

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **25.10.2001**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **14.11.2000**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/00124814**
(33) Země priority: **EP**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.09.2003**
(Věstník č. 9/2003)
(86) PCT číslo: **PCT/EP01/12325**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/039988**

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 1434

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/44
A 61 K 31/275
A 61 P 25/22

(71) Přihlašovatel:
MERCK PATENT GMBH, Darmstadt, DE;

(72) Původce:
Bartoszyk Gerd, Weiterstadt, DE;

(74) Zástupce:
Matějka Jan JUDr., Národní třída 32, Praha, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Použití kombinovaných selektivních dopamin D2
receptorových antagonistů a 5-HT_{1A}
receptorových agonistů**

(57) Anotace:

Použití sloučenin, které jsou kombinovanými selektivními dopamin D2 receptorovými antagonisty a 5-HT_{1A} receptorovými agonisty, zejména (R)-(-)-2-[5-(4-fluorfenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]chromanu nebo jeho fyziologicky přijatelných solí nebo N-(4'-fluor-3-bifenylmethyl)-N-2-(3-kyanfenoxylethyl)aminu nebo jeho fyziologicky přijatelných solí pro výrobu léčiv k použití ve veterinární medicíně pro ošetřování do sebe zaměřených traumatických poruch souvisejících s původci stresového chování, nutkavých poruch souvisejících s původci stresového chování a stavů úzkosti souvisejících s původci stresového chování.

01-771-03-Ma

Použití kombinovaných selektivních dopamin D2 receptorových antagonistů a 5-HT_{1A} receptorových agonistů

Oblast techniky

Vynález se týká použití sloučenin, které jsou kombinovány mi selektivními dopamin D2 receptorovými antagonisty a 5-HT_{1A} receptorových agonisty, pro výrobu léčiv k použití ve veterinární medicíně pro léčení nebo profylaxi poruch souvisejících s původci stresového chování.

Zvláště se vynález týká použití kombinace selektivních dopamin D2 receptorových antagonistů a 5-HT_{1A} receptorových agonistů ze souboru zahrnujícího (R)-(-)-2-[5-(4-fluorfenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]chromanu nebo jeho fyziologicky přijatelné soli nebo N-(4'-fluor-3-bifenylmethyl)-N-2-(3-kyanfenoxyethyl)amin nebo jeho fyziologicky přijatelné soli pro výrobu léčiv k použití ve veterinární medicíně pro ošetřování nutkavých traumatických poruch souvisejících s původci stresového chování a/nebo úzkostných stavů souvisejících s původci stresu.

Dosavadní stav techniky

Z amerického patentového spisu číslo US 5 767132 jsou známy (R)-(-)-2-[5-(4-fluorfenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]chroman a jeho fyziologicky přijatelné soli (sloupec 9, řádka 6 až 32) a způsob jejich přípravy (příklad 19). Ve spise je popsána sloučenina jako kombinovaný selektivní dopamin D2 receptorový antagonist a 5-HT_{1A} receptorový agonist. Z amerického patentového spisu číslo US 5 767132 jsou známy N-(4'-fluor-3-bifenylmethyl)-N-2-(3-kyanfenoxyethyl)amin a jeho fyziologicky přijatelné soli (sloupec 9, řádka 6 až 32) a způsob je-

jich přípravy (příklad 6). Ve spise je popsána sloučenina jako kombinovaný selektivní dopamin D2 receptorový antagonist a 5-HT_{1A} receptorový agonist.

Proto se uvádí použití (R)-(-)-2-[5-(4-fluorfenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]chromanu a jeho fyziologicky přijatelných adičních solí s kyselinou a použití N-(4'-fluor-3-bifenylmethyl)-N-2-(3-kyanfenoxyethyl)amin a jeho fyziologicky přijatelných solí pro výrobu léčiva pro profylaxi a léčení následků mozkového infarktu (apoplexia cerebri), jako jsou mrtvice a mozková ischemie, pro profylaxi a léčení mozkových poruch, jako jsou například migrena, zvláště v geriatrice podobným způsobem jako určité ergotové alkaloidy pro ošetřování stavů úzkosti, napětí a deprese, pro ošetřování sexuální dysfunkce způsobené centrálním nervovým systémem, poruch spánku nebo absorpce potravin nebo pro ošetřování psychóz (schizofrenie).

Přídavně jsou také vhodné k eliminaci kognitivních potíží, ke zlepšení schopnosti učení a paměti a k ošetřování Alzheimerovy choroby. Kromě toho se mohou používat pro ošetřování vedlejších účinků hypertenze, v endokrinologii a v gynekologii, například k léčení akromegalie, hypogonadizmu, sekundární amenorrhey, předmenstruačního syndromu nebo nežádoucí laktace v šestinedělí.

Úkolem vynálezu je poskytnutí nového použití sloučenin, které jsou kombinovanými selektivními dopamin D2 receptorovými antagonisty a 5-HT_{1A} receptorovými agonisty, zvláště (R)-(-)-2-[5-(4-fluorfenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]chromanu a jeho fyziologicky přijatelných solí nebo použití N-(4'-fluor-3-bifenylmethyl)-N-2-(3-kyanfenoxyethyl)aminu a jeho fyziologicky přijatelných solí zvláště pro oblasti veterinární mediciny.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je použití sloučenin, které jsou kombinovanými selektivními dopamin D2 receptorovými antagonisty a 5-HT_{1A} receptorových agonisty, pro výrobu léčiv k použití ve veterinární medicíně pro ošetřování poruch souvisejících s původci stresového chování.

Zjistilo se, že sloučenin, které jsou kombinovanými selektivními dopamin D2 receptorovými antagonisty a 5-HT_{1A} receptorovými agonisty, zejména (R)-(-)-2-[5-(4-fluorfenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]chroman nebo jeho fyziologicky přijatelné soli nebo N-(4'-fluor-3-bifenylmethyl)-N-2-(3-kyanfenoxyethyl)amin nebo jeho fyziologicky přijatelné soli působí také proti poruchám souvisejícím s původci stresového chování ve veterinární medicíně.

Poruchy, spojené s původci stresového chování, zahrnují nutkové traumatické poruchy spojené s původci stresu v chování (známé také jako sebezraňující chování) a nutkové poruchy spojené s původci stresu v chování (například C.C. Pinney, The illustrated veterinary guide for dogs, cats, birds and exotic pets, McGraw Hill 1992; U.A. Luescher, Psychopharmacology of Animal Behavior, Blackwell Science Inc. Malden, str. 203 až 221, 1998, vydavatelé N.H. Dodman a L. Shuster). Nutkové traumatické poruchy, spojené s původci stresového chování (známé také jako sebezraňující chování) a nutkové poruchy, spojené s původci stresového chování, vedou obecně ke stereotypnímu chování zvířat, což je známý problém vlastníků zvířat, pastevců, pečovateli v zoologických zahradách a veterinářů. Nutkové traumatické poruchy se vyznačují sebezraňujícím chováním, jako je akrální dermatitida způsobená lízáním (acral lick dermatitis, ALD), ocucávání, vrtění a chytání ocasu, okusování nehtů a očichávání zadků psů, psychogenická alopecie (vytrhávání srsti), chytání za ocas, otírání líce packou a hyperesthesie u

koček a vytrhávání peří (trichotillomanie) u ptáků.

Nutkové chování lze pozorovat i u jiných druhů zvířat, například opakování nebo ritualizované podávání packy u zvířat v zoologické zahradě, škrabání, sebemutace nebo kolébání ("weaving") koní.

Například intenzivní zvířecí chování je charakteristické pro vyšší zvířecí populace v uzavřeném prostoru. Zvířata chovaná v takových podmínkách zažívají extrémní stres a vyvíjí se u nich jak traumatické, tak nutkové poruchy, například okusování mříží u prasat na farmách výroby masa, nebo vytrhávání peří u slepic ve farmách produkujících vejce (například M. Kiley-Worthinton, Behavioral problems of farm animals, Oriol Press, Stockfields, 1977; R.J. Young a kol., Appl. Anim. Behav. Sci. 39, str. 237 až 247, 1994).

Úzkostné poruchy jsou považovány za komorbidní s na sebe zaměřenými traumatickými poruchami a s některými nutkovými poruchami, jelikož se vyvíjejí za stejných okolností.

Jako tyto poruchy jsou ve veterinární praxi velmi běžné nutkové traumatické poruchy, například akrální dermatitida způsobená lízáním u psů, psychogenická alopecie u koček, vytrhávání peří u ptáků chovaných v klecích, sebepoškozování, aerofagie a kolébání u koní a jsou obvyklým důvodem, proč chovatelé domácího zvířectva vyhledávají poradu veterinářů (například R.R. Keiper, Anim. Behav. 18, str. 353 až 357, 1970; G. G. Vecciotti a R. Galanti, Livestock Prod. Sci. 14, str. 91 až 95, 1986; C. Davis, Vet. Clin. N Am. Sm. An. Pract. 21, str. 1281 až 1288, 1991; C.C. Pinney, The illustrated veterinary guide for dogs, cats, birds and exotic pets. McGraw Hill, 1992; D.J. Stein a N.H. Dodman, Comp. Psychiatr. 35, str. 275 až 285, 1994).

Akrální dermatitida způsobená lízáním je stav charakterizovaný nadměrným olizováním tlapek a škrabáním u psů. To vede k charakteristické dermatitidě; jinými následky jsou akutní a chronická osteomyelitida. Akrální dermatitida, způsobená lízáním, známá též jako lízací granulom, vytváří plochy bez srsti a poranění, která mohou zasahovat několik centimetrů končetiny až celou končetinu, nakonec zanícenou a vředovitou, způsobující nepohodlí, bolest a ve vážných případech ochromení. Osteomyelitida představuje supurativní infekci kostní tkáně s progresivním průběhem se známkami destrukce kosti a vytvoření atrofických ohnisek v kosti; v některých případech se vytváří sekvestry a vadné srůsty. Porucha se vyskytuje u některých druhů velkých psů (náchylní jsou obzvláště doberman, němečtí ovčáci, psi "great danes", zlatí retrieveri, labradorští retrieveri, irští setři a weimaraneri) a může být běžnější ve zvláštních rodech plemen (například L. Veith, Canine Pract. 14, str. 15 až 22, 1986; J.J. Van Nes, J.Am. Vet. Med. Assoc. 198, str. 157 až 160, 1986; S.D. White, J.Am. Vet. Med. Assoc. 202, str. 1073 až 1076, 1990; B.A. Goldberger a J.L. Rapoport, J. Anim. Hosp. Assoc. 27, str. 179 až 182, 1990; U.A. Luescher a kol., Vet. Clin. N Am. Sm. Anim. Pract. 21, str. 401 až 413, 1991; K. Overall, J. Am. Vet. Assoc. 205, str. 1733 až 1741 1994; U.A. Luescher, Vet. Intern. 10, str. 7 až 12, 1998).

Psychogenická plešatost se vyskytuje u koček, kde nadměrné vytrhávání chlupů vede k holým tlapkám (například U.A. Luescher, Vet. Clin. N Am. Sm. Anim. Pract. 21, str. 401 až 413, 1991; J.W.S. Bradshaw a kol., J.Appl. An. Behav. Sci. 52, str. 373 až 379, 1997; J. Dehasse, Appl. An. Behav. 52, str. 365 až 371, 1997; L.S. Sawyer a kol., J. Am. Vet. Med. Assoc. 214, str. 71 až 74, 1999). Chování zvířat je zpravidla považováno za poruchu vyvolanou stresem. Veškré snahy vedou k psychogenické plešatosti.

Vytrhávání peří je pozorováno u velké oblasti ptačích dru-

hů. Komplikace spojené s touto poruchou zahrnují závažné krvácení, infekci a hypothermii. Je také známo, že stres a uvěznění mají význam v tomto chování. Velký sklon k tomu mají ptáci "African greys" a "Timneh greys", andulky, papoušci rosely, neofemas a jiné různé druhy malých australských papoušků zejména s dlouhým ocasem, papoušci kakadu, papoušci electus, malí polynéští papoušci lori, malí papoušci Agaformis, Loriculus a Psittacula a papoušci ara (například R.R. Keiper, Anim. Behav. 18, str. 353 až 357, 1970; D. Alderton, An essential reference for keeping more than 200 parrot family species, Salamander Books, 1992; G.A. Gallerstein, The complete bird owner's handbook, Macmillan, 1994; C. Davis, Vet. Clin. N Am. Sm. An. Pract. 21, str. 1281 až 1288, 1991; F. Iglauer a R. Rasim, J. Sm. An. Pract. 34, str. 564 až 566, 1993; P.S. Brodnick a kol., J. Behav. Ther. Exp. Psychiatr. 25, str. 189 až 196, 1994; S. Blanchard, Pet Bird Report 23, 1995; S.V. Juarbe-Diaz, J. Am. Vet. Med. Assoc. str. 1562 až 1564, 2000).

Sebepoškozující chování koní spočívá v kousání vlastního těla (boků, noh, boční hrudníkové stěny, prsní oblasti, ocasu) a jiné nekontrolovatelné násilné chování, zpravidla zahrnující chození dokola, hrbení, odírání, kopání zadníma nohama, někdy za hryzní boků, ramen nebo hrudi a za hlasitých projevů. V extrémních případech může kůň vrhat své tělo nebo hlavu do stěny nebo jiného pevného předmětu. Jedna příhoda může trvat několik minut bez přerušení a příhody se mohou opakovat během několika denních hodin. Kromě toho rány od pokousání, nejčastější poranění, jsou na nohách a kopytech od vrcení a nárazů. Sebepoškozování je nejběžnější u koní arabských, Quarterhorse a u amerických hřebců Standardbred, ačkoli se vyskytuje u obou pohlaví a v řadě jiných plemen (například A.F. Frazer, The behavior of the horse, CAB International, Oxon, 1992; L.C. Winkill a kol., Appl. An Behav. Sci, 48, str. 25, 1996).

Aerofagie je nejznámější stájové chování. Koně hryžou

předmět, hrbí šíji, trhají zuby a polykají vzduch. Aerofagie nepoškozuje pouze koňovo okolí, může ohrožovat jeho život. Aerofagie vede ke ztátám hmotnosti, ke špatnému výkonu, k plynatosti a k nadměrnému opotřebení zubů (například N.H. Dodman a kol., Am. J. Vet. Res. 48, str. 311 až 319, 1987; M. Minero a kol., Proc. Measuring Behav. 1996).

Přešlapování u koní je podivné chování, při kterém se kůň pohupuje po dlouhou dobu z jedné přední nohy na druhou. Přešlapování se obvykle vyskytuje u koní držených ve stájích (například A.F. Frazer, The behavior of the horse, CAB International, Oxon, 1992).

Léčení těchto poruch je obtížné a někdy odolává jakékoli snaze.

Hydrochlorid clomipraminu, což je tricyklická antidepresivní droga s inhibičními vlastnostmi reabsorpce serotoninu (5-HT), k léčení na sebe zaměřených traumatických poruch nebo nutkavých poruch nebo úzkostných stavů (například M.H. Grindlinger a E. Ramay, Proc. Assoc. Avian Vet. 1992; P.A. Mertens a N.H. Dodman, Kleintierpraxis 41, str. 313 až 392, 1996; R.A. Eckstein a B.L. Hart, J. Am. An. Hosp. Assoc. 32, str. 225 až 230, 1996; R.A. Casey, Vet. Rec. 142, str. 587 až 588, 1998; K. Seksel a M.J. Lindeman, Aust. Vet. J. 76, str. 317 až 321, 1998; A. L. Podberscek a kol., Vet. Rec. 145, str. 365 až 369, 1999; L.S. Saxyer a kol., J. Am. Vet. Med. Assoc. 214, str. 71 až 74, 1999). Alternativně se používá selektivních inhibitorů (SSRI) reabsorpce serotoninu (5-HT), jako fluoxetinu u takových druhů včetně koní (například K.L. Overall, Can. Pract. 21, str. 20 až 24, 1996; P.A. Mertens, ESVCE Newsletter 3, číslo 4/5, 1997; H.G. Nurnberg a kol., Biol. Psychiatr. 41, str. 226 až 229, 1997; D. Wynchank a M. Berk, Depress. Anxiety 8, str. 21 až 23, 1998; J. Romatowski, Feline Pract. 26, str. 14 až 15, 1998).

Podobně jsou popsány blokátory D2 dopaminu, jako je haloperidol, které jsou účinné u psů, koček, ptáků, koní, prasat a dalších živočichů včetně zvířat v zoologických zahradách a zvířat divoce žijících (například J.M. Hofmeyer, J. S. Afr. Vet. Assoc. 52, str. 273 až 282, 1981; R.J. Danzer, Anim. Sci 62, str. 1776 až 1786, 1986; D. Kennes a kol., Eur. J. Pharmacol 153, str. 19 až 24, 1988; G.C. Gandini a kol., J. S. Afr. Vet. Assoc. 60, str. 206 až 207, 1988; E. Von Borell a F.J. Smith, Life Sci. 49, str. 309 až 314, 1991; F. Iglauer a R.Rasim, J. Sm. An. Pract. 34, str. 564 až 566, 1993; T. Willemse, Eur. Neuropsychopharmacol., 4, str. 39 až 45, 1994; F. Iglauer a kol., Lab. Anim. 29, str. 385 až 293, 1995; H.G. Nurnberg a kol., Biol. Psychiatr. 41, str. 226 až 229, 1997; U.A. Luescher, Psychopharmacology of Animal Behavior, Blackwell Science Inc. Malden str. 203 až 221, 1998, nakladatelé N. H. Dodman a L. Shuster; Y. Uchida a kol., J. Am. Vet. Med. Assoc. 212, str. 354 až 355, 1998).

Ačkoli nejsou receptorové agonisty serotoninu 5-HT_{1A} zavedeny jako farmakologická léčba zvířat, je navrhován receptor agonistu 5-HT_{1A} busprion alespoň pro psy a kočky (B.L. Hart a kol., J. Am. Vet. Med. Assoc. 203, str. 254 až 258, 1993; K.L. Overall, J. Am. Vet. Med. Assoc. 205, str. 694 až 696, 1994; W. Jochle, Tierärztl. Prax. 26, str. 410 až 421, 1998). Je však dávno známo, že agonoisty receptoru 5-HT_{1A} snižují stres a léčí úzkostlivost zvířat (například J.E. Barrett a K.E.Vanover, Psychopharmacology 112, str. 1 až 12, 1993; G. Griebel, Pharmac. Ther. 65, str. 319 až 395, 1995; F.G. Graeff a kol., Pharmacol. Biochem. Behav. 54, str. 129 až 141, 1996) a lidí (například J.P. Feighner, J. Clin. Psychiatr. 43, str. 103 až 108, 1982; A.F. Jacobson a kol., Pharmacotherapy 5, str.290 až 296, 1985; J.J. Sramek a kol., Depress. Anxiety 9, str. 131 až 134, 1999). Kromě toho se ukázalo, že agonoisty receptoru 5-HT_{1A} jsou účinné samotné (J.P. Apter a L.A. Allen, J. Clin. Psychopharmacol. 19, str. 86 až 93, 1999) a zejména ke zvýšení

účinku SSRI (P.J. Markovitz a kol. Am. J. Psychiatr. 147, str. 798 až 800, 1990) v nutkavě-chorobných poruchách u lidí, které se v některých aspektech (například trichotilomanie, onychofagie, nutkavé kontrolování, nadměrné mytí) podobají nutkavým traumatickým poruchám a chorobným poruchám u zvířat (například E. Yadin a kol., Pharmacol. Biochem. Behav. 40, 311 až 315, 1991; J.L. Rapoport a kol., Arch. Gen. Psychiatr. 49, str. 517 až 521, 1992; P.S. Bordnick a kol., J. Behav. Ther. Exp. Psychiatr. 25, str. 189 až 196, 1994; D.J. Stein a N.H. Dodman, Comp. Psychiatr. 35, str. 275 až 285, 1994; H.G. Nurnberg a kol., Biol. Psychiatr. 41, str. 226 až 229, 1997; H. Szechtman a kol. Behav. Neurosci. 112, str. 1475 až 1485, 1998; Pol. J. Pharmacol. 51, str. 55 až 61, 1999).

Proto představuje kombinace dopamin D2 blokátoru a 5-HT_{1A} receptorového agonistu představovaná (R)-(-)-2-[5-(4-fluorfenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]chromanem nebo jeho fyziologicky přijatelnými solemi výhodu ve srovnání s použitím D2 blokátoru samotného zvláště pro přídatné anxiolytické/stres snižující vlastnosti se zřetelem na 5-HT_{1A} agonistickou účinnost.

Vynález se proto týká použití kombinovaných selektivních dopamin D2 receptorových antagonistů a 5-HT_{1A} receptorových agonistů zvláště (R)-(-)-2-[5-(4-fluorfenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]chromanu nebo jeho fyziologicky přijatelných solí nebo N-(4'-fluor-3-bifenylmethyl)-N-2-(3-kyanfenoxyethyl)aminu nebo jeho fyziologicky přijatelných solí pro výrobu léčiv k použití ve veterinární medicíně pro léčení na sebe zaměřených traumatických poruch včetně akrální dermatitidy spojené s lízáním u psů, psychogenické alopecie u koček a vytrhávání peří u ptáků a/nebo nutkavých poruch a nebo stavů úzkosti, které jsou spojeny s původci stresového chování.

Vynález se zvláště týká použití (R)-(-)-2-[5-(4-fluorfe-

nyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]chromanu nebo jeho fyziologicky přijatelných solí pro výrobu léčiv k použití ve veterinární medicíně pro léčení poruch souvisejících s původci stresového chování.

Vynález se týká také použití N-(4'-fluor-3-bifenylmethyl)-N-2-(3-kyanfenoxyethyl)aminu nebo jeho fyziologicky přijatelných solí pro výrobu léčiv k použití ve veterinární medicíně pro léčení poruch souvisejících s původci stresového chování.

Výhodnou solí (R)-(-)-2-[5-(4-fluorfenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]chromanu je hydrochlorid (R)-(-)-2-[5-(4-fluorfenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]chromanu.

Vynález se proto týká použití k výrobě léčiv pro aplikaci ve veterinární medicíně k léčení poruch spojených se stresovým chováním jako farmakologicky přijatelné soli (R)-(-)-2-[5-(4-fluorfenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]chroman hydrochloridu (R)-(-)-2-[5-(4-fluorfenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]chromanu.

Výhodnou solí N-(4'-fluor-3-bifenylmethyl)-N-2-(3-kyanfenoxyethyl)aminu je maleát N-(4'-fluor-3-bifenylmethyl)-N-2-(3-kyanfenoxyethyl)aminu.

Vynález se proto týká použití k výrobě léčiv pro aplikaci ve veterinární medicíně k léčení poruch spojených se stresovým chováním jako farmakologicky přijatelné soli N-(4'-fluor-3-bifenylmethyl)-N-2-(3-kyanfenoxyethyl)aminu maleátu N-(4'-fluor-3-bifenylmethyl)-N-2-(3-kyanfenoxyethyl)aminu.

Dále se vynález týká použití farmaceutických prostředků pro veterinární medicínu k ošetřování poruch spojených se stresovým chováním obsahujících alespoň jednu sloučeninu, která je kombinovaným selektivním dopamin D2 receptorovým antagonistem

a 5-HT_{1A} receptorovým agonistem, zvláště (R)-(-)-2-[5-(4-fluorfenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]chroman nebo jeho fyziologicky přijatelné soli nebo N-(4'-fluor-3-bifenylmethyl)-N-2-(3-kyanfenoxyethyl)amin nebo jeho fyziologicky přijatelné soli, spolu s alespoň jedním pevným, tekutým nebo polotekutým excipientem nebo adjuvantem pro léčení poruch souvisejících se stresovým chováním.

Vynález tak poskytuje farmaceutický prostředek k léčení poruch souvisejících se stresovým chováním zvířat k použití ve veterinární medicíně, který obsahuje alespoň hydrochlorid (R)-(-)-2-[5-(4-fluorfenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]chroman a alespoň jednu pomocnou látku.

Vynález též poskytuje farmaceutický prostředek k léčení poruch souvisejících se stresovým chováním zvířat k použití ve veterinární medicíně, který obsahuje alespoň N-(4'-fluor-3-bifenylmethyl)-N-2-(3-kyanfenoxyethyl)amin a/nebo jednu z jeho farmaceuticky přijatelných solí a alespoň jednu pomocnou látku.

Výhodnými excipienty jsou organické nebo anorganické látky, které se hodí k enterálnímu (například orálnímu), parenterálnímu nebo topickému podání, a které nereagují s účinnými sloučeninami, jako jsou například voda, rostlinné oleje, benzylalkoholy, alkylenglykoly, polyethylenglykoly, glyceroltriacetát, želatina, uhlohydráty, jako je laktóza nebo škrob, stearát hořečnatý, mastek, ropná vazelina. Formy, kterých se používá k orálnímu podání, jsou obzvláště tablety, pilulky, cukrem povlečené tablety, kapsle, prášky, granule, sirupy, tekutiny nebo kapky, formy pro rektální aplikaci jsou obzvláště čípky, formy pro parenterální podání jsou zejména roztoky, s výhodou olejové nebo vodné roztoky, dále suspenze, emulze nebo implantáty a formy pro zevní podání jsou transdermální náplasti, masti, krémy nebo prášky. Účinné sloučeniny mohou být také lyofilizovány a výsledné lyofilizáty jsou použitelné

například k přípravě injektovatelných produktů. Uvedené prostředky mohou být ve sterilizované formě a/nebo obsahují pomocné látky, jako jsou kluzná, konzervační a/nebo zvlhčovací činidla, emulze, soli k řízení osmotického tlaku, pufry, barvicí, ochucovací a/nebo jiné účinné přísady, například jeden nebo několik vitaminů.

Sloučeniny, (R)-(-)-2-[5-(4-fluorfenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]chroman a jeho fyziologicky přijatelné soli nebo N-(4'-fluor-3-bifenylmethyl)-N-2-(3-kyanfenoxyethyl)amin nebo jeho fyziologicky přijatelné soli, se podle vynálezu podávají s výhodou obdobně jako jiné známé obchodně dostupné prostředky k léčení poruch souvisejících se stresovým chováním ve veterinární medicíně. Jednotková dávka obsahuje obvykle 0,1 až 300 mg, s výhodou přibližně 0,1 (pro malé ptáky) až 100 mg (pro velké psy) a obzvláště 0,1, 0,5, 1,5, 10, 30, 50, 100, 200 a 300 mg. Prostředek se může podávat jednorázově nebo v několika dávkách, například dvakrát, třikrát nebo čtyřikrát denně. Denní dávka je přibližně 1 až 20 mg/kg tělesné hmotnosti. Avšak specifická dávka pro každé léčené zvíře závisí nejenom na druhu, ale také na dalších různých faktorech, jako jsou například účinnost specifické použité sloučeniny, věk, tělesná hmotnost, celkový zdravotní stav, pohlaví, strava, doba a cesta podání, rychlost vylučování, kombinace farmaceutické látky a závažnost příslušné léčené poruchy. Výhodné je orální podání; vhodné dávky mohou být například smíseny bez větších potíží s krmivem, použít je však možno také jiného způsobu podání (například intramuskulárního nebo transdermálního).

Účinnost sloučenin podle vynálezu dokládají následující klinické studie.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Záměrem studie je posoudit účinnost léčby sloučeninou v případě akrální dermatitidy spojené s lízáním (ALD) u psů v několika střediscích za současné kontroly podáváním placebo veterinárními pracovníky (podle J.L. Rapoport a kol., Arch. Gen. Psychiatr. 49, str. 517 až 521 1992; D. Wynchank a M. Berk, Depress. Anxiety 8, str. 21 až 23, 1998; A.L. Podberscek a kol., Vet. Rec. 145, str. 365 až 369, 1999).

Ošetřuje se 40 psů s ALD podáváním sloučeniny v dávce 10 mg/kg dvakrát denně nebo podáváním placebo, po dobu osmi týdnů. Popřípadě se dávka nastaví podle klinické odezvy. Vlastníci zaznamenávají týdně výskyt poranění a lízací chování a veterináři zaznamenají poranění před léčením a po něm.

Příklad 2

Záměrem studie je posoudit účinnost léčení sloučeninou v případě psychogenické alopecie u koček v několika střediscích za současné kontroly podáváním placebo veterinárními pracovníky (podle K. Seksela a M.J. Lindemana, Aust. Vet. J. 76, str. 317 až 321, 1998).

Ošetřuje se 28 koček s psychogenní alopecií sloučeninou s počáteční dávkou 20 mg/kg jednou denně, nebo podáváním placebo osm týdnů. Popřípadě se dávka nastaví podle klinické odezvy. Vlastníci zaznamenávají týdně výskyt a velikost poranění a veterináři zaznamenají poranění před léčením a po něm.

Příklad 3

Záměrem studie je posoudit účinnost léčení sloučeninou

v případě oškubávání ptáků v několika střediscích za současné kontroly podáváním placebo veterinárními pracovníky (podle P. A. Mertense ESVCE Newsletter č. 4/5, 1997).

Ošetřuje se 24 ptáků, kteří si vytvářejí peří podáváním sloučeniny v množství 5 mg/kg dvakrát denně, nebo podáváním placebo po dobu nejméně čtyř až osmi týdnů. Popřípadě se dávka nastaví podle klinické odezvy. Vlastníci zaznamenávají týdně výskyt a velikost peří prostého poranění a veterináři zaznamenají poranění před léčením a po něm (čtyři nebo osm týdnů).

Průmyslová využitelnost

Kombinované selektivní dopamin D2 receptorové antagonisty a 5-HT_{1A} receptorové agonisty pro výrobu farmaceutických prostředků pro léčbu stresového chování domácích zvířat.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití sloučenin, které jsou kombinovanými selektivními dopamin D2 receptorovými antagonisty a 5-HT_{1A} receptorových agonisty, pro výrobu léčiv k použití ve veterinární medicíně pro ošetřování poruch souvisejících s původci stresového chování.

2. Použití podle nároku 1 jako kombinovaného selektivního dopamin D2 receptorového antagonistu a 5-HT_{1A} receptorového agonistu (R)-(-)-2-[5-(4-fluorfenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]chromanu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli.

3. Použití podle nároku 2 jako fyziologicky přijatelné soli hydrochloridu (R)-(-)-2-[5-(4-fluorfenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]chromanu.

4. Použití podle nároku 1 jako kombinovaného selektivního dopamin D2 receptorového antagonistu a 5-HT_{1A} receptorového agonistu N-(4'-fluor-3-bifenylmethyl)-N-2-(3-kyanfenoxyethyl)aminu nebo jeho fyziologicky přijatelné soli.

5. Použití podle nároku 4 jako fyziologicky přijatelné soli maleátu N-(4'-fluor-3-bifenylmethyl)-N-2-(3-kyanfenoxyethyl)aminu.

6. Veterinární farmakologický prostředek pro léčení poruch souvisejících se stresovým chováním zvířat, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje alespoň jednu sloučeninu, která je kombinovaným selektivním dopamin D2 receptorovým antagonistem a 5-HT_{1A} receptorovým agonistem.

7. Farmaceutický prostředek podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje alespoň (R)-(-)-2-[5-(4-fluorfenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]chroman nebo jeho fy-

22.05.03

ziologicky přijatelnou sůl a alespoň jednu pomocnou látku.

8. Farmaceutický prostředek podle nároku 6, v y z n a č u-
j í c í s e t í m, že obsahuje alespoň N-(4'-fluor-3-bi-
fenylmethyl)-N-2-(3-kyanfenoxyethyl)amin nebo jeho fyziologic-
ky přijatelnou sůl a alespoň jednu fyziologicky přijatelnou
pomocnou látku.