraminu zahrnují, ale nejsou limitovány, (+)-desmethylsibutramin, (-)-desmethylsibutramin, (±)-desmethylsibutramin, (+)-didesmethylsibutramin, (-)-didesmethylsibutramin, a (±)-didesmethylsibutramin.

Nejvíce výhodnými jsou opticky čisté metabolity sibutraminu. Jak zde užito, výrazem „opticky čistý“ se míní, že prostředek obsahuje více než kolem 90% žádané hmotnosti izomeru, výhodně více než 95% žádané hmotnosti izomeru a výhodněji více než kolem 99% žádané hmotnosti izomeru, vztaženo k celkové hmotnosti aktivní složky. Například, opticky čistý (+)-desmethylsibutramin je v podstatě prostý (-)-desmethylsibutraminu. Jak zde užito, výrazem „v podstatě prostý“ se míní, že sloučenina obsahuje méně než kolem 10% hmotnostních, výhodně méně než kolem 5% hmotnostních a výhodněji méně než kolem 1% hmotnostního sloučeniny.

Uvažuje se o tom, že farmaceuticky přijatelné soli, solváty a clathráty racemických a opticky čistých metabolitů sibutraminu, budou užity ve způsobech, farmaceutických prostředcích a lékových formách, podle vynálezu. Jak zde užito, výraz „farmaceuticky přijatelná sůl“ se týká soli připravené z farmaceuticky přijatelné netoxické anorganické nebo organické kyseliny. Anorganické kyseliny zahrnují, ale nejsou limitovány, kyselinu chlorovodíkovou, bromovodíkovou, jodovodíkovou, dusičnou, sírovou a fosforečnou. Organické kyseliny zahrnují, ale nejsou limitovány, alifatické, aromatické, karboxylové a sulfonové organické kyseliny, které zahrnují, ale nejsou

29.05.01

limitovány, kyselinu mravenčí, octovou, propionovou, jantarovou, benzoovou, cafrosulfonovou, citrónovou, fumarovou, glukonovou, isethionovou, mléčnou, jablečnou, slizovou, vinnou, paratoluensulfonovou, glykolovou, glukuronovou, maleinovou, pyroslizovou, " glutamovou, benzoovou, anthranilovou, salicylovou, fenylactovou, mandlovou, embonovou, methansulfonovou, ethansulfonovou, pantotenovou, benzesulfonovou, stearovou, sulfanilovou, algovou a galakturonovou. Výhodnými kyselinami jsou zejména kyselina bromovodíková, chlorovodíková, fosforečná a sírová, a nejvíce výhodnou kyselinou je kyselina chlorovodíková.

V každém tomto způsobu, podle vynálezu, může být metabolit sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, solvát nebo clathrát podáván společně s jednou nebo více dalšími farmakologicky aktivními sloučeninami, tj. metabolit sibutraminu a nejméně jedna další farmakologicky aktivní sloučenina jsou podávány jako kombinace, společně, ale odděleně nebo postupně některým vhodným způsobem (například orálně, transdermálně nebo mukosně). Dále, výhodné farmaceutické prostředky a léčivé formy, podle vynálezu, mohou obsahovat farmaceuticky přijatelnou pomocnou látku a/nebo nejméně jednu další farmakologicky aktivní sloučeninu.

Další farmakologicky aktivní sloučeniny, které mohou být užity ve způsobech a prostředcích, podle vynálezu, zahrnují, ale nejsou limitovány účinné látky, které působí na centrální nervový systém („CNS“), jako jsou, ale nejsou limitovány: agonisté a antagonisté 5-HT (například, 5-HT₃ a 5-HT_{1A}); selektivní inhibitory zpětného příjmu serotoninu („SSRIs“); hypnotika a sedativa; účinné látky užívané při léčení psychiatrických poruch, které zahrnují antipsychotika a neuroleptika, léky proti úzkosti, antidepresiva a stabilizátory nálady; prostředky stimulující CNS jako jsou amfetaminy;

29.05.01

agonisté receptorů dopaminu; antimonová činidla, protipanicí činidla; kardiovaskulární činidla (například, betablokátory a inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin), antivirotika; antibiotika; antifungální léky a antineoplastika.

Více specifické účinné látky, které působí na CNS zahrnují, ale nejsou limitovány, SSRI_s, sloučeniny benzodiazepinu, tricyklická antidepresiva, antipsychotika, anti-anxiolytika, β -adrenergní antagonisty, antagonisty receptoru 5-HT_{1A} a antagonisty receptoru 5-HT₃. Ještě více specifické účinné látky, které působí na CNS zahrnují, ale nejsou limitovány, lorazepam, tomoxetin, olanzapin, respiradon, buspiron, hydroxyzin a valium.

Selektivní inhibitory zpětného příjmu serotoninu jsou sloučeniny, které zamezují příjem serotoninu centrálním nervovým systémem a současně mají sníženou nebo limitovanou afinitu k jiným neurologicky aktivním receptorům. Příklady SSRI_s zahrnují, ale nejsou limitovány, citalopram (CELEXA®); fluoxetin (PROZAC®); fluvoxamin (LUVOX®), paroxetin (PAXIL®); setralin (ZOLOFT®); venlafaxin (EFFEROX®); a jejich opticky čisté stereoizomery, aktivní metabolity a jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty a clathráty.

Sloučeniny benzodiazepinu, které mohou být užity ve způsobech a prostředcích, podle vynálezu, zahrnují, ale nejsou limitovány, sloučeniny popsané v Goodman & Gilman, The pharmacological Basis of Therapeutics, 362-373 (9. vydání, McGraw-Hill, 1996). Příklady specifických benzodiazepinů zahrnují, ale nejsou limitovány, alprazolam, brotizolam, chlórdiazepoxid, clobazam, clonazepam, clorazepat, demoxepam, diazepam, estazolam, flumazenil, flurazepam, halazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, triazolam, jejich farmakologicky aktivní metabolity a stereoizomery a jejich farmakologicky

29.08.01

přijatelné soli, solváty a clathráty. Níže jsou uvedeny obchodní názvy některých z těchto sloučenin.

Alprazolam, který je chemickým názvem 8-chloro-1-methyl-6-fenyl-4H-s-triazolo(4,3- α)(1,4)benzodiazepin, se běžně dodává pod obchodním názvem XANAX®. XANAX® je indikován pro ovlivnění úzkostných poruch (stav při diagnose generalizované úzkosti nejpřesněji odpovídající DSM-III™) nebo ke krátkodobé úlevě od symptomů úzkosti. Physician's Desk Reference® 2516-2521 (53. vydání, 1999).

Hydrochlorid chlordiazepoxidu, který je chemickým názvem 7-chloro-2-(methyلامino)-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin 4-oxid hydrochlorid, se běžně dodává pod obchodním názvem LIBRIUM®. LIBRIUM® je indikován k ovlivnění poruch úzkosti nebo ke krátkodobé úlevě od symptomů úzkosti, abstinenčních příznaků akutního alkoholismu a předoperační tísně nebo úzkosti. Physicians Desk Reference® 1369-1370 (53. vydání, 1999).

Clonazepam, který je chemickým názvem 5-(2-chlorofenyl)-1,3-dihydro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, se běžně dodává pod obchodním názvem KLONOPIN®. KLONOPIN® je užíván samotný nebo jako pomocná látka při léčení Lennox-Gaustautova syndromu (varianta petit mal), akinetických a myoklonických záchvatů. KLONOPIN® je také indikován k léčení panických poruch, s agorafobií nebo bez ní, jak je definována v DSM-IV™. Physician's Desk Reference® 2688-2691 (53. vydání, 1999).

Dvojdraselná sůl clorazepátu, která je chemickým názvem draselná sůl 7-chloro-2,2-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-3-kyseliny karboxylové, se běžně dodává pod obchodním názvem TRANXENE®. TRANXENE® je indikován k ovlivnění poruch úzkosti nebo ke krátkodobé úlevě od symptomů úzkosti, jako pomocná terapie k ovlivnění parciálních záchvatů a k symptomatické

29.08.01

úlevě abstinenčních příznaků u akutního alkoholismu, Physicians Desk Reference® 475-476 (53.vydání, 1999).

Diazepam, který je chemickým názvem 7-chloro-1,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, se běžně dodává pod obchodním názvem VALIUM®. VALIUM® je indikován k ovlivnění poruch úzkosti nebo ke krátkodobé úlevě od symptomů úzkosti. Physicians Desk Reference® 2735-2736 (53.vydání, 1999).

Estazolam, který je chemickým názvem 8-chloro-6-fenyl-4H-s-triazolo(4-3- α)(1,4)benzodiazepin, se běžně dodává pod obchodním názvem PROSOM™. PROSOM™ je indikován ke krátkodobému ovlivnění nespavosti, která je charakterizována obtížným usínáním, častým nočním probouzením a/nebo časným raním probouzením. Physician's Desk Reference® 473-475 (53.vydání, 1999).

Flumazenil, který je chemickým názvem ethyl 8-fluoro-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin-3-karboxylát, se běžně dodává pod obchodním názvem ROMAZICON®, ROMAZICON® je indikován ke kompletní nebo částečné reversi sedativních účinků benzodiazepinů v případech, kde je indukována celková anestézie a/nebo prodlužována s benzodiazepiny, kde sedace je vytvořena benzodiazepiny k diagnostickým nebo terapeutickým výkonům. Dále je ROMAZICON® indikován k ovlivnění příliš velké dávky benzodiazepinů. Physicians Desk Reference® 2701-2704 (53.vydání, 1999).

Hydrochlorid flurazepamu, který je chemickým názvem 7-chloro-1-(2-(diethylamino)ethyl)-5-(o-fluorofenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-dihydrochlorid, se běžně dodává pod obchodním názvem DALMANE®. DALMANE® je hypnotické činidlo, užívané k léčení nespavosti, která je charakterizována obtížným usínáním, častým nočním probouzením a/nebo časným ranním probouzením. Physician's Desk Reference® 2520 (52.vydání, 1998).

29.05.01

Lorazepam, který je chemickým názvem 7-chloro-5-(o-chlorofenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, se běžně dodává pod obchodním názvem ATIVAN®. ATIVAN® je indikován k ovlivnění úzkostných poruch nebo ke krátkodobé úlevě od symptomů úzkosti nebo od úzkosti spojené s depresivním syndromem. Physician's Desk Reference® 3267-3272 (53.vydání, 1999).

Hydrochlorid midazolamu, který je chemickým názvem 8-chloro-6-(2-fluorofenyl)-1-methyl-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepin hydrochlorid, se běžně dodává pod obchodním názvem VERSED®. VERSED® je indikován k předoperační sedaci/anxiolýse/amnesii a celkové anestézii. Physician's Desk Reference® 2720-2726 (53. vydání, 1999).

Oxazepam, který je chemickým názvem 7-chloro-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, se běžně dodává pod obchodním názvem SERAX®. SERAX® je indikován k ovlivnění poruch úzkosti nebo ke krátkodobé úlevě od symptomů úzkosti. Physician's Desk Reference® 3383-3384 (53.vydání, 1999).

Quazepam, který je chemickým názvem 7-chloro-5-(o-fluorofenyl)-1,3-dihydro-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-thion, se běžně dodává pod obchodním názvem DORAL®. DORAL® je indikován k léčení nespavosti, charakterizované obtížným usínáním, častým nočním probouzením a/nebo časným ranním probouzením. Physician's Desk Reference® 2958 (52.vydání, 1998).

Temazepam, který je chemickým názvem 7-chloro-1,3-dihydro-3-hydroxy-1-methyl-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, se běžně dodává pod obchodním názvem RESTORIL®. RESTORIL® je indikován ke krátkodobému léčení nespavosti. Physician's Desk Reference® 2075-2078 (53.vydání, 1999).

29.05.01

Triazolam, který je chemickým názvem 8-chloro-6-(o-chlorofenyl)-1-methyl-4H-s-tria-zolo-(4,3- α)(1,4)benzodiazepin, se běžně dodává pod obchodním názvem HALCION®. HALCION® je indikován ke krátkodobé léčbě nespavosti. Physican's Desk Reference® 2490-2493 (53.vydání, 1999).

Klinikům, lékařům nebo psychiatrům bude zřejmé, které z výše uvedených sloučenin mohou být užity v kombinaci s racemickým nebo opticky čistým metabolitem sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelnou solí, solvátům nebo clathrátem k léčení nebo prevenci daných poruch, ačkoliv výhodné kombinace jsou zde popsány.

Poruchy, které mohou být léčeny nebo kterým může být předcházeno užitím racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu v kombinaci s benzodiazepinem, jak zmíněno výše, zahrnují, ale nejsou limitovány afektivní poruchy (například depresi), úzkost, poruchy příjmu potravy a poruchy mozkové činnosti, jak jsou zde popsány.

Vynález dále obsahuje způsoby užití a farmaceutické prostředky, které obsahují racemický nebo opticky čistý metabolit sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát nebo clathrát v kombinaci s antipsychotickým činidlem. Antipsychotická činidla jsou užita původně k ovlivnění pacientů s psychózou nebo jiným závažným psychiatrickým onemocněním, které se vyznačuje neklidem a zhoršením úsudku. Tyto léky mají další vlastnosti, které jsou možná klinicky prospěšné a které zahrnují antiemetické a antihistaminové účinky a dále tyto léky mají schopnost potencovat analgetika, sedativa a celková anestetika. Specifickými antipsychotickými léky jsou tricyklické antipsychotické léky, kterých jsou tři podskupiny: fenothiaziny, thioxantheny a další heterocyklické sloučeniny, které mohou být všechny použity ve způsobech a prostředcích,

29.05.01

podle vynálezu. Viz. , například, Goodman & Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 404 (9. vydání, McGraw-Hill, 1996).

Specifické tricyklické antipsychotické sloučeniny zahrnují, ale nejsou limitovány, chlorpromazin, mesoridazin, thioridazin, acetofenazin, flufenazin, perfenazin, trifluoperazin, chlorprothixen, thiothixen, clozapin, haloperidol, loxapin, molindon, pimozid, risperidon, desipramin, jejich farmakologicky aktivní metabolity a stereoizomery a jejich farmakologicky přijatelné soli, solváty nebo clathráty. Obchodní názvy některých sloučenin jsou zde uvedeny.

Chlorpromazin, který je chemickým názvem 10-(3-dimethylaminopropyl)-2-chlorfenothiazin, se běžně dodává pod obchodním názvem THORAZINE®. THORAZINE® je indikován, mimo jiné, k ovlivnění projevů psychotických poruch. Physician's Desk Reference® 3101-3104 (53. vydání, 1999).

Besylát mesoridazinu, který je chemickým názvem 10-(2(1-methyl-2-piperidyl)ethyl)-2-methyl-sylfinyl)-fenothiazin, se běžně dodává pod obchodním názvem SERENTIL®. SERENTIL® je indikován k léčení schizofrenie, behaviorálních problémů mentální nedostatečnosti a chronického mozkového syndromu, alkoholismu a psychoneurotických projevů. Physician's Desk Reference® 764-766 (53. vydání, 1999).

Perfenazin, který je chemickým názvem 4-(3-(2-chlorfenothiazin-10-yl)propyl)-1-piperazinethanol, se běžně dodává pod obchodním názvem TRILAFON®. TRILAFON® je indikován k užití při ovlivnění projevů psychotických poruch a k ovlivnění neúprosne nevolnosti nebo zvracení u dospělých. Physician's Desk Reference® 2886-2888 (53. vydání, 1999).

Triluoperazin, který je chemickým názvem 10-(3-(4-methyl-1-piperaziny)-propyl)-2-(trifluoromethyl)-10H-fenothiazin, se běžně dodává pod obchodním názvem STELAZINE®. STELAZINE® je indikován k ovlivnění projevů psychotických poruch a ke krátkodobé léčbě generalizované nepsychotické úzkosti. Physician's Desk Reference® 3092-3094 (53. vydání, 1999).

Tiothixen, který je chemickým názvem N,N-dimethyl-9-(3-(4-methyl-1-piperaziny)-propyliden)thioxanthen-2-sulfonamid, se běžně dodává pod obchodním názvem NAVANE®. NAVANE® je indikován k ovlivnění projevů psychotických poruch. Physician's Desk Reference® 2396-2399 (53. vydání, 1999).

Clozapin, který je chemickým názvem 8-chloro-11-(4-methyl-1-piperaziny)-5H-dibenzo(b,e)(1,4)diazepin, se běžně dodává pod obchodním názvem CLOZARIL®. CLOZARIL® je indikován k ovlivnění pacientů s těžkým onemocněním schizofrenií, kteří adekvátně neodpovídají na standardní antipsychotickou terapii. Physician's Desk Reference® 2004-2009 (53. vydání, 1999).

Haloperidol, který je chemickým názvem 4-(4-(p-chlorofenyl)-4-hydroxy-piperidonol-4'-fluorobutyrofenon, se běžně dodává pod obchodním názvem HALDOL®. HALDOL® je indikován k užití pro ovlivnění pacientů vyžadujících prolongovanou parenterální antipsychotickou terapii (například u pacientů s chronickou schizofrenií). Physician's Desk Reference® 2190-2192 (53. vydání, 1999).

Loxapin, který je chemickým názvem 2-chloro-11-(4-methyl-1-piperaziny)dibenz(b,f)(1-4)oxaxepin, se běžně dodává pod obchodním názvem LOXITANE®. LOXITANE® je indikován k ovlivnění projevů psychotických poruch. Physician's Desk Reference® 3224-3225 (53. vydání, 1999).

Molindon, který je chemickým názvem 3-ethyl-6,7-dihydro-2-methyl-5-(morfolinomethyl)indol-4(5H)-on hydrochlorid, se běžně dodává pod obchodním názvem MOBAN®. MOBAN® je indikován k ovlivnění projevů psychotických poruch. Physician's Desk Reference® 978-979 (53.vydání, 1999).

Pimozid, který je chemickým názvem 1-(1-(4,4-bis(4-fluorofenyl)butyl)4-piperidiny)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, se běžně dodává pod obchodním názvem ORAP®. ORAP® je indikován k potlačení motorických a fonetických tiků u pacientů s Tourettovým onemocněním, kteří uspokojivě neodpovídají na standardní terapii. Physician's Desk Reference® 1054-1056 (53.vydání, 1999).

Risperidon, který je chemickým názvem 3-(2-(4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny)ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-on, se běžně dodává pod obchodním názvem RISPERIDAL®. RISPERIDAL® je indikován k ovlivnění projevů psychotických poruch. Physician's Desk Reference® 1432-1436 (53.vydání, 1999).

Hydrochlorid desipraminu, který je chemickým názvem 5H-Dibenz(bf)azepin-5-propanamin-10,11-dihydro-N-methyl-monohydrochlorid, se běžně dodává pod obchodním názvem NORPRAMIN®. NORPRAMIN® je indikován k léčení deprese. Physician's Desk Reference® 1332-1334 (53.vydání, 1999).

Poruchy, které mohou být léčeny nebo kterým může být předcházeno užitím racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu v kombinaci s antipsychotickou sloučeninou, zahrnují, ale nejsou limitovány, afektivní poruchy (například depresi), úzkost, poruchy příjmu potravy a poruchy mozkové činnosti (například schizofrenii), jak jsou zde popsány.

Vynález dále obsahuje způsoby užití a farmaceutické prostředky, které obsahují racemický nebo opticky čistý metabolit sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát nebo clathrát v kombinaci s antagonistou receptoru 5-HT_{1A} a/nebo antagonistu β -adrenergního receptoru. Příklady antagonistů receptoru 5-HT_{1A} a antagonistů β -adrenergních receptorů, které mohou být užity ve způsobech a prostředcích, podle vynálezu, zahrnují, ale nejsou limitovány: alprenolol; WAY 100135; spiperon; pindolol; (S)-UH-301; penbutolol; propranolol; tetratolol; sloučeninu vzorce I, jak popsáno v U.S. Patentu č. 5,552,429; jejich farmakologicky aktivní metabolity a stereoizomery a jejich farmakologicky přijatelné sole, solváty nebo clathráty.

Alprenolol, který je chemickým názvem 1-(1-methylethyl)amino-3-(2-(2-propenyl)fenoxy)-2-propanol, je popsán v U.S. Patentu č. 3,466,325.

WAY 100135, který je chemickým názvem N-(t-butyl)-3-(4-(2-methoxyfenyl)-piperazin-1-yl)-2-fenylpropanamid, je popsán v U.S. Patentu 4,988,814. Viz. také Cliffe a spol., J. Med. Chem., 36:1509-1510 (1993).

Spiperon, který je chemickým názvem 8-(4-(4-fluorofenyl)-4-oxobutyl)-1-fenyl-1,3,8-triazospiro(4,5)dekan-4-on, je popsán v U.S. Patentu č. 3,155,669 a 3,155,670. Viz. také Middlmiss a spol., Neurosci. And Biobehav. Rev., Rev., 16:75-82 (1992).

Pindolol, který je chemickým názvem 4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-indol, je popsán v U.S. Patentu č. 3,471,515. Viz. také, Drehsfield a spol., Neurochem. Res., 21(5):557-562(1996).

(S)-UH-301, který je chemickým názvem (S)-5-fluoro-8-hydroxy-2-dipropylamino-tetralin), je velmi dobře známý

farmakologům a farmaceutům. Viz., například, Hillyer a spol., J. Med. Chem., 33: 1541-44 (1990) a Moreau a spol., Brain Res. Bull., 29:901-04 (1992).

Penbutolol, který je chemickým názvem (1-(t-butylamino)-2-hydroxy-3-(2-cyklopentyl-fenoxy)propan), se běžně dodává pod obchodním názvem LEVATOL®. LEVATOL® je indikován k léčení mírné a středně těžké arteriální hypertenze. Physician's Desk Reference® 2908-2910 (53.vydání, 1999).

Hydrochlorid propranololu, který je chemickým názvem 1-isopropylamino-3-(1-naftalenyloxy)-2-propanol hydrochlorid, se běžně dodává pod obchodním názvem INDERAL®. INDERAL® je indikován k ovlivnění hypertenze. Physician's Desk Reference® 3307-3309 (53.vydání, 1999).

Tetratolol, chemickým názvem 8-(3-t-butylamino-2-hydroxypropyloxy)-thiochroman, je popsán v U.S.Patentu č. 3,960,891.

Poruchy, které mohou být léčeny nebo kterým může být předcházeno užitím racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu v kombinaci s antagonistou receptoru 5-HT_{1A} zahrnují, ale nejsou limitovány, depresi, obsesivně nutkavé poruchy, poruchy příjmu potravy, hypertenzi, migrénu, esenciální třes, hypertrofickou subaortickou stenózu a feochromocytom. Specifická porucha, která může být léčena nebo které se může předcházet je posttraumatická deprese.

Poruchy, které mohou být léčeny nebo kterým se může předcházet užitím racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu v kombinaci s antagonistou β -adrenergního receptoru, zahrnují, ale nejsou limitovány, depresi po

29.08.01

infarktu myokardu. Specifiční antagonisté β -adrenergních receptorů zahrnují, ale nejsou limitovány, S(-)-pindolol, penbutolol a propranolol.

Vynález dále obsahuje způsoby užití a farmaceutické prostředky, které obsahují racemický nebo opticky čistý metabolit sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát nebo clathrát v kombinaci s nebenzodiazepinovými nebo netricyklickými činidly. Příklady těchto dalších farmakologicky aktivních sloučenin zahrnují, ale nejsou limitovány: olanzapin, buspiron, hydroxyzin, tomoxetin, jejich farmakologicky aktivní metabolity a stereoizomery a jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty nebo clathráty.

Olanzapin, který je chemickým názvem 2-methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno(2,3-b)(1,5)benzodiazepin, se běžně dodává pod obchodním názvem ZYPREXA®. ZYPREXA® je indikován k ovlivnění projevů psychotických poruch. Physician's Desk Reference® 1641-1645 (53.vydání, 1999).

Hydrochlorid buspironu, který je chemickým názvem 8-(4-(4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl)butyl)-8-azaspiro-(4,5)dekan-7,9-dion monohydrochlorid, se běžně dodává pod obchodním názvem BUSPAR®. BUSPAR® je indikován k ovlivnění úzkostných poruch nebo ke krátkodobé úlevě od symptomů úzkosti. Physician's Desk Reference® 823-825 (53.vydání, 1999).

Hydrochlorid hydroxyzinu, která je chemickým názvem 1-(p-chlorobenzhydryl)-4(2-(2-hydroxyethoxy)-ethyl)piperazin dihydrochlorid, se běžně dodává pod obchodním názvem ATARAX®. ATARAX® je indikován k symptomatickému ovlivnění úzkosti a tense, spojené s psychoneurosou a dále je indikován jako pomocná látka u organických chorobných stavů, které se projevují úzkostí. Physician's Desk Reference® 2367-2368 (53.vydání, 1999).

29.08.01

Poruchy, které mohou být léčeny nebo kterým může být předcházeno užitím racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu v kombinaci se sloučeninou, která je vybrána ze skupiny sestávající z lorazepamu, tomoxetinu, olanzapinu, respiradonu, buspironu, hydroxyzinu, valia, jejich farmakologicky aktivních metabolitů a stereoisomerů a jejich farmaceuticky přijatelných soli, solvátů nebo clathrátů zahrnují, ale nejsou limitovány, úzkost, depresi, hypertenzi a poruchy s deficitem pozornosti.

I když všechny kombinace racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu s jednou nebo více výše popsányi farmakologicky aktivními sloučeninami mohou být užitečné a hodnotné, určité kombinace jsou zvláště výhodné. Příklady výhodných kombinací zahrnují takové kombinace, kde je racemický nebo opticky čistý metabolit sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, solvát nebo clathrát kombinována s následujícími sloučeninami:

alprazolam;	quazepam;	alprenolol;
brotizolam;	temazepam;	WAY 100135;
chlordiazepoxid;	triazolam;	spiperon;
clobazam;	chlorpromazin;	S(-)-pindolol;
clonazepam;	mesoridazin;	R(+)-pindolol;
clorazepat;	thioridazin;	racemický pindolol;
demoxepam;	acetofenazin;	(S)-UH-301;
diazepam;	flufenazin;	penbutolol;

29.08.01

estazolam;	perfenazin;	propranolol;
flumazenil;	trifluoperazin;	tertatolol;
flurazepam;	chlorprothixen;	desipramin;
halazepam;	thiothixen;	clonidin;
lorazepam;	clozapin;	olanzapin;
midazolam;	haloperidol;	methylnfenidat;
nitrazepam;	loxapin;	buspiron;
nordazepam;	molindon;	hydroxyzin;
oxazepam;	pimozid;	tomoxetin;
prazepam a	risperidon.	

3.1 Synthesa metabolitů sibutraminu

Racemický sibutramin, demethylsibutramin a didesmethylsibutramin mohou být připraveny způsoby, které jsou dobře známé odborníkům. Viz., například, U.S. Patent č. 4,806,570; J. Med. Chem., 2540 (1993) (tosylace a náhrada azidu); Butler, D., J. Org. Chem., 36:1308 (1971) (cykloalkylace v DMSO); Tetrahedron Lett., 155-58 (1980) (Grignardova adice na nitril v benzenu); Tetrahedron Lett., 857 (1997) (OH k azidu); a Jeffery, J.E. a spol., J. Chem. Soc. Perkin. Trans 1, 2583 (1996). Výhodný způsob přípravy racemického sibutraminu je popsán níže v příkladu 1.

Racemický sibutramin, desmethylsibutramin a didesmethylsibutramin mohou být připraveny ze sebe navzájem, stejně jako opticky čisté formy sloučenin. Výhodné způsoby přípravy sloučenin ze sebe navzájem jsou popsány níže v příkladu 2,3 a 8. Opticky čisté enantiomery sibutraminu a

29.05.01

jeho metabolity mohou být připraveny užitím způsobů, které jsou dobře známé v oboru. Výhodným způsobem je dělení diastereoisomerních solí, tvořených opticky aktivními dělicími činidly, frakční krystalizací. Viz., například, „Enantiomers, Racemates and Resolutions,” J. Jacques, A. Collet a S.H. Wilen, (Wiley-Interscience, New York, 1981); S.H. Wilen, A. Collet a J. Jacques, Tetrahedron, 2725 (1977); E.L. Eliel Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); a S.H. Wilen Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions 268 (E.L. Eliel vydavatel, Univ. Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

Jelikož sibutramin, desmethysibutramin a didesmethylsibutramin jsou základní aminy, jsou diastereoisomerní soli těchto sloučenin, které jsou vhodné k separaci frakční krystalizací, snadno tvořeny přidáním opticky čistých chirálních kyselin jako dělicích činidel. Vhodná dělicí činidla zahrnují, ale nejsou limitována, opticky čistou kyselinu vinnou, kyselinu kafrosulfonovou, kyselinu mandlovou a jejich deriváty. Opticky čisté izomery sibutraminu, desmethysibutraminu a didesmethylsibutraminu mohou být izolovány buď z krystalizovaných diastereoizomerů nebo z matečného louhu, v závislosti na vlastnostech rozpustnosti použité kyseliny jako dělicího činidla a použitého enantiomeru kyseliny. Identita a optická čistota příslušného sibutraminu nebo izomeru metabolitu sibutraminu, takto izolovaných, může být stanovena polarimetrií nebo jinými analytickými metodami.

Racemické a opticky čisté metabolity sibutraminu jsou výhodně syntetizovány přímo způsoby, které jsou popsány Jeffery, J. E. a spol., J. Chem. Soc. Perkin. Trans 1, 2583 (1996). Výhodný způsob přímé syntézy racemického desmethysibutraminu zahrnuje redukci cyklobutankarbonitrilu (CCBC) za vytvoření aldehydového meziprojektu, který následně

reaguje s aminem, jako je, ale není limitován methylamin. Tento způsob je aplikován níže v příkladu 4.

Jiný výhodný způsob přímé syntesy racemického desmethylsibutraminu zahrnuje reakci CCBC se sloučeninou vzorce $i\text{-BuMX}$, kde X je Br nebo I a M je vybráno ze skupiny sestávající z Li, Mg, Zn, Cr a Mn. Výhodně je sloučenina ze vzorce $i\text{-BuMgBr}$. Reakce dává vznik produktu, který je postupně redukován, přeměněn na meziprodukt, který obsahuje aldehydovou vazbu na atom dusíku. Tento meziprodukt je nakonec přeměněn na desmethylsibutramin v postupu, který zahrnuje přidání Lewisovy kyseliny. Výhodné Lewisovy kyseliny jsou vybrány ze skupiny, která sestává z $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, $\text{BF}_3\cdot\text{THF}$, $\text{La}(\text{O-}i\text{-Pr})_3$, $\text{Zr}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$, $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_2\text{Cl}_2$, SnCl_4 a $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$. Nejvýhodnější Lewisovou kyselinou je $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$. Tento způsob je aplikován níže v příkladu 5.

Enantiomery desmethylsibutraminu mohou být rozděleny tvorbou chirálních solí, popsaných výše. Výhodné chirální kyseliny užité k tvorbě chirálních solí zahrnují, ale nejsou limitovány, kyselinu vinnou a kyselinu mandlovou. Pokud je použita kyselina vinná, výhodný systémem rozpouštědel zahrnuje, ale není limitován, ethanol/voda a isopropylalkohol/voda. Pokud je použita kyselina mandlová, výhodný systém rozpouštědel je ethylacetát/hexan. Dělení desmethylsibutraminu ke znázorněno níže v příkladu 6 a 7.

Výhodný způsob přímé syntesy racemického didesmethylsibutraminu obsahuje reakci CCBC se sloučeninou vzorce $i\text{-BuMX}$, kde X je Br nebo I a M je vybráno ze skupiny, která sestává z Li, Mg, Zn, Cr a Mn. Výhodně je sloučenina ze vzorce $i\text{-BuMgBr}$. Produkt této reakce je poté redukován za vhodných reakčních podmínek. Aplikace tohoto způsobu je znázorněna níže v příkladu 9.

Enantiomery didesmethylsibutraminu mohou být rozděleny tvorbou chirálních kyselin, jak popsáno výše. Výhodné chirální kyseliny užité k tvorbě chirálních solí zahrnují, ale nejsou limitovány, kyselinu vinnou. Výhodné systémy rozpouštědel zahrnují, ale nejsou limitovány acetonitril/voda/methanol a acetonitril/methanol. Dělení didesmethylsibutraminu je znázorněno níže v příkladu 11 a 12.

3.2 Farmaceutické prostředky a způsoby užití

Velikost profylaktické nebo terapeutické dávky aktivní složky u akutního nebo chronického ovlivnění poruchy nebo stavu, bude různá podle závažnost léčeného stavu nebo poruchy a podle způsobu podání. Dávka a popřípadě dávkovací frekvence, bude také různá podle věku, tělesné hmotnosti, reakce a anamnesy pacienta. Se zřetelem k těmto faktorům, mohou být snadno vybrány odborníky, vhodné dávkovací režimy.

Vhodné denní dávky k léčení nebo prevence poruch zde popsaných, mohou být snadno určeny odborníky. Doporučené dávky racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu jsou od kolem 0.1mg až kolem 60 mg denně, podávané jako jediná dávka jednou denně ráno nebo jako rozdělené dávky během dne. Výhodně je denní dávka od kolem 2 mg až kolem 30 mg denně, výhodněji od kolem 5 mg až kolem 15 mg denně.

Vhodné denní dávkovací rozmezí dalších farmakologicky aktivních sloučenin, které mohou být společně podávány s racemickým nebo opticky čistým metabolitem sibutraminu, mohou být snadno určeny odborníky. Následující dávky jsou popsány v literatuře a doporučeny v Physician's Desk Reference® (53.vydání, 1999).

Například, vhodné denní dávkovací rozmezí antagonistů 5-HT₃ může být snadno určeno odborníky a bude různé v závislosti

29.05.01

na faktorech výše popsaných a na použitých antagonistech 5-HT₃. Obecně, celková denní dávka antagonistů 5-HT₃ k léčení nebo prevenci poruch zde popsaných je od kolem 0.5 mg až kolem 500 mg, výhodně od kolem 1 mg až kolem 350 mg a výhodněji od kolem 2 mg až kolem 250 mg denně.

Terapeutické nebo profylaktické podávání aktivní složky, podle vynálezu, je výhodně zahájeno nižší dávkou, například od kolem 2 mg až kolem 8 mg metabolitu sibutraminu a popřípadě od kolem 15 mg až kolem 60 mg antagonisty 5-HT₃. Pokud je to nezbytné, jsou dále doporučené denní dávky zvyšovány, buď jako jediná dávky nebo rozdělené dávky, v závislosti na celkové reakci pacienta. Dále je doporučeno, aby pacienti starší 65 let, přijímali dávky sibutraminu v rozmezí od kolem 5 mg až kolem 30 mg denně, v závislosti na celkové reakci. Může být nezbytné použití dávek vně těchto rozmezí, které budou snadno určeny odborníky ve farmacii.

Množství dávek a jejich frekvence, výše poskytnuté, jsou zahrnuty ve výrazech „terapeuticky účinná“, „profylakticky účinná“ a „terapeuticky nebo profylakticky účinná“, jak zde užito. Pokud jsou tyto výrazy užity ve spojení s množstvím racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu, pak dále obsahují množství racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu, který navozuje malé nebo méně závažné nepříznivé účinky, než které jsou spojené s podáváním racemického sibutraminu. Nepříznivé účinky, spojené s racemickým sibutraminem, zahrnují, ale nejsou limitovány, významné zrychlení srdeční frekvence vleže a ve stoje, včetně tachykardie, zvýšený krevní tlak (hypertenzi), zvýšenou psychomotorickou aktivitu, sucho v ústech, zubní kazivost, zácpu, snížené pocení, neostře a rozmazané vidění, napětí, mydriasu, návaly, tvorbu žlučových kamenů, renální/hepatickou dysfunkci, teploty, arthritidu, neklid, křeče v končetinách,

hypertonii, abnormální myšlení, bronchitidu, dušnost, svědění, amblyopii, poruchu menstruace, akchymosu/krvácivé poruchy, intersticiální nefritis a nervositu. Viz., například, Physician's Desk Reference® 1494-1498 (53.vydání, 1999).

Sdružené podávání dvou nebo více aktivních složek, v souladu se způsoby podle vynálezu, může být společné, postupné nebo oběma způsoby. Například inhibitor zpětného příjmu dopaminu a antagonist 5-HT₃, mohou být podávány jako kombinace společně nebo odděleně, nebo postupně.

Pro poskytnutí pacientovi mohou být použity některé vhodné způsoby podávání terapeuticky nebo profylakticky účinné dávky aktivní složky. Například, mohou být použity způsoby orální, mukosní (například nasální, sublinguální, bukalní, rektální, vaginální), parenterální (například, intravenosní, intramuskulární), transdermální a subkutánní. Jak zmíněno výše, podávání aktivní složky k léčení nebo prevenci dysfunkce erekce je výhodně mukosní nebo transdermální. Vhodné lékové formy pro tyto způsoby zahrnují, ale nejsou limitovány, transdermální náplasti, oční roztoky, spreje a aerosoly. Transdermální prostředky mohou být také ve formě krémů, koupelí a/nebo emulsí, které mohou být obsaženy ve vhodném adhesivu pro aplikaci na kůži nebo mohou být obsaženy v transdermální náplasti typu matrice nebo zásobníku, které jsou pro tento účel běžné v oboru.

Výhodnými transdermálními lékovými formami je náplast „typu zásobníku“ nebo „typu matrice“, která je aplikována na kůži a zůstává přiložena určité časové období k proniknutí požadovaného množství aktivní složky. Například, pokud je aktivní složkou metabolit sibutraminu, zůstává výhodná náplast přiložena po dobu 24 hodin a poskytuje celkovou denní dávku od kolem 0.1 mg až kolem 60 mg denně. Výhodně je denní dávky od kolem 2 mg až kolem 30 mg denně, výhodněji od kolem 5 mg až

kolem 15 mg denně. Pokud je nezbytné poskytnout konstantní podávání aktivní složky pacientovi, může být náplast nahrazena novou náplastí.

Další lékové formy, podle vynálezu, zahrnují, ale nejsou limitovány, tablety, malé kapsle, pastilky, tablety určené k rozpuštění pod jazykem, disperse, suspenze, čípky, masti, kašovitě obklady (placky), pasty, prášky, obvazy, krémy, sádrové obvazy, roztoky, kapsle, měkké želatinové elastické kapsle a náplasti.

V jednom provedení, farmaceutické prostředky a lékové formy, podle vynálezu, obsahují inhibitor zpětného příjmu dopaminu, jako je racemický a opticky čistý metabolit sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, solvát nebo clathrát a popřípadě další farmakologicky aktivní sloučeninu, jako je antagonist 5-HT₃. Výhodné racemické nebo opticky čisté metabolity sibutraminu jsou (+)-desmethylsibutramin, (-)-desmethylsibutramin, (±)-desmethylsibutramin, (+)-didesmethylsibutramin, (-)-didesmethylsibutramin, a (±)-didesmethylsibutramin. Farmaceutické prostředky a lékové formy mohou obsahovat farmaceuticky přijatelný nosič a popřípadě další léčebné složky známé odborníkům.

V praktickém užití, může být aktivní složka sloučena v homogenní směs s farmaceutickým nosičem podle běžných farmaceutických mísících postupů. Nosič může vytvářet širokou škálu forem, závisející na formě přípravku požadované pro podávání. V přípravě prostředků orálních lékových forem, mohou být některé z užitých farmaceutických látek obsaženy jako nosiče, jako je, například, voda, glykoly, oleje, alkoholy, aromatická činidla, ochranné látky, barvicí činidla a podobně v případě orálních kapalných přípravků (jako jsou suspenze, roztoky a elixíry) nebo aerosoly; nebo v případě nosičů jako jsou škroby, cukry, mikrokrystalická celulóza, ředidla,

granulační činidla, lubrikanty, pojiva a desintegrační činidla, která mohou být užita v případě orálních pevných přípravků, výhodně bez použití laktosy. Například, vhodné nosiče zahrnují, prášky, kapsle a tablety, s pevnými orálními přípravky jsou preferovány nad kapalnými přípravky.

Tablety a kapsle, pro svoje snadné podávání, představují nejvhodnější orální lékovou formu, ve které jsou obsaženy pevné farmaceutické nosiče. Pokud je to žádáno, mohou být tablety povlečeny standardními vodnými nebo nevodnými postupy.

V dalších běžných lékových formách, které jsou popsány výše, může být aktivní složka podávána také prostředky s řízeným uvolňováním nebo přírodními prostředky, které jsou dobře známy odborníkům a jsou popsány v U.S. Patentu č.: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556 a 5,733,566. Tyto lékové formy mohou být užity k poskytnutí pomalého nebo řízeného uvolňování jedné nebo více aktivních složek, užitím, například, hydroxypropylmethylcelulosy, dalších polymerních matric, gelů, permeabilních membrán, osmotických systémů, mnohvrstevných obalů, mikročástic, liposomů nebo mikrosfér nebo jejich kombinací k poskytnutí požadovaného profilu uvolňování v různých poměrech. Vhodné prostředky s řízeným uvolňováním, známé odborníkům, zahrnují zde popsané, mohou být snadno vybrány pro užití s farmaceutickými prostředky, podle vynálezu. Vynález tedy obsahuje jednotlivé lékové formy vhodné pro orální podávání jako jsou, ale nejsou limitovány, tablety, kapsle, želatinové kapsle a malé kapsle, které jsou přizpůsobeny pro řízené uvolňování.

Všechny farmaceutické prostředky s řízeným uvolňováním mají za hlavní cíl zlepšení léčebné terapie nad tou, která byla dosažena jejich neřízenými protějšky. Ideálně, užití optimálně

29.08.01

požadovaného prostředku s řízeným uvolňováním v medicíně, je charakterizováno minimem obsažené účinné látky k léčení nebo ovlivnění stavu v minimálním čase. Výhody prostředků s řízeným uvolňováním zahrnují: 1) prodlouženou účinnost účinné látky; 2) redukovanou frekvenci dávek; 3) zvýšení pacientovi spolupráce. Dále mohou být prostředky s prodlouženým uvolňováním užity k ovlivnění doby na začátku činnosti nebo jiných vlastností, jako jsou krevní hladiny účinné látky, a tedy mohou ovlivnit výskyt nežádoucích účinků.

Většina farmaceutických prostředků s řízeným uvolňováním je určena k počátečnímu uvolnění množství účinné látky, které rychle vytvoří požadovaný terapeutický účinek a postupné a plynulé uvolňování dalších množství účinné látky slouží k udržení hladiny terapeutického účinku po prodloužené časové období. Za účelem udržení konstantní hladiny účinné látky v těle, musí být účinná látka uvolňována z lékové formy rychlostí, která nahrazuje množství metabolizované účinné látky a množství účinné látky vyloučené z těla. Řízené uvolňování aktivní složky může být stimulováno různými podněty, které zahrnují, ale nejsou limitovány, pH, teplotu, enzymy, vodu nebo další fyziologické podmínky nebo sloučeniny.

Farmaceutické prostředky, podle vynálezu, vhodné pro orální podávání, mohou být přítomny jako oddělené lékové formy, jako jsou kapsle, oplatky nebo tablety nebo aerosolové spreje. Všechny obsahují předem stanovené množství aktivní složky v prášku nebo v granulích, roztoku nebo suspenzi ve vodné nebo nevodné kapalině, emulsi oleje ve vodě nebo kapalně emulsi vody v oleji. Takové lékové formy mohou být připraveny některým z farmaceutických způsobů, ale všechny způsoby zahrnují krok přivádění aktivní složky k nosiči, který tvoří jednu nebo více potřebných složek. Obecně, jsou prostředky připraveny rovnoměrným a dokonalým promícháním aktivní složky s kapalným

29.05.01

nosičem nebo nakonec rozdělenými pevnými nosiči nebo obojím způsobem a poté, pokud je to nezbytné, upraví se produkt do požadované formy.

Například, tableta může být připravena lisováním nebo odléváním, popřípadě s jednou nebo více přídavnými složkami. Lisované tablety mohou být připraveny lisováním aktivní složky ve volně sypné formě, jako je prášek nebo granula, ve vhodném zařízení, popřípadě mohou být aktivní složky míchány s pomocnou látkou jako jsou, ale nejsou limitovány, pojivo, lubrikant, inertní ředidlo a/nebo povrchově aktivní nebo dispersní činidlo. Odlévané tablety mohou být připraveny odléváním směsi práškové zvlhčené sloučeniny s inertním kapalným ředidlem ve vhodném zařízení.

Vynález dále obsahuje laktosy prosté farmaceutické prostředky a lékové formy. Laktosa je užita jako pomocná látka v prostředcích se sibutraminem. Viz., například, Physician's Desk Reference® 1494 (53.vydání, 1999). Na rozdíl od původní účinné látky, jsou nicméně desmethylsibutramin a didesmethylsibutramin sekundární a primární aminy a mohou se tak po čase potenciálně rozkládat, pokud jsou vystaveny laktose. Tudíž, prostředky, podle vynálezu, které obsahují metabolity sibutraminu, výhodně obsahují malé množství laktosy, pokud jí vůbec obsahují, nebo monosacharidů nebo disacharidů. Jak zde užito, výrazem „prosté laktosy“, se míní, že množství přítomné laktosy, pokud vůbec nějaké, je nedostatečné k podstatnému zvýšení rychlosti degradace aktivní složky.

Prostředky prosté laktosy, podle vynálezu, mohou obsahovat pomocné složky, které jsou dobře známé odborníkům a jsou popsány v USP(XXI)/NF(XVI). Obecně, prostředky prosté laktosy obsahují aktivní složku, pojivo/plnivo a lubrikant ve farmaceuticky slučitelném a farmaceuticky přijatelném množství. Výhodné lékové formy laktosy prosté obsahují aktivní složku,

mikrokrystalickou celulosu, předem želatinovaný škrob a stearan hořečnatý.

Vynález dále obsahuje bezvodé farmaceutické prostředky a lékové formy, které obsahují aktivní složky, jelikož voda může usnadňovat degradaci některých sloučenin. Například, přidání vody (například kolem 5%) je široce akceptováno ve farmacii a znamená simulaci skladování s dlouhou dobou za účelem určení vlastností jako je skladovatelnost nebo stabilita prostředků po čase. Viz. , například, Jens T., Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2.vydání, Marcel Dekker, NY, NY, 1995, str. 379-80. Voda a zahřátí urychlují rozklad. Tedy účinek vody na prostředky může mít veliký význam, jelikož zvlhčení a/nebo vlhkost jsou běžné v průběhu výroby, manipulace, balení, skladování, přepravy a užití prostředků.

Bezvodé farmaceutické prostředky a lékové formy, podle vynálezu, mohou být připraveny užitím bezvodých složek nebo složek s obsahem malého zvlhčení a za podmínek malého zvlhčení nebo malé vlhkosti. Jestliže je očekáván podstatný kontakt se zvlhčením nebo vlhkostí během výroby, balení a/nebo skladování, jsou farmaceutické prostředky a lékové formy racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu, které obsahují laktosu, výhodně bezvodé.

Bezvodý farmaceutický prostředek může být připraven a skladován tak, že jeho bezvodá povaha je zachována. Tudiž, bezvodé prostředky jsou výhodně balené užitím materiálů známých k zabránění vystavení vodě, takových, které mohou být uloženy do vhodného balení. Příklady vhodného balení zahrnují, ale nejsou limitovány, hermeticky uzavřené folie, umělé hmoty nebo podobně, přepravní nádoby na léky, blistry apod..

V tomto pohledu vynález obsahuje způsob přípravy pevného farmaceutického prostředku, obsahujícího aktivní složku. Tento

29.08.01

způsob zahrnuje míchání aktivní složky a pomocné látky (například laktosy), za bezvodých podmínek nebo podmínek s malým zvlhčením/vlhkostí, kde aktivní složky jsou v podstatě prosté vody. Způsob může dále zahrnovat balení bezvodého nebo nehygroskopické pevného prostředku za podmínek malého zvlhčení. Užitím těchto podmínek, je sníženo riziko kontaktu s vodou a může být předcházeno rozkladu aktivní složky nebo může být podstatně snížen rozklad aktivní složky.

Pojiva vhodná pro užití ve farmaceutických prostředcích a lékových formách zahrnují, ale nejsou limitována, kukuřičný škrob, bramborový škrob nebo jiné škroby,, želatinu, přírodní a syntetické gumy, jako je arabská guma, alginát sodný, kyselinu algovou a jiné algináty, práškový tragant, guarovou gumu, celulosu a její deriváty (například ethylcelulosu, acetylcelulosu, vápenatou sůl karboxymethylcelulosy, sodnou sůl karboxymethylcelulosy), polyvinylpyrrolidon, methylcelulosu, předem želatinovaný škrob, hydroxypropylmethylcelulosu, (například, č. 2208, 2906, 2910), mikrokrystalickou celulosu a jejich směsi.

Vhodné formy mikrokrystalické celulosy zahrnují, například, pevné látky jako je AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581 a AVICEL-PH-105(dostupný z FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA, U.S.A.). Příkladem vhodných pojiv je směs mikrokrystalické celulosy a sodné soli karboxymethylcelulosy, která se běžně dodává jako AVICEL RC-581. Vhodné bezvodé pomocné látky nebo pomocné látky s malou vlhkostí nebo přídavné látky zahrnují AVICEL-PH-103TM a Starch 15000 LM.

Příklady vhodných plniv pro užití ve farmaceutických prostředcích a lékových formách zde popsanych zahrnují, ale nejsou limitovány, mastek, uhličitan vápenatý (například granula nebo prášek), mikrokrystalickou celulosu, práškovou

29.08.01

celulosu, dextráty, kaolin, manitol, kyselinu křemičitou, sorbitol, škrob, předem želatinovaný škrob a jejich směsi. Pojivo/plnivo ve farmaceutických prostředcích, podle vynálezu, je typicky přítomno v kolem 50 až kolem 99 procentech hmotnostních farmaceutického prostředku.

Desintegrační činidla jsou užitá v prostředcích, podle vynálezu, k poskytnutí tablet, které se rozkládají, pokud jsou vystaveny vodnému prostředí. Příliš mnoho desintegračního činidla bude tvořit tablety, které se mohou rozkládat v lahvi. Příliš malé množství může být nedostatečné pro desintegraci a může tedy měnit rychlost a rozsah uvolňování aktivní složky(složek) z lékových forem. Tudiž, přiměřené množství desintegračního činidla, které není ani příliš malé ani příliš škodlivě nemění uvolňování aktivní složky (složek), bude užito k tvorbě lékových forem zde popsaných sloučenin. Množství desintegračního činidla bude různé v závislosti na typu prostředku a způsobu podávání, což je snadno zřejmé odborníkům. Typicky bude ve farmaceutickém prostředku užito kolem 0.5 až kolem 15 hmotnostních procent desintegračního činidla, výhodně kolem 1% až kolem 5% hmotnostních desintegračního činidla.

Desintegrační činidla, která mohou být užitá k tvorbě farmaceutických prostředků a lékových forem, podle vynálezu, zahrnují, ale nejsou limitována, agar-agar, kyselinu algovou, uhličitán vápenatý, mikrokryсталickou celulosu, sodnou sůl zesíťené karmelosy, zesíťený polyvinylpyrrolidon, draselnou sůl polakrilinu, sodnou sůl glykolátu škrobu, bramborový nebo tapiökový škrob, jiné škroby, předem želatinovaný škrob, jiné škroby, hlínky, jiné algináty, jiné celulosy, gumy nebo jejich směsi.

Lubrikanty, které mohou být užity k tvorbě farmaceutických prostředků a lékových forem, podle vynálezu, zahrnují, ale nejsou limitovány, stearan vápenatý, stearan

hořečnatý, minerální oleje, lehké minerální oleje, glycerin, sorbitol, manitol, polyethylenglykol, jiné glykoly, kyselinu stearovou, laurylsulfát sodný, mastek, hydrogenovaný rostlinný olej (například podzemnicový olej, bavlníkový olej, slunečnicový olej, sezamový olej, olivový olej, kukuřičný olej a sojový olej), stearan zinečnatý, ethyloléát, ethyllaureát, agar nebo jejich směsi. Další lubrikanty zahrnují, například, syloidní silikagel (AEROSIL 200, vyrobený W.R.Grace Co. Baltimore, MD), koagulovaný aerosol nebo syntetický silikagel (dodávaný Degussa Co. Plano, Texas), CAB-O-SIL (pyrogenní oxid křemičitý, dodávaný Cabot Co. Boston, Mass) nebo jejich směsi. Lubrikant může být popřípadě přidán typicky v množství menším než 1 hmotnostní procento farmaceutického prostředku.

Lékové formy, podle vynálezu, které obsahují metabolity sibutraminu, výhodně obsahují od kolem 0.1 mg až kolem 60 mg metabolitu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu. Například, každá tableta, oplatka nebo kapsle obsahuje od kolem 0.1 mg až kolem 60 mg aktivní složky. Nejvýhodněji obsahuje tableta, oplatka nebo kapsle buď jednu nebo tři dávky, například kolem 10 mg, kolem 20 mg nebo kolem 30 mg racemických nebo opticky čistých metabolitů sibutraminu (jako rýhou označená tablety laktosy prosté, výhodné lékové formy).

Vynález je dále definován cestou následujících příkladů. Odborníků bude zřejmé, že může být užito mnoho modifikací látek i způsobů, bez odchýlení se od podstaty vynálezu.

4. Příklady provedení vynálezu

Příklad 1 - 2 popisuje přípravu racemického a opticky čistého sibutraminu.

Příklad 3 - 8 popisuje přípravu racemických a opticky čistých forem desmethylsibutraminu (DMS). V každém z těchto příkladů byla enantiomerická čistota určena užitím Chirobiotic V analytického sloupce (10 μ m, 4.6 mm x 25 mm) s 20 mM octanu amonného/IPA (65:35) jako mobilní fází. UV detektor byl nastaven na vlnovou délku 200nm.

Příklady 9-12 popisují přípravu racemických a opticky čistých forem didesmethylsibutraminu (DDMS). V každém z těchto příkladů je enantiomerická čistota určována užitím ULTRON ES-OVM analytického sloupce (150 mm x 4,6 mm) s 0.01 M KH₂PO₄/MeOH(70:30) jako mobilní fází. UV detektor byl nastaven na vlnovou délku 222 nm.

Příklady 13-14 popisují způsoby určení vazebných afinit sloučenin, podle vynálezu, a vazebných afinit změřených užitím těchto způsobů.

Nakonec, příklad 15 popisuje prostředky, které obsahují sloučeniny podle vynálezu.

4.1. Příklad 1: Synthesa sibutraminu

Synthesa 1-(4-Chlorofenyl)cyklobutankarbonitrilu

K suspenzi NaH (17.6 g 60%, promyté hexanem) v dimethylsulfoxidu (150ml) při teplotě místnosti se za mechanického míchání přidá během jedné hodiny směs chlorbenzylnitřilu (30.3g) a 1,3-dibromopropanu (22.3 ml, 44.5 g). Reakční směs se míchá další jednu hodinu, přidá se pomalu isopropylalkohol (10 ml) k odstranění přebytku NaH. Přidá se voda (150 ml). Reakční směs se extrahuje t-butylmethyleterem (MTBE) (2x200 ml) a sloučené extrakty se promyjí vodou (3x200 ml), nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší MgSO₄. Rozpouštědlo se odstraní v rotačním odpařovacím přístroji a konečný produkt se čistí destilací za vzniku výsledné

sloučeniny (22 g, 56%) jako bledě žlutého oleje, při teplotě varu 110-120°C/1.0 mm Hg. Produkt je charakterizovaný ^1H NMR.

Synthesa 1-(1-(4-chlorofenyl)cyklobutyl)-3-methylbutaminu

Roztok izobutylmagnesiumbromidu (2M, 108 ml) v diethyléteru (Aldrich) se koncentruje do odstranění většiny éteru. Zbytek se rozpustí v toluenu (150 ml), následuje přidání nitrilu připraveného výše (22g). Reakční směs se zahřeje na 105°C po dobu 17ti hodin. Reakční směs se zchladí na teplotu místnosti a přidá se suspenze NaBH_4 v isopropylalkoholu (450 ml). Reakční směs se zahřeje pod refluxem po dobu 6ti hodin, zchladí se na teplotu místnosti a koncentruje se. Zbytek se zředí vodou (350 ml) a extrahuje se s etylacetátem (3x200ml). Sloučené extrakty se promyjí vodou (100 ml) a suší se (MgSO_4), a koncentrují se za vzniku 24.2 g surového produktu (83%).

Synthesa volné base sibutraminu

1-(1-(4-chlorofenyl)cyklobutyl)-3-methylbutamin (21.6 g) se přidá ke kyselině mravenčí (27 ml) a vodnému formaldehydu (46 ml). Reakční směs se zahřeje na 85-95°C po dobu 18ti hodin a zchladí se na teplotu místnosti. 30% NaOH se přidá až je směs zásaditá ($\text{pH} > 11$). Roztok se extrahuje chloroformem (3x200ml) a extrakty se kombinují a promývají vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a koncentrují za vzniku 15 g produktu.

Sibutramin HCl

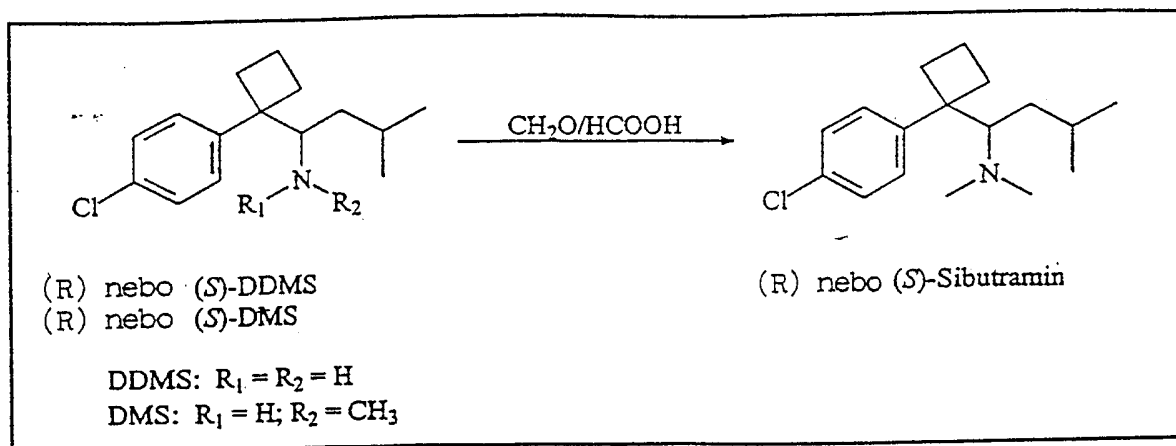
Volná base sibutraminu (2.25 g) se rozpustí v MTBE (20ml) a tento roztok se přidá k 20 ml 1M HCl v diethyléteru. Reakční směs se míchá po dobu 30ti minut a pevný podíl se po sušení oddělí filtrací za vzniku 1.73 g. Produkt je charakterizován ^1H NMR.

Dělení Sibutraminu

12.3 g racemického sibutraminu se rozpustí v ethylacetátu (85 ml) a přidá se roztok 21.7 g L-kyseliny dibenzylvinné („L-DBTA“) v ethylacetátu (85 ml). Reakční směs se zahřeje pod refluxem a zchladí na teplotu místnosti. Oddělí se bílá sraženina (ee soli je asi 85%). Pevný podíl se pak suspenduje ve 220 ml ethylacetátu a zahřívá pod refluxem po dobu 30ti minut. Pevný podíl se oddělí za vzniku > 95% ee. Sůl se dále krystalizuje v isopropylalkoholu (450 ml) za vzniku 11.3 g soli s > 99.3 ee. (-)-sibutraminu L-DBTA (výtěžek 76%). Volná base se získá tak, že se na sůl působí nasyceným vodným NaHCO_3 a extrahuje se chloroformem. (-)-sibutramin HCl se získá z volné base s HCl/ Et_2O , jak popsáno výše. Optická rotace soli HCl byla $(\alpha)=3.15$ ($c=0.9$, H_2O), ^1H NMR ^{13}C (CD_3OD) a $M^+=279$. Po oddělení se matečný louh zpracuje působením NaOH za vzniku částečně obohaceného (+)-sibutraminu a poté se zpracuje působením D-DBTA jak popsáno výše za vzniku soli (+)-sibutraminu D-DBTA s > 99.3 % ee. Enantiomery sibutraminu byly charakterizovány ^1H a ^{13}C NMR: $M^+=279$. Látka byla také charakterizována HPLC a Chirální HPLC.

4.2 Příklad 2. Sibutramin z jeho metabolitů

Racemický a opticky čistý sibutramin mohou být také připraveny methylací desmethylsibutraminu nebo dimethylací didesmethylsibutraminu za vhodných reakčních podmínek. Příklad tohoto způsobu je znázorněn na schématu 1.



Schema 1

4.3. Příklad 3. Desmethylsibutramin ze sibutraminu

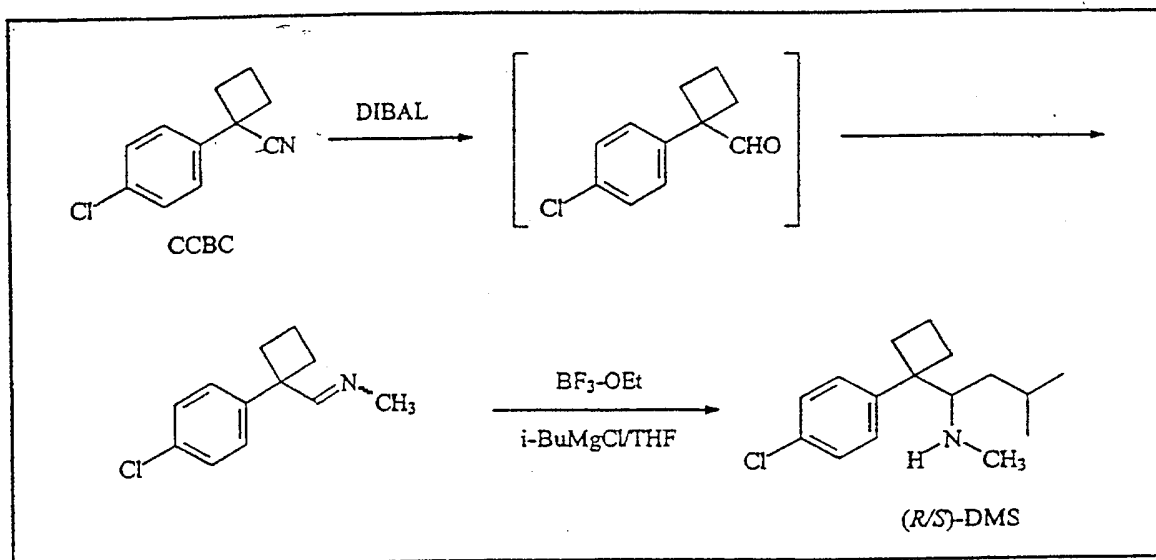
(-)-sibutramin (1.25 g) se rozpustí v toluenu (90 ml) a přidá se diethylazodikarboxylát („DEAD“) (0.8 g, 1.1 ekv.). Reakční směs se zahřeje při 50°C po dobu 6ti hodin a přidá se 0.8 g DEAD. Reakční směs se zahřeje při 50°C po dalších 6 hodin, zchladí se na teplotu místnosti a odstraní se toluen ve vakuu. Zbytek se suspenduje ve 45 ml ethanolu a 45 ml nasyceného vodného NH_4Cl . Reakční směs se zahřívá pod refluxem po dobu 3 hodin. Reakční směs se zchladí na teplotu místnosti a koncentruje se k odstranění ethanolu. Vodný NaHCO_3 se přidá až je koncentrát zásaditý. Zásaditý koncentrát se extrahuje s dichloromethanem, (3x50 ml). Extrakty se slučují, suší síranem sodným, filtrují a koncentrují za vzniku surového produktu. Rychlá chromatografie ve sloupci (SiO_2) (ethylacetát/TEA 99:1) dává 0,43 g produktu. Ten byl charakterizován ^1H a ^{13}C NMR, $M^+=266$ a optická rotace $(\alpha)=-10.6$, $c=3,3$, (CHCl_3). Další enantiomer a racemát byly připraveny obdobně a isomer byl charakterizován jako (-)-isomer.

Synthesa hydrochloridových isomerů desmethylsibutraminu

K roztoku (-)-desmethylsibutraminu (0.78 g) v ethylacetátu (5ml) při 0°C se přidá HCl /diethyléter (1 M, 5 ml). Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny a pevný podíl se oddělí filtrací. Pevný podíl se pak suší za vzniku 0.68 g bílého pevného podílu. Produkt byl charakterizován ^1H a ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) a chemická čistota > 99% byla určena HPLC. $(\alpha)=-5^\circ$ ($c=0.5, \text{H}_2\text{O}$). Racemát a další enantiomer byly připraveny a charakterizovány stejným způsobem.

4.4. Příklad 4 (R/S)-desmethysibutramin

Další způsob přípravy racemického desmethylsibutraminu (R/S)-DMS) je znázorněn na schématu 2 a podrobně popsán níže:



Schema 2

Příprava 1-(4-chlorofenyl)-1-cyklobutylkarboxaldehydu

Podle schématu 2, se diisobutylaluminium hydrid (DIBAL-H) (87 ml, 1M v THF, 87.0 ml) přidá k roztoku 1-(4-chlorofenyl)cyklobutankarbonitrilu (CCBC; 10g, 52.1 mmol), udržovaného při -20°C . Výsledná směs se míchá po dobu 4-5 hodin při 0°C a pak se nalije do 10% vodného roztoku kyseliny citrónové a zředí se 200ml MTBE. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 3-4 hodiny. Vodná vrstva se promyje MTBE (1x50ml) a sloučené organické vrstvy se suší MgSO_4 a

koncentrují za vzniku 9g (89%) svrchu uvedeného aldehydu jako oleje. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.52(s,1H), 7.35-7.06(m,4H), 2.77-2.68(m,2H), 2.43-2.32 (9m,2H), 2.06-1.89(m,2H). ^{13}C NMR δ 198.9, 139.4, 132.9, 128.9, 127.8, 57.1, 28.3, 15.8.

Příprava 1-(4-chlorofenyl)-1-cyklobutyl N-methylkarbaminu

Směs 1-(4-chlorofenyl)-1-cyklobutylkarboxaldehydu (3g, 15.4 mmol) a methylaminu (12 ml, 40%hmotnostních vodného methylaminu, 154 mmol) se míchá při teplotě místnosti po dobu 18-40 hodin. Reakční směs se extrahuje MTBE (2x50ml). Sloučené organické vrstvy se suší K_2CO_3 a koncentrují za vzniku 2.5 g (78%) výše uvedeného iminu jako oleje. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.65(m,1H), 7.33-7.11(m,4H), 3.34(s,3H), 2.69-2.44(m, 2H), 2.44-2.34(m,2H), 2.09-1.84(m,2H); ^{13}C NMR δ 168.0, 144.0, 131.8, 128.4, 127.4, 50.6, 47.6, 30.6, 15.8.

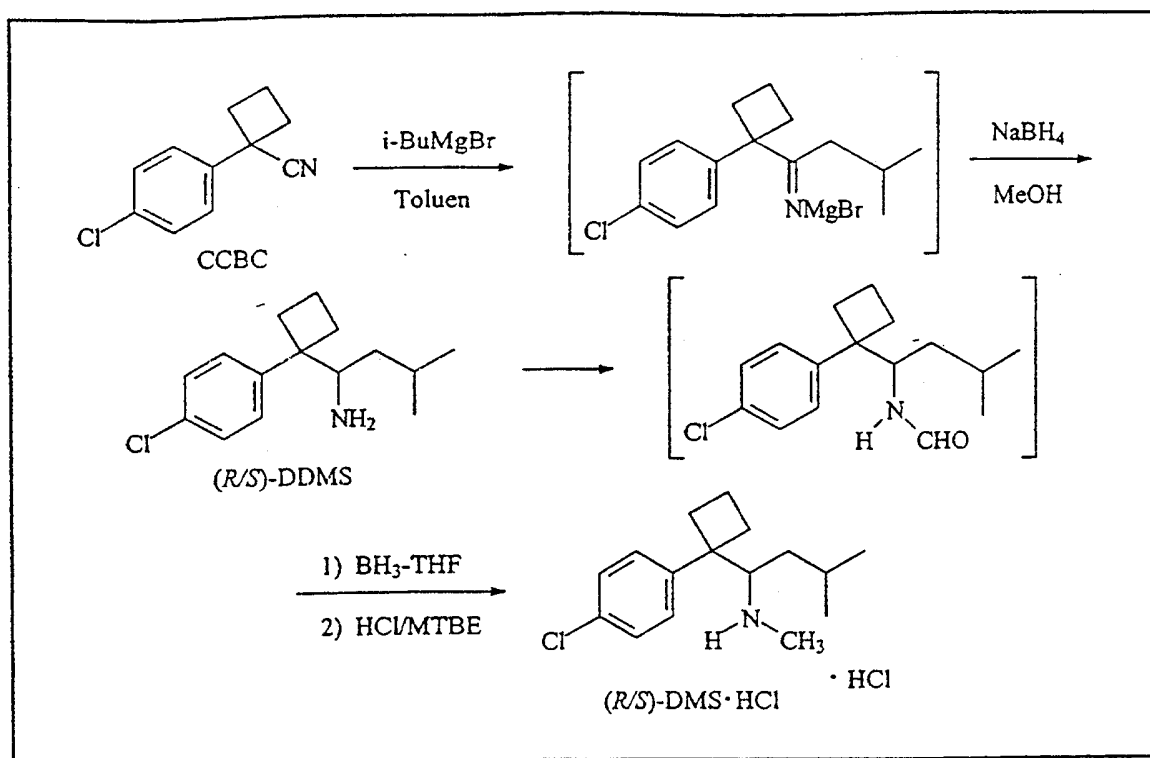
Příprava 1-(4-chlorofenyl)-N-methyl-2-(2-methylpropyl)cyklobutanamethaminu

K roztoku 1-(4-chlorofenyl)-1-cyklobutyl N-methylkarbaminu (0.5g, 2.4 mmol) zchlazeného na 0°C se přidá $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (0.34 g, 2.4 mmol). Směs se míchá po dobu jedné hodiny a pak se zchladí na -78°C . Při této teplotě se přidá isobutylmagnesiumbromid (2.5ml, 2M v éteru, 5 mmol) za vzniku směsi, která se míchá při -78°C po dobu 2 hodin a poté se zahřeje na teplotu místnosti a míchá přes celou noc. Reakce se zastaví přidáním 10 ml nasyceného roztoku NaHCO_3 a zředí se MTBE (15 ml). Organická vrstva se suší MgSO_4 , koncentruje se a čistí chromatografií na silikagelu (eluce 1% NEt_3 v ethylacetátu) za vzniku 380 mg výše uvedeného aminu jako oleje. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.35-7.19(m, 4H), 2.65-2.74 (m,1H), 2.57(s,3H), 2.20-2.56(m,5H), 1.60-2.00(m,3H), 1.20-1.00(m,2H), 0.95-0.90(m,6H), 0.67-0.60(m,1H). ^{13}C NMR δ 144.7, 131.3,

129.1, 127.4, 65.5, 51.7, 41.4, 37.4, 33.7, 32.3, 25.4, 24.0, 22.0, 16.3.

4.5. Příklad 5. (R/S)-HCl- desmethysibutramin

Způsob přípravy hydrochloridu racemického desmethysibutraminu (R/S)-DMS-HCl) je znázorněn na schématu 3.



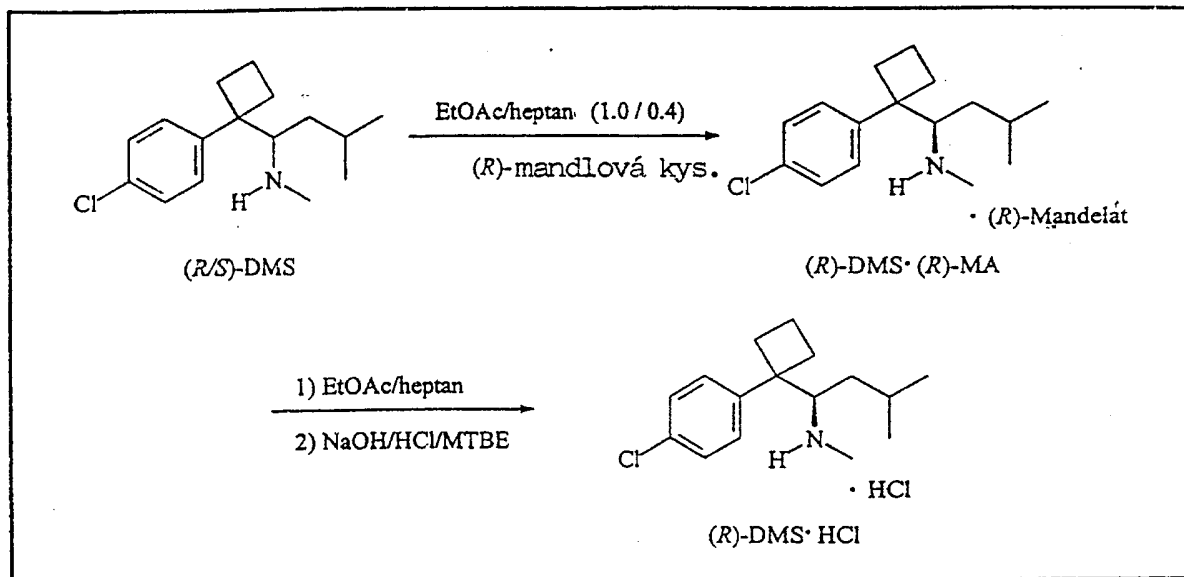
Schema 3

Podle schématu 3, se toluen (150ml) a roztok CCBC (50.0 g, 261 mmol) v toluenu (45 ml) přidá k roztoku isobutylmagnesiumbromidu v THF (392 ml, 1M v THF, 392 mmol). Výsledná směs se destiluje až je dosažena vnitřní teplota 105-110°C a poté se při této teplotě vaří po zpětným chladičem

v rozmezí 2-4 hodin. Reakční směs se pak zchladí na 0°C a reakce se zastaví methanolem (295 ml). NaBH₄ (11g, 339 mmol) se přidá po částech v průběhu 15ti minut k reakční směsi při 0°C. 15 minut po míchání se reakční směs přemístí do 2N vodného roztoku HCl (365 ml). Organická fáze se destiluje až je dosažena vnitřní teplota 105°C a pak se nechá zchladnout na teplotu místnosti. Poté se k reakční směsi přidá kyselina mravenčí (24g, 522 mmol) a pak se směs zahřeje pod refluxem (92-96°C) po dobu 6-8 hodin. Po této době se reakční směs destiluje až je dosažena vnitřní teplota 108°C. Směs se pak zchladí na 10°C a přidá se BH₃THF (653 ml, 1.0 M, 653 mmol). Výsledná směs se zahřeje pod refluxem (69°C) po dobu 15ti hodin. Pak se směs zchladí na 5°C, sloučí se s methanolem (105 ml) a opět se vaří pod zpětným chladičem po dobu 45ti minut. Reakční směs se destiluje až je dosažena vnitřní teplota 116°C a pak se zchladí na 25°C. Kyselina chlorovodíková v MTBE (373g, 18% hmotnostních HCl, 1840 mmol) se poté přidá ke směsi za vzniku bílé suspenze, která se vaří pod zpětným chladičem 1 hodinu a poté se filtruje za vzniku 62.3 g (79.0%) (R/S)-DMS.HCl. NMR (CDCl₃): ¹H(d), 0.85-1.1(m, 6H), 1.24-1.5(b, 2H), 1.65-2.14(b, 4H), 2.2-2.5(b, 4H), 2.5-2.7(m, 2H), 3.4-3.6(b, 1H), 7.3-7.5(m, 4H), 9.0-9.5(b, 2H). ¹³C(d): 15.5, 21.4, 23.5, 24.7, 31.4, 32.4, 33.2, 35.9, 49.1, 64.2, 128.5, 129.4, 133.0, 141.6.

4.6. Příklad 6. (R)-desmethylsibutraminu.HCl

Způsob přípravy hydrochloridu (R)- desmethylsibutraminu ((R)-DMS.HCl) je znázorněn na schématu 4 a podrobně popsán níže:



Schema 4

Tvorba soli (R)-DMS s kyselinou (R) - mandlovou

(R/S)-Desmethylsibutramin-HCl ((R/S)-DMS:HCl) (60 g) se přidá k ethylacetátu (300ml) a výsledná směs se zchladí na teplotu 0°C. Vodný NaOH (1.5N, 300 ml) se přidá k reakční směsi, která se pak míchá po dobu 30ti minut. Organická fáze se oddělí, promyje vodou (150 ml) a koncentruje se. kyselina (R)-mandlová (30.3g), ethylacetát (510 ml celkem) a heptan (204 ml) se poté přidá ke koncentrované organické fázi. Výsledná směs se pak zahřeje po refluxem po dobu 1 hodiny a po této době se zchladí na 20-23°C. Filtrací výsledné suspenze se získá 36.4 g (43.8%) soli (R)-desmethylsibutraminu s kyselinou (R)-mandlovou ((R)-DMS·(R)MA-; 95.5% ee).

Obohacení (R)-DMS.(R)-MA

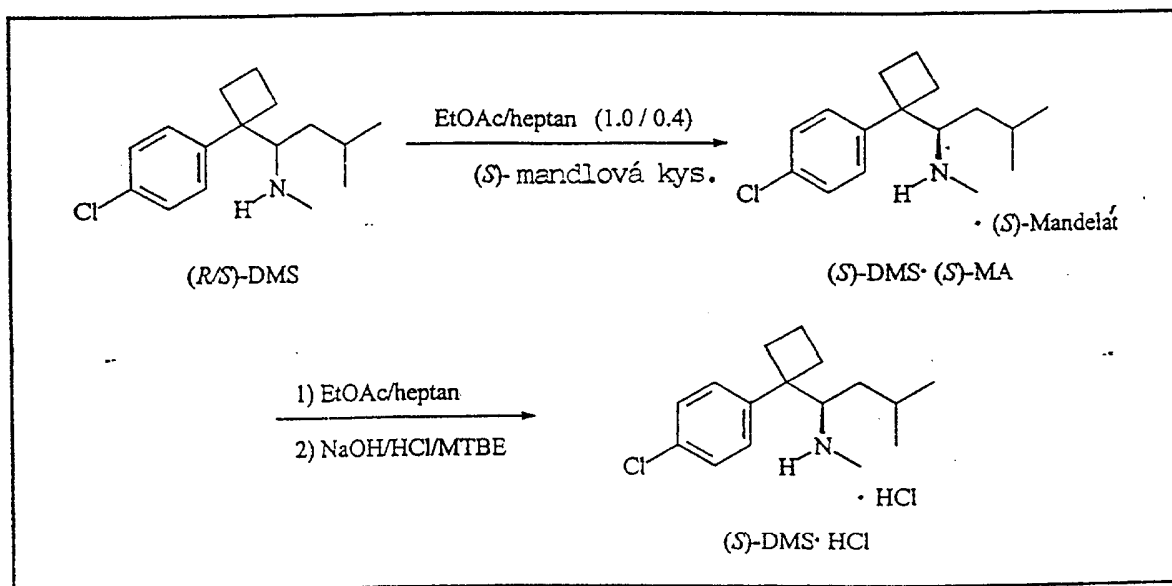
Směs (R)-DMS.(R)-MA (30g, 0.072 mol), ethylacetátu (230ml) a heptanu (230 ml) se ohřeje pod refluxem po dobu jedné hodiny. Po zchlazení na 20-23°C se produkt filtruje a suší za vzniku 26.9 g(98%) (R)-DMS.(R)-MA(99,9% ee).

Tvorba (R)-DMS.HCl

Směs (R)-DMS-(R)-MA (50 g, 0.12 mol), NaOH (100ml) 3.0N) a toluenu (500ml) se míchá po dobu 30ti minut. Organická fáze se promyje vodou (200ml), koncentruje se na asi 300 ml a zchladí se na teplotu místnosti. HCl/MTBE (100ml, 14%, 0.34 mol) se pak pomalu přidá ke směsi za vzniku (R)-DMS.HCl. Za 30 minut po míchání se suspenze filtruje a vlhký filtrační koláč se dvakrát promyje MTBE a suší se za vzniku 34.5 g(95.5%) (R)-DMS.HCl (99.9% ee; 99.9% chemicky čisté NMR). NMR (CDCl₂): ¹H(δ), 0.85-1.1(m,6H), 1.24-1.5(b,2H), 1.65-2.14(b,4H), 2.2-2.5(b,4H), 2.5-2.7(m,2H), 3.4-3.6(b,1H), 7.3-7.5(m,4H), 9.0-9.5(b,2H). ¹³C(δ): 15.5, 21.4, 23.5, 24.7, 31.4, 32.4, 33.2, 35.9, 49.1, 64.2, 128.5, 129.4, 133.0, 141.6.

4.7. Příklad 7. (S)-desmethylsibutraminu.HCl

Způsob přípravy hydrochloridu (S)-desmethylsibutraminu ((S)-DMS.HCl) je znázorněn na schématu 5 a podrobně popsán níže:



Schema 5

Tvorba soli (S)-DMS s kyselinou (S) mandlovou

Podle schématu 5 se po dobu 30ti minut míchá směs (R/S)-DMS.HCl(5.0g), NaOH (1.5N, 20ml) a ethylacetátu(50 ml). Organická fáze se promyje vodou (20 ml) a koncentruje se za vzniku volné base desmethysibutraminu (4.2 g, 96%). Volná base desmethysibutraminu (1.1 g, 4.1 mmol) se sloučí s kyselinou (S)-mandlovou (0.62g, 4.1 mmol), ethylacetátem (11ml) a heptanem (4.4 ml). Výsledná směs se zahřeje pod refluxem po dobu 30ti minut a zchladí se na 20-23°C. Filtrací výsledné suspenze vznikne 0.76g soli (S)-desmethysibutraminu s kyselinou (S)-mandlovou ((S)-DMS.(S)-MA) (96% ee).

Obohacení (S)-DMS-(S)-MA

Směs soli(S)-Desmethysibutraminu s kyselinou (S)-mandlovou (0.76 mg), ethylacetátu (5ml) a heptanu (5ml) se zahřeje pod refluxem po dobu jedné hodiny. Po zchlazení na 20-

23°C se produkt filtruje a suší za vzniku 72 g (95%) (S)-DMS.(S)-MA (99,9% ee).

Izolace soli (S)-DMS s kyselinou mandlovou z matečného louhu (S)-DMS.(R)-MA

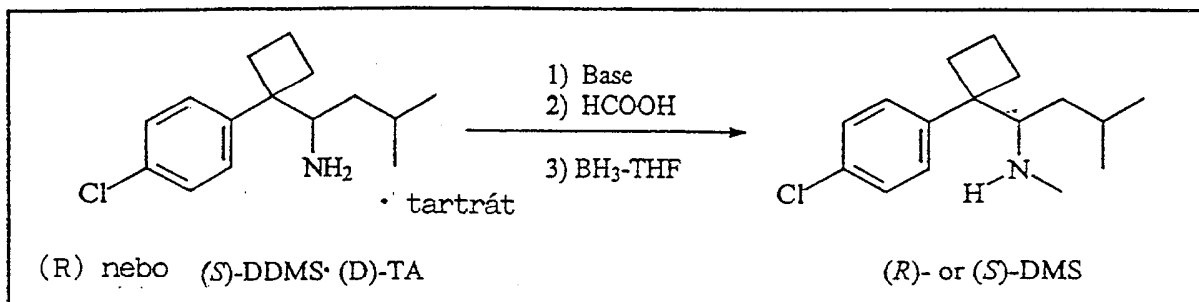
Roztok (S)-DMS.(R)-MA ve směsi ethylacetátu a heptanu (67% ee matečného louhu) se přidá k NaOH (400ml, 3N) a reakční směs se míchá po dobu 30ti minut. Organická fáze se promyje vodou a koncentruje se. Výsledný zbytek (130g, 0.49 mol a 67% ee) se přidá ke kyselině (S)-mandlové (28.5 g, 0.49 mol), ethylacetátu (1400 ml) a heptanu (580ml). Směs se zahřeje pod refluxem po dobu jedné hodiny a poté se pomalu zchladí na teplotu místnosti. Výsledná suspenze se filtruje a suší za vzniku 147 g (86% vztaženo na (S)-isomer (S)-DMS.(S)-MA (99.9% ee).

Tvorba (S)-DMS.HCl

Sůl (S)-Desmethysibutraminu s kyselinou (S)-mandlovou (20g, 0.048 mol) se přidá ke směsi NaOH (60ml, 3.0N) a toluenu (200ml). Směs se míchá po dobu 30ti minut a organická fáze se poté promyje vodou (100ml), koncentruje se na přibližně 100 ml a zchladí se na teplotu místnosti. Kyselina chlorovodíková v MTBE (40 ml, 14%, 0.13 mol) se pak pomalu přidá ke směsi za vzniku (S)-DMS.HCl. Po 30ti minutovém míchání, se suspenze filtruje a vlhký filtrační koláč se promyje dvakrát MTBE a suší se za vzniku 14 g (96.7%) (S)-DMS.(L)-MA (99.9% ee; 99.9% chemické čistoty). NMR (CDCl₃): ¹H (δ), 0.84-1.1 (m, 6H), 1.25-1.5 (b, 2H), 1.65-2.15 (b, 4H), 2.2-2.5 (b, 4H), 2.5-2.7 (m, 2H), 3.4-3.6 (b, 1H), 7.3-7.5 (m, 4H), 9.0-9.5 (b, 2H). ¹³C (δ): 15.5, 21.4, 23.5, 24.7, 31.4, 32.4, 33.2, 35.9, 49.1, 128.5, 129.4, 133.0, 141.6.

4.8. Příklad 8 Desmethysibutramin z didesmethysibutraminu

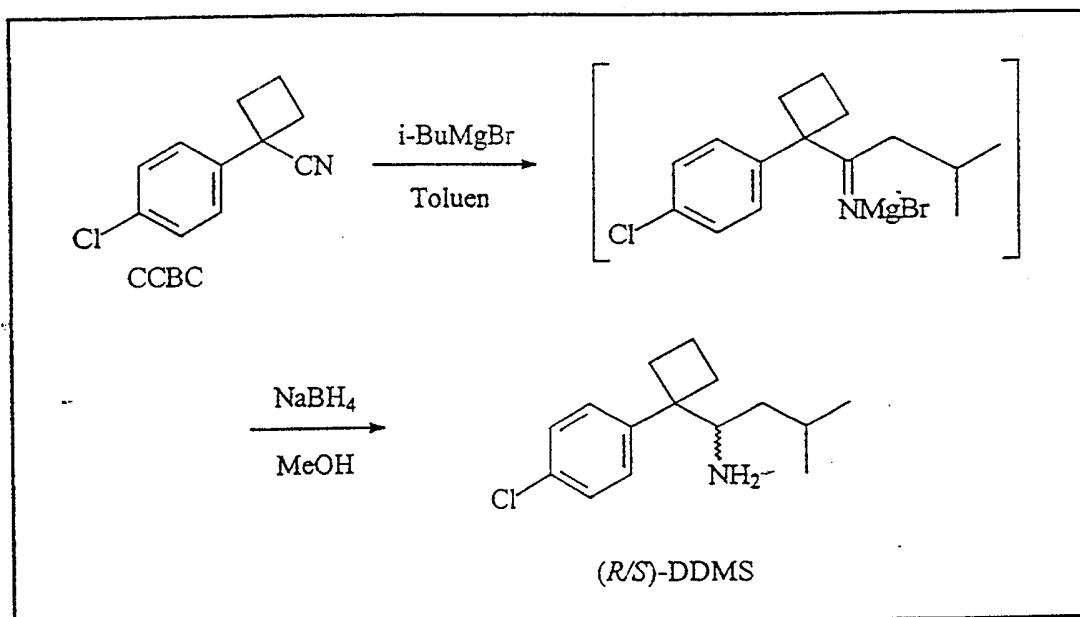
Racemický a opticky čistý didesmethylsibutramin může být také připraven methylací didesmethylsibutraminu za vhodných reakčních podmínek. Příklad tohoto způsobu je znázorněn na schématu 6.



Schema 6

4.9. Příklad 9. (R/S)-didesmethylsibutramin

Výhodný způsob přípravy volné base racemického didesmethylsibutraminu ((R/S)-DDMS) je znázorněn na schématu 7 a podrobně popsán níže:

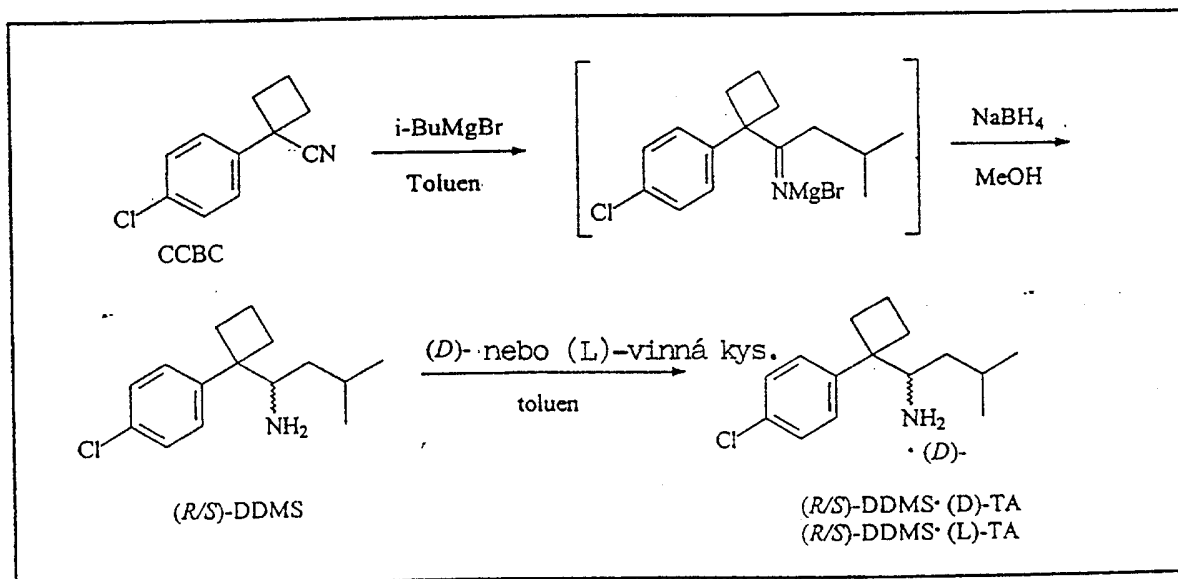


Schema 7

Podle schématu 7, se do baňky s třemi hrdly s okrouhlým dnem vloží isobutylmagnesiumbromid(200ml, 2.0 M v diethyléteru) a toluenu (159 ml) a výsledná směs se destiluje k odstranění většiny éteru. Potom se směs zchladí na 20°C, přidá se CCBC (50g) v toluenu (45 ml) a výsledná směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 2-4 hodin. Reakční směs se poté zchladí na 0°C a přidá se methanol (300ml, pak ještě pomalu NaBH₄(11g). Výsledná směs se pak míchá při 10°C po dobu 15ti minut. K vodnému roztoku HCl(365 ml, 2N) drženém při teplotě 0°C se pomalu přidá reakční směs a výsledná směs se zahřívá na teplotu místnosti za stálého míchání. Po separaci organické fáze se vodná fáze promyje toluenem (200ml). Sloučené organické fáze se promyjí vodou (200ml) a koncentrují se za vzniku (R/S)-DDMS (55 g, 85%). NMR (CDCl₃):¹H (δ) , 0.6-0.8(m, 1H), 0.8-1.0(m, 6H), 1.1-1.3(m, 1H), 1.6-2.6(m, 7H), 3.0-3.3(m, 1H), 7.0-7.6(m, 4H). ¹³C (δ): 15.4, 21.5, 24.3, 24.7, 31.5, 31.9, 41.1, 50.73, 56.3, 127.7, 129, 131.6, 144.2.

4.10 Příklad 10. (R/S)-didesmethylsibutramin-(D)-tartrát

Výhodný způsob přípravy (D)-tartrátu racemického didesmethylsibutraminu ((R/S)-DDMS.(D)-TA) je znázorněn na schématu 8. Je nutno uvést, že (L)-tartrát racemického didesmethylsibutraminu ((R/S)-DDMS.(L)-TA) může být připraven analogickým způsobem.



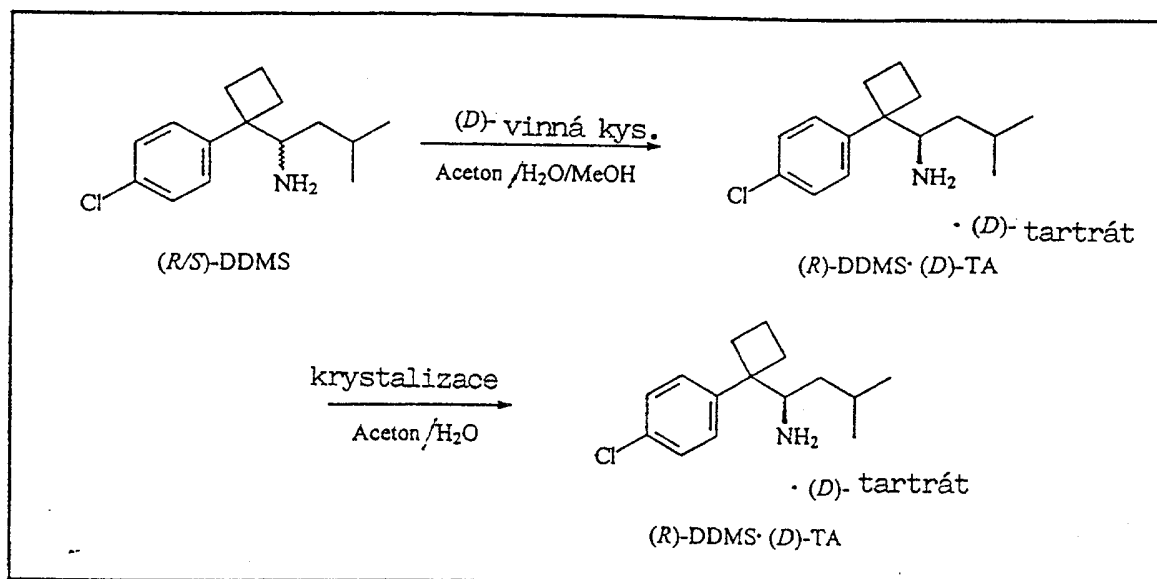
Schema 8

Podle schématu 8 se směs racemického didesmethylsibutraminu (15.3g) a toluenu (160 ml) zahřeje na 70-80°C a pomalu se přidá kyselina (D)-vinná (9.1 g) ve vodě (20ml) a acetonu (10 ml). Výsledná směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 30ti minut, po této době se voda a aceton odstraní destilací. Výsledná směs se zchladí na teplotu místnosti za vzniku suspenze, která se pak filtruje. Vlhký filtrační koláč se promyje dvakrát MTBE (20 ml x 2) a suší se k získání (R/S)-DDMS·(D)-TA (22.5g, 98%). NMR (DMSO): ^1H (δ), 0.6-0.92(m, 6H), 0.92-1.1(m, 1H), 1.1.-1.3(m, 1H), 1.5-1.8(m, 2H), 1.8-2.1(m, 1H), 2.1-2.4(m, 3H), 2.4-2.6(m, 1H), 3.4-3.6(m, 1H), 3.9-4.2(s, 2H), 6.4-7.2(b, 6H, OH, COOH a NH_2), 7.3-7.6(m, 4H). ^{13}C (δ): 15.5, 2.1, 23.3, 23.7, 31.5, 31.8, 37.7, 39.7, 54.5, 72.1, 128, 129.7, 131.3, 142.2, 174.6.

4.11 Příklad 11 (R)-didesmethylsibutramin. (D)-tartrát

Dělení z volné base didesmethylsibutraminu

Způsob izolace (D)-tartrátu (R)-didesmethylsibutraminu ((R)-DDMS-(D)-TA) z racemické volné base didesmethylsibutraminu je znázorněn na schématu 9A a podrobně popsán níže:



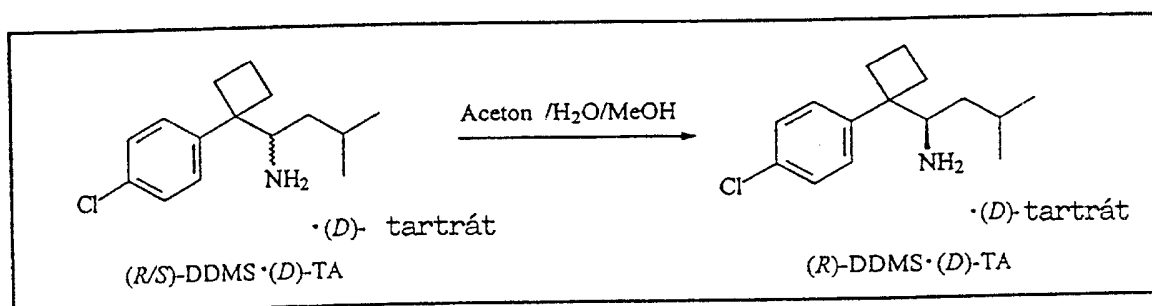
Schema 9A

Podle schématu 9A, se směs (R/S) didesmethylsibutraminu (20.3 g), acetonu/vodý/methanolu (350 ml, 1:0.13:0.7, v:v:v) a kyseliny (D)-vinné (12.1) přidá k 500 ml baňce s třemi hrdly s okrouhlým dnem. Reakční směs se pak zahřeje pod refluxem po dobu 30ti minut a poté se zchladí na 45°C. Reakční směs se pak očkuje (R)-DDMS·(D)-TA (10 mg; 99.6% ee) a míchá se po dobu 30ti minut při 40-45°C. Směs se pak zchladí na teplotu místnosti a míchá se jednu hodinu. Výsledná suspenze se pak filtruje a vlhký filtrační koláč se promyje chladným

acetonem/vodou a suší se za vzniku 10.3 g (33%) (R)-DDMS.(D)-TA (90% ee).

Dělení z (R/S)-didesmethylsibutraminu.(D)-tartrátu

Způsob izolace (D)-tartrátu (R)-didesmethylsibutraminu ((R)-DDMS.(D)-TA) z (D)-tartrátu racemického didesmethylsibutraminu je znázorněn na schématu 9B a podrobně popsán níže:



Schema 9B

Podle schématu 9B, se směs (R/S)-didesmethylsibutraminu.(D)-TA (5.0 g) v acetonu (50 ml), vodě (6.7 ml) a methanolu (3.3 ml) vaří pod zpětným chladičem po dobu 30ti minut. Pak se směs zchladí na teplotu místnosti a výsledná suspenze se filtruje k poskytnutí vlhkého filtračního koláče, který se pak promyje chladným acetonem a suší se za vzniku (R)-DDMS.(D)-TA (1.4 g, 28%; 92% ee).

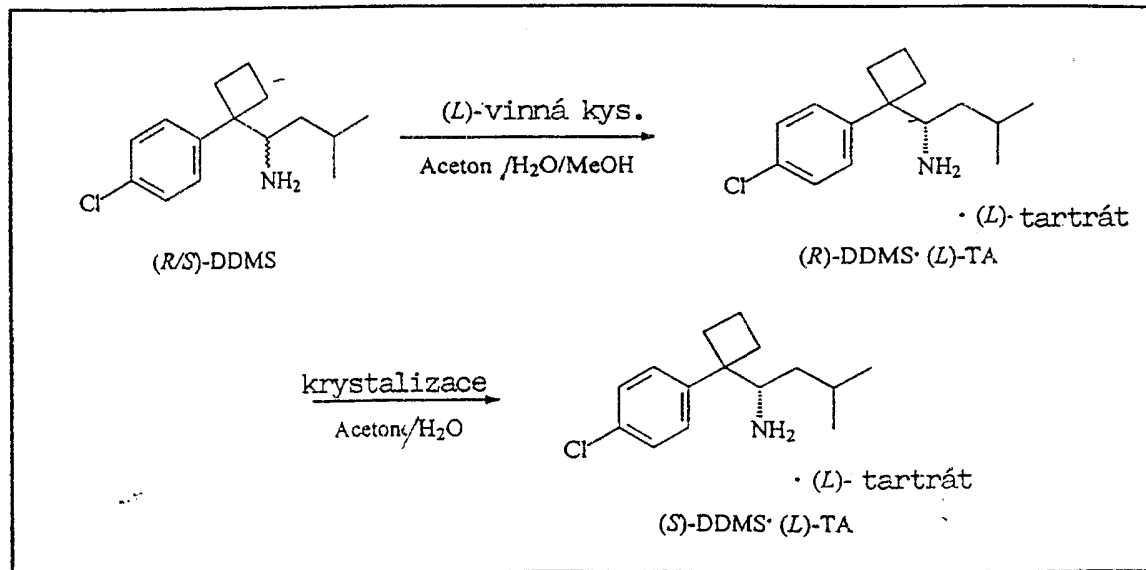
Obohacení (D) tartrátu (R)-DDMS

Směs (R)-DDMS.(D)-TA (25g, 92% ee) a acetonitrilu/vody/ethanolu (300 ml: 65 ml: 30 ml) se vaří pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny. Směs se pak zchladí na teplotu místnosti k poskytnutí suspenze, která se pak filtruje

a suší za vzniku (R)-DDMS.(D)-TA (18 g, 71.3%; 99.7% ee a 99.91% chemické čistoty). NMR (DMSO- d_6): 1H (δ), 0.7-0.9(m, 6H), 0.9-1.05(t, 1H), 1.1-1.24(b, 1H), 1.5-1.8(b, 2H), 1.8-2.02(b, 1H), 2.1-2.4(3, 3H), 2.4-2.6(b, 1H), 3.5(m, 1H), 4.0(s, 2H), 7.1-7.6(m, 4H, s 6H - z NH_2, OH a $COOH$). ^{13}C (δ): 15.4, 21.5, 22.0, 22.2, 32.0, 32.2, 38.4, 49.0, 54.0, 72.8, 128.8, 130.0, 132.0, 143.0, 175.5.

4.12 Příklad 12. (S)-didesmethylsibutramin. (L)-tartrát

Způsob izolace (L)-tartrátu (S)-didesmethylsibutraminu ((S)-DDMS.(L)-TA) z volné base racemického didesmethylsibutraminu je znázorněn na schématu 10 a podrobně popsán níže:



Schema 10

Tvorba (L)tartrátu (S)-DDMS

(R/S)didesmethysibutramin (20.5 g), aceton/voda/methanol (350 ml, 1:0.13:0.7, v:v:v) a kyselina (L)-vinná (12.2g) se přidá do 500 ml baňky se třemi hrdly s okrouhlým dnem. Směs se zahřeje pod refluxem po dobu 30ti minut a pak se zchladí na 45°C. Reakční směs se pak očkuje (S)-DDMS.(L)-TA (10 mg a 99.7% ee) a míchá se při 40-45°C po dobu 30ti minut. Směs se zchladí na teplotu místnosti a míchá se po dobu jedné hodiny. Výsledná suspenze se filtruje k poskytnutí filtračního vlhkého koláče, který se promyje chladným acetonem/vodou a suší se za vzniku 10.8 g (33.4%) (S)-DDMS.(L)-TA (89.7% ee).

Příprava (L)-tartrátu (S)-DDMS z matečného louhu (R)-DDMS.(D)-TA

Roztok DDMS tartrátu v acetonu/vodě/methanolu (matečný loup (R)-DDMS.(D)-TA) se koncentruje k odstranění acetonu a methanolu. Na zůstatek se působí vodným NaOH (3N, 150 ml) a extrahuje se ethylacetátem. Organická fáze se promyje vodou (100 ml) a koncentruje se za vzniku volně base didesmethysibutraminu (45 g, 0.18 mol a 36% ee (S)- isomeru). Volný amin se přidá ke kyselině (L)-vinné (53.6 g, 0.35 mol), acetonu (600 ml), vodě (80 ml) a methanolu (40 ml). Směs se zahřeje po refluxem po dobu jedné hodiny a pak se zchladí na teplotu místnosti. Výsledná suspenze se pak filtruje k poskytnutí vlhkého filtračního koláče, který se pak promyje dvakrát chladným acetonem/vodou za vzniku 26.7 g (56% vztaženo na (S)-didesmethysibutramin) (S)-DDMS.(L)-TA(96% ee).

Obohacení (S)-DDMS.(L)-TA

Směs (S)-DDMS.(L)-TA v acetonitrilu/vodě (475 ml; 1:0.2, v:v) se vaří pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny a pak se zchladí na teplotu místnosti. Výsledná suspenze se pak

filtruje a suší se za vzniku 17.4 g (65%) (S)-DDMS.(L)-TA (99.9% ee; 99.94% chemické čistoty). NMR (DMSO-d₆): ¹H (δ), 0.7-0.9(m,6H), 0.9-1.05(m,1H), 1.1-1.3(b,1H), 1.52-1.8(b,2H), 1.84-2.05(b,1H), 2.15-2.4(b,3H), 2.4-2.6(b,1H), 3.65-3.58(m,1H), 4.0(s,2H), 6.7-7.3(b,6H z NH₂,OH a COOH), 7.1-7.6(m,4H). ¹³C (δ): 15.4, 21.5, 22.0, 22.2, 32.0, 32.2, 38.4, 49.0, 54.0, 72.8, 128.8, 130.0, 132.0, 143.0, 175.5.

4.13. Příklad 13: Určení síly a specifčnosti

Farmakologická studie je prováděna k určení relativní síly, poměrné účinnosti, vazebné afinity a toxicity racemické směsi sibutraminu, jeho enantiomérů, metabolitů sibutraminu a jejich enantiomérů. Profil relativní specifčnosti inhibice zpětného příjmu monoaminu je určován srovnáním inhibice zpětného příjmu norepinefrinu (NE) v mozkové tkáni s příslušnou sloučeninou s inhibicí zpětného příjmu dopaminu (DA) a serotoninu (5-HT).

Vysoká afinita příjmu ³H-radiomonoaminů je studována na synaptických preparátech, které jsou připraveny z korpus striatum krysy (pro inhibici zpětného příjmu DA) a mozkové kůry krysy (pro 5-HT a NE) užitím způsobů, publikovaných Kula a spol., Life Sciences 34(26): 2567-2575, 1984 a Baldessarini a spol., Life Sciences 39:1765-1777, 1986. Tkáně se čerstvě odeberou na led a zváží se. Po ruční homogenizaci (14 zdvihů v 10-35 objemech ledových isotonických 0.32 M roztoků sacharosy s obsahem nialamidu, 34μM) v teflonovém skleněném homogenizátoru, jsou tkáně centrifugovány po dobu deseti minut při 900 .g; výsledný supernatant obsahuje synaptosomy, které jsou užity bez dalšího zpracování. Každá zkušební zkumavka obsahuje 50μl mozkového homogenizátu, radioaktivně označený ³H-monoamin a testovanou sloučeninu (například čisté enantioméry sibutraminu, racemát, příslušné standardy) v čerstvě připraveném fyziologickém pufru s konečným objemem 0.5 ml. Před

zkouškou jsou tkáně inkubovány po dobu 15 minut při 37°C. Až do začátku inkubace jsou zkumavky uchovávány na ledu. Inkubace je započata přidáním ^3H -aminu k poskytnutí konečné koncentrace 0.1 μM . Zkumavky se inkubují při 37°C po dobu 10ti minut s ^3H -DA (26 Ci/mmol) a po dobu 20ti minut s ^3H -5HT (kolem 20 Ci/mmol) a ^3H -NE (kolem 20ti Ci/mmol). Specifická aktivita radiomonoaminu bude různá s dostupnou látkou a není rozhodující. Reakce se ukončí ponořením do ledu a zředěním 3ml ledově chladného isotonického roztoku chloridu sodného, který obsahuje 20 mM TRIS pufru (pH 7.0). Tyto roztoky se filtrují přes mikrofiltry esteru celulosy, následuje promytí s 3 ml toho samého pufru. Filtr se odečte na ^3H radioaktivitu v 3.5 ml polyfluoru při přibližně 50% účinnosti pro tritium. Slepé zkoušky (buď inkubovány při 0°C nebo inkubovány se specifickými známými inhibitory zpětného příjmu DA (GRB-12909, 10 μM), 5HT-(zimelidin 10 μM) nebo NE(desipramin 10 μM) jsou obvykle nerozlišitelné od zkoušek provedených bez tkání a obvykle obsahují průměrně 2-3% z celkové CPM.

Srovnání množství ^3H radioaktivity zachované na filtrech poskytuje indikaci relativních schopností čistých enantiomérů a racemických směsí sibutraminu (a známých inhibitorů zpětného příjmu DA, 5-HT a NE) k zamezení zpětného příjmu těchto monoaminů takovými tkáněmi. Tato informace je užitečná při měření relativní síly a účinnosti sloučenin, podle vynálezu (například inhibitorů zpětného příjmu dopaminu jako je racemický nebo opticky čistý metabolit sibutraminu a antagonisté 5-HT₃).

Akutní toxicity sloučenin, podle vynálezu, se určí ve studiích, při kterých se krysám podávají progresivně vyšší dávky (mg/kg) čistých izomerů nebo racemátu. Jako LD₅₀ se uvádí letální dávky, které způsobí smrt po orálním podání u 50%

pokusných zvířat. Srovnáním hodnot LD_{50} pro enantiomery a racemáty je poskytnuta míra relativní toxicity prostředků.

4.14 Příklad 14: Vazebné afinity

Vazebné afinity racemického a opticky čistého sibutraminu ((±)-, (+)-, a (-)-sibutramin), desmethysibutraminu ((±)-, (+)- a (-)-desMe) a didesmethylsibutraminu ((±)-, (+)- + (-)-didesMe) byly určeny na neselektivních muskarinových receptorech a na místě příjmu serotoninu z mozkové kůry krys, na místě příjmu lidského rekombinantního norepinefrinu (NE) a β_3 receptoru z tukové tkáně krys. Sloučeniny byly testovány nejprve při 10 μ m ve dvou provedeních a jestliže byla pozorována inhibice specifické vazby, byly dále testovány v 10ti odlišných koncentracích ve dvojím provedení za účelem úplných kompetičních křivek. Hodnoty IC_{50} (koncentrace požadované k inhibici 50% specifické vazby) byly pak určeny nelineární regresní analýzou křivek a shrnuty v tabulkách níže.

Sloučenina	Vazebné hodnoty IC_{50} (nM)			
	Muskarinový receptor	Zpětný příjem NE	Zpětný příjem 5-HT	Selektivita 5-HT (NE/5-HT)
(±)-sibutramin	2,650	350	2,800	1,200
(+)-sibutramin	4,010	110	2,100	650
(-)-sibutramin	3,020	2,500	4,900	1,500
(±)-desMe	1,170	10	21	19
(+)-desMe	---	4	44	12
(-)-desMe	654	870	9,200	180

(±)-didesMe	---	16	63/14	39/26
(+)-didesMe	---	13	140	8,9
(-)-didesMe	---	6,2	4,300	12
Atropin	0,31	---	---	---
GBR 1909	---	---	---	5,6/2,6
Imipramin	---	---	145/32	---
Protriptylin	---	3,6/0,9	---	---
Zimelidin	---	---	129	---

Žádná ze sloučenin nevykazuje více než 15% inhibice vazby k β_3 receptoru a afinita k místům s muskarinem byla ve srovnání s atropinem slabá. Dále, vazba k místům se zpětným příjmem NE a 5-HT byla o řád menší než u standardů.

Svrchu uvedené údaje, které byly vytvořeny, jak popsáno výše v příkladu 13, ukazují, že (+)-desmethylsibutramin a (+)-didesmetylsibutramin jsou potenciálními inhibitory zpětného příjmu NE a zpětného příjmu 5-HT, ale mají zanedbatelnou aktivitu na muskarinových receptorech.

4.15 Příklad 15: Orální prostředek

Tvrdé želatinové kapsle, které obsahují metabolity sibutraminu laktosy prosté mohou být připraveny užitím následujících složek:

Sloučenina	5 mg kapsle	10 mg kapsle	20 mg kapsle
------------	-------------	--------------	--------------

Racemický nebo opticky čistý metabolit sibutraminu	5.0	10.0	20.0
Mikrokrystalická celulóza	90.0	90.0	90.0
Předem želatinovaný škrob	100.3	97.8	82.8
Zesíťená karmelosa	7.0	7.0	7.0
Stearan hořečnatý	0.2	0.2	0.2

Racemický nebo opticky čistý metabolit se proseje a smíchá s pomocnými uvedenými látkami. Směs se plní do dvoudílných tvrdých želatinových kapslí vhodných velikostí za použití vhodného zařízení a způsobů dobře známých v oboru. Viz., například, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16. nebo 18. vydání. Další dávky mohou být připraveny změnou plnicí hmotnosti a pokud je to nezbytné, použitím jiné velikosti kapsle. Mohou být vytvořeny některé stabilní tvrdé želatinové kapsle laktosy prostě výše uvedených prostředků.

Slisované tablety metabolitů sibutraminu mohou být připraveny užitím následujících složek:

Složka	5 mg kapsle	10 mg kapsle	20 mg kapsle
--------	-------------	--------------	--------------

Racemický nebo opticky čistý metabolit sibutraminu	5.0	10.0	20.0
Mikrokrystalická celulóza	90.0	90.0	90.0
Předem želatinovaný škrob	100.3	97.8	82.8
Zesíťená karmelosa	7.0	7.0	7.0
Stearan hořečnatý	0.2	0.2	0.2

Racemický nebo opticky čistý metabolit sibutraminu se proseje skrz vhodně síto a smíchá se s prostředky laktosy prostými až vznikne homogenní směs. Suchá směs je prosévána a míchána se stearanem hořečnatým. Výsledná prášková směs se lisuje do tablet požadovaných rozměrů a tvaru. Tablety jiné síly mohou být připraveny změnou poměru aktivní složky a pomocné látky(látek) nebo změnou hmotnosti tablety.

Provedení, podle vynálezu, popsaná výše, jsou určeny jako pouhé příklady a odborníkům bude zřejmé, nebo budou schopni ověření užitím ne více než běžného experimentu, množstvím ekvivalentů určitých postupů výše popsaným. Všechny tyto ekvivalenty budou bez odchýlení se od účelu vynálezu a jsou zahrnuty v následujících nárocích.

Zastupuje:

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu pro výrobu farmaceutického prostředku, určeného pro léčení nebo prevenci poruch, které je možno zlepšit inhibicí zpětného příjmu monoaminů neurony.
2. Použití podle nároku 1, při němž je poruchou, kterou je možno zlepšit inhibicí zpětného příjmu monoaminu neurony disfunkce erekce, afektivní porucha, přibývání na váze, poruchy mozkových funkcí, bolestivé stavy, obsesivní nebo nutkavé poruchy, abúzus různých látek, různé chronické poruchy, úzkostné poruchy, poruchy příjmu potravy, migréna a inkontinence.
3. Použití podle nároku 1, při němž se metabolit sibutraminu podává perorálně, sliznicí nebo transdermálně.
4. Použití kombinace léčebně nebo preventivně účinného množství inhibitoru zpětného příjmu dopaminu a antagonisty 5-HT₃ pro výrobu farmaceutického prostředku, určeného k léčení nebo prevenci disfunkce erekce.
5. Použití podle nároku 4, při němž je inhibitorem zpětného příjmu dopaminu racemický nebo opticky čistý metabolit sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, solvát nebo clathrát.
6. Použití podle nároku 4, při němž se jako látka, antagonistující 5-HT₃, užíje antiemetická látka ze skupiny

granisetron, metoclopramid, ondansetron, renzaprid, zacoprid, tropisetron a opticky čisté stereoisomery, účinné metabolity a farmaceuticky čisté soli, clathráty a solváty těchto látek.

7. Použití podle nároku 4, při němž se inhibitor zpětného příjmu dopaminu a/nebo látka, antagonizující 5-HT₃ podává transdermálně nebo sliznicí.

8. Použití racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu nebo jeho farmaceuticky čisté soli, solvátu nebo clathrátu pro výrobu farmaceutického prostředku, určeného pro léčení nebo prevenci dysfunkce erekce.

9. Použití podle nároku 8, při němž se metabolit sibutraminu podává transdermálně nebo sliznicí.

10. Použití racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu pro výrobu farmaceutického prostředku, určeného pro prevenci nebo léčení afektivních poruch.

11. Použití podle nároku 10, při němž se afektivní porucha volí ze skupiny deprese, poruchy s deficitem pozornosti, poruchy s deficitem pozornosti a s hyperaktivitou, bipolární a manické stavy, poruchy nálady a cyklothymické poruchy, s výhodou jde o deprese nebo poruchy s deficitem pozornosti.

12. Použití podle nároku 10, při němž je afektivní poruchou porucha s deficitem pozornosti a jako metabolit sibutraminu se užije (-)-desmethylsibutramin nebo

(-)-didesmethylsibutramin.

13. Použití racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu pro výrobu farmaceutického prostředku, určeného pro prevenci nebo léčení přibývání na váze nebo obezity.

14. Použití racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu pro výrobu farmaceutického prostředku, určeného pro prevenci nebo léčení poruch mozkových funkcí.

15. Použití podle nároku 14, při němž poruchou mozkové funkce je senilní demence, demence Alzheimerova typu, ztráta paměti, amnesie, amnestický syndrom, poruchy vědomí, koma, snížení pozornosti, poruchy řeči, Parkinsonova nemoc, Lennoxův syndrom, autismus, epilepsie, hyperkinetický syndrom a schizofrenie.

16. Použití racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu pro výrobu farmaceutického prostředku, určeného pro prevenci nebo léčení bolestivých stavů.

17. Použití podle nároku 16, při němž je bolestivým stavem chronická bolest.

18. Použití racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu pro výrobu farmaceutického

prostředku, určeného pro prevenci nebo léčení obsesivně nutkavých poruch.

19. Použití racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu pro výrobu farmaceutického prostředku, určeného pro prevenci nebo léčení abúzu různých látek.

20. Použití podle nároku 19, při němž je abúzus návykem na kokain.

21. Použití racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu pro výrobu farmaceutického prostředku, určeného pro prevenci nebo léčení návyku na nikotin.

22. Použití racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu pro výrobu farmaceutického prostředku, určeného pro usnadnění odvykání návyku na nikotin.

23. Použití racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu pro výrobu farmaceutického prostředku, určeného pro prevenci nebo léčení přírůstku na váze ve spojení s odstraněním návyku na nikotin.

24. Použití racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu pro výrobu farmaceutického

prostředku, určeného pro prevenci nebo léčení různých chronických poruch ze skupiny narkolepsie, chronický únavový syndrom, afektivní poruchy v souvislosti s ročním obdobím, fibromyalgie a premenstruální syndrom.

25. Použití podle nároku 24, při němž je chronickou poruchou narkolepsie, premenstruální syndrom nebo syndrom chronické únavy.

26. Použití racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu pro výrobu farmaceutického prostředku, určeného pro prevenci nebo léčení úzkostných stavů.

27. Použití racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu pro výrobu farmaceutického prostředku, určeného pro prevenci nebo léčení poruch přijímání potravy.

28. Použití racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu pro výrobu farmaceutického prostředku, určeného pro prevenci nebo léčení migrény.

29. Použití racemického nebo opticky čistého metabolitu sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo clathrátu pro výrobu farmaceutického prostředku, určeného pro prevenci nebo léčení inkontinence.

30. Použití podle nároku 29, při němž inkontinencí je inkontinence stolice, inkontinence moči při stresu, při námaze, nutková inkontinence, reflexní inkontinence, pasivní inkontinence nebo inkontinence z přebytku moči.

31. Použití podle některého z nároků 1, 5, 8, 10, 13, 14, 16, 18, 19, 21 až 24 a 26 až 29, při němž se metabolit sibutraminu volí ze skupiny
(+)-desmethylsibutramin, (-)-desmethylsibutramin,
(±)-desmethylsibutramin, (+)-didesmethylsibutramin,
(-)-didesmethylsibutramin a (±)-didesmethylsibutramin.

32. Použití podle některého z nároků 1 a 5, při němž se užívá množství metabolitu sibutraminu 0,1 až 60 mg denně, s výhodou 2 až 30 mg a zvláště 5 až 15 mg denně.

33. Použití podle některého z nároků 10, 13, 14, 16, 18, 19, 21 až 24 a 26 až 29, při němž se užije další farmakologicky účinná látka.

34. Použití podle nároku 33, při němž je další farmakologicky účinnou látkou sloučenina, která působí na centrální nervový systém, ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného příjmu serotoninu, agonistů a antagonistů 5-HT₃, hypnotik a sedativ, látek, užívaných k léčení psychiatrických poruch, látek, stimulujících CNS, agonistů receptoru dopaminu, antipanických látek, látek s kardiovaskulárním účinkem, protivirových látek, antibiotik, antifungálních látek a protinádorových látek.

35. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í
s e t í m, že jako svou účinnou složku obsahuje metabolit sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelnou

sůl, solvát nebo clathrát spolu s farmaceuticky přijatelnými pomocnými látkami.

36. Farmaceutický prostředek podle nároku 35, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se metabolit sibutraminu volí ze skupiny (+)-desmethylsibutramin, (-)-desmethylsibutramin, (±)-desmethylsibutramin, (+)-didesmethylsibutramin, (-)-didesmethylsibutramin a (±)-didesmethylsibutramin.

37. Farmaceutický prostředek podle nároku 35, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se metabolit sibutraminu volí ze skupiny (+)-desmethylsibutramin, (-)-desmethylsibutramin, (+)-didesmethylsibutramin, (-)-didesmethylsibutramin.

38. Farmaceutický prostředek podle nároku 35, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje metabolit sibutraminu v množství 0,1 až 60 mg, s výhodou v množství 2 až 30 mg a zvláště v množství 5 až 15 mg.

39. Farmaceutický prostředek podle nároku 35, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je upraven pro podání perorální, podání sliznicí, rektální podání, parenterální, transdermální nebo podkožní podání, s výhodou pro perorální podání, podání sliznicí nebo transdermální podání.

40. Farmaceutický prostředek podle nároku 35, v y z n a č u j í c í s e t í m, že navíc obsahuje další farmakologicky účinnou látku.

41. Farmaceutický prostředek podle nároku 40, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako další farmakologicky účinnou látku obsahuje sloučeninu, která působí na centrální nervový systém, ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného příjmu serotoninu, agonistů a antagonistů 5-HT₃, hypnotik a sedativ, látek, užívaných k léčení psychiatrických poruch, látek, stimulujících CNS, agonistů receptoru dopaminu, antipanicových látek, látek s kardiovaskulárním účinkem, protivirových látek, antibiotik, antifungálních látek a protinádorových látek.

42. Farmaceutický prostředek podle nároku 41, v y z n a č u j í c í s e t í m, že další farmakologicky účinnou látkou je antagonist 5-HT₃, s výhodou je tímto antagonistou antiemetická látka, která se volí ze skupiny granisetron, metoclopramid, ondansetron, renzaprid, zacoprid, tropisetron, opticky čisté stereoisomery těchto látek, jejich účinné metabolity, jejich farmaceuticky přijatelné soli, clathráty nebo solváty.

43. Farmaceutický prostředek podle nároku 42, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje látku, antagonistující 5-HT₃ v množství 0,5 až 500 mg, s výhodou 1 až 350 mg a zvláště 2 až 250 mg.

44. Farmaceutický prostředek prostý laktózy, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako svou účinnou složku obsahuje metabolit sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát nebo clathrát spolu s farmaceuticky přijatelnými pomocnými látkami.

45. Farmaceutický prostředek podle nároku 44,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že se pomocné
prostředky volí ze skupiny sodná sůl zesítěné karmelózy,
mikrokrytalická celulóza, předem gelatinizovaný škrob a
stearan hořečnatý.

46. Farmaceutický prostředek podle nároku 44,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že je v podstatě
prostý monosacharidů nebo disacharidů.

47. Použití racemického nebo opticky čistého metabolitu
sibutraminu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli,
solvátu nebo clathrátu pro výrobu farmaceutického
prostředku, určeného pro léčení nebo prevenci poruch nebo
stavů, které je možno zlepšit inhibicí zpětného příjmu
monoaminů neurony, jako jsou poruchy erektce, afektivní
poruchy, přírůstek na váze nebo obezita, poruchy
mozkových funkcí, bolestivé stavy, obsesivně nutkavé
poruchy, zneužívání různých látek, návyk na nikotin,
přírůstek na váze v souvislosti s odvykáním nikotinu,
chronické poruchy ze skupiny narkolepsie, chronický
únavový syndrom, afektivní poruchy v souvislosti s ročním
obdobím, fibromyalgie, premenstruální syndrom, úzkostné
stavy, poruchy příjmu potravy, migréna nebo inkontinence
a usnadnění odvykání kouření.

Zastupuje: