



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 600 23 043 T2 2006.06.14

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 459 749 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 600 23 043.0

(96) Europäisches Aktenzeichen: 04 013 381.1

(96) Europäischer Anmeldetag: 22.06.2000

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 22.09.2004

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: 05.10.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 14.06.2006

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: A61K 31/5375 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

141968 P 01.07.1999 US

144131 P 16.07.1999 US

158256 P 06.10.1999 US

170381 P 13.12.1999 US

(73) Patentinhaber:

Pharmacia & Upjohn Co. LLC, Kalamazoo, Mich.,  
US

(74) Vertreter:

Krohn, S., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Ass., 79108  
Freiburg

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE

(72) Erfinder:

Ahmed, Saeeduddin, Portage, Michigan 49002,  
US; Birgerson, Lars, Martinsville, New Jersey  
08836, US; Cetera, Pasquale, Annandale, New  
Jersey 08801, US; Marshall, Robert Clyde,  
Mattawan, Michigan 49071, US; McArthur, Robert,  
Kalamazoo, Michigan 49009, US; Taylor, Duncan  
P., Kalamazoo, Michigan 49009, US; Wong, Erik  
H.F., Portage, Michigan 49024, US

(54) Bezeichnung: (S,S)-Reboxetin zur Behandlung von Inkontinenz

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung****HINTERGRUND DER ERFINDUNG****Technisches Gebiet der Erfindung**

**[0001]** Die Erfindung betrifft die Verwendung von (S,S)-Reboxetin oder dessen pharmazeutisch akzeptablen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prävention von Inkontinenz.

**Kurzbeschreibung des Standes der Technik**

**[0002]** Viele Arten von Depression, mentalen Störungen, Verhaltensstörungen und neurologischen Störungen haben ihre Ursache in Störungen von Bahnen im Gehirn (brain circuits), die mit Hilfe bestimmter Monoamine als Neurotransmitter Signale weitergeben. Monoamin-Neurotransmitter sind beispielsweise Norepinephrin (Noradrenalin), Serotonin (5-HT) und Dopamin. Ein abgesenkter Norepinephrinspiegel steht in Zusammenhang mit den verschiedensten Symptomen wie Energieslosigkeit, Motivationslosigkeit und Lebens-Desinteresse. Daher ist ein normaler Norepinephrinspiegel entscheidend zur Aufrechterhaltung von Trieb und Fähigkeit zur Belohnung bzw. Wohlbefinden (drive and capacity for reward).

**[0003]** Diese Neurotransmitter wandern vom Ende eines Neurons über einen kleinen Zwischenraum (den synaptischen Spalt) und binden an Rezeptormoleküle an der Oberfläche eines zweiten Neurons. Diese Bindung ruft intrazelluläre Veränderungen hervor, die eine Reaktion oder eine Veränderung in dem postsynaptischen Neuron auslösen oder aktivieren. Die Inaktivierung geschieht primär durch Rücktransport (d.h. Wiederaufnahme) des Neurotransmitters in das präsynaptische Neuron. Abnormalitäten in der Noradrenalin-Transmission führen zu verschiedenen Arten von Depression, mentalen Störungen, Verhaltensstörungen und neurologischen Störungen, die einer Reihe von Symptomen wie Energieslosigkeit, Motivationslosigkeit und Lebens-Desinteresse zugeordnet werden. Allgemein hierzu vgl. R. J. Baldessarini, "Drugs and the Treatment of Psychiatric Disorders: Depression and Mania" in Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New-York, S. 432–439 (1996).

**[0004]** Reboxetin (d.h. 2-[(2-Ethoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholin) steigert beispielsweise die Konzentration von physiologisch aktivem Norepinephrin durch Verhinderung der Wiederaufnahme (Reuptake) des Norepinephrin. Reboxetin ist ein Norepinephrin-Wiederaufnahme-Hemmer und hat sich als wirksam bei der Kurzzeit- (d.h., weniger als 8 Wochen) und Langzeit-Behandlung von Depression herausgestellt. Tatsächlich hat Reboxetin eine Wirksamkeit ähnlich derjenigen von Fluoxetin, Imipramin und Desipramin, die allgemein als Antidepressiva bei Erwachsenen und älteren Patienten verschrieben werden. Vgl. hierzu S. A. Montgomery, Reboxetine: Additional Benefits to the Depressed Patient, Psychopharmacol (Oxf) 11:4 Ergänzung, S9-15 (Zusammenfassung) (1997).

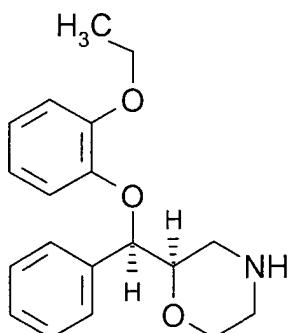
**[0005]** Antidepressiva werden bisweilen in "Generationen" aufgeteilt. Die erste Generation umfasste die Monoaminoxidase-Inhibitoren (wie Isocarboxazid und Phenylhydrazin) sowie tricyclische Wirkstoffe (wie Imipramin). Die zweite Generation der Antidepressiva umfasste Verbindungen wie Mianserin und Trazodon. Die dritte Generation umfasst Wirkstoffe, die als selektive Wiederaufnahme-Hemmer bezeichnet werden (z.B. Fluoxetin, Sertraline, Paroxetin und Reboxetin). Diese Wirkstoffe sind gekennzeichnet durch eine relativ selektive Wirkung auf nur eines der drei Haupt-Monoamin-Systeme, von denen man annimmt, dass die an der Depression beteiligt sind (d.h. 5-HT (Serotonin), Noradrenalin (Norepinephrin) und Dopamin). Vgl. APP Textbook of Psychopharmacology (A. F. Schatzberg und C. B. Nemeroff), American Psychiatric Press, 2. Auflage (1998); Lexicon of Psychiatry, Neurology and the Neurosciences (F. J. Ayd, Jr.), Williams and Wilkins (1995). Die antidepressive Wirksamkeit von Reboxetin zeigt sich durch seine Fähigkeit zur Verhinderung Reserpin-induzierter Blepharospasmen und Hypothermie bei Mäusen, zur Down-Regulation von  $\beta$ -adrenergen Rezeptoren und zur Desensibilisierung von Noradrenalin-gekoppelter Adenylatcyclase. Vgl. hierzu M. Brunello und G. Racagni, "Rationale for the Development of Noradrenaline Reuptake Inhibitors", Human Psychopharmacology, Band 13, S-13–519, Ergänzung 13–519 (1998).

**[0006]** Gemäß einer Studie von Brian E. Leonard sind Desipramin, Maprotilin und Lofepremin relativ selektive Norepinephrin-Wiederaufnahme-Hemmer mit nachgewiesener Wirksamkeit. Diese Stoffe steigern die Präsenz von Nordrenalin im Gehirn und mildern so die Depression. Mianserin und Mirtazepin zeigen ebenfalls Antidepressiva-ähnliche Wirkung, indem sie die Verfügbarkeit von Noradrenalin durch Blockieren der präsynaptischen  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren steigern. Weiterhin sind Oxaprotilin, Fezolamin und Tomoxetin wirksame und selektive Norepinephrin-Wiederaufnahme-Hemmer, die nicht mit den Neurotransmitter-Rezeptoren interagieren

und daher viele der Nebenwirkungen, die für die klassischen tricyclischen Antidepressiva charakteristisch sind, nicht hervorrufen. Vgl. hierzu Brian E. Leonard, "The Role of Noradrenaline in Depression: A Review," *Journal of Psychopharmacology*, Band 11, Nr. 4 (Ergänzung), S. S39–S47 (1997).

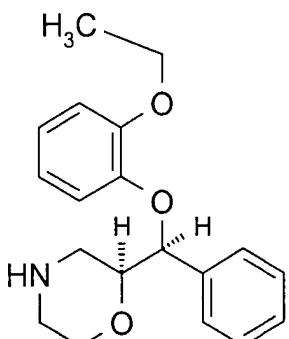
**[0007]** Reboxetin ist ebenfalls ein selektiver Norepinephrin-Wiederaufnahme-Hemmer, der auch weniger Nebenwirkungen hervorruft, als mit der Verabreichung klassischer tricyclischer Antidepressiva verbunden sind. Die antidepressive Wirksamkeit von Reboxetin zeigt sich in seiner Fähigkeit zur Verhinderung Reserpin-induzierter Blepharospasmen und Hypothermie bei Mäusen, zur Down-Regulation von  $\beta$ -adrenergen Rezeptoren und zur Desensibilisierung von Noradrenalin-gekoppelter Adenylylatcyclase. Vgl. hierzu M. Brunello und G. Racagni, "Rationale for the Development of Noradrenaline Reuptake Inhibitors", *Human Psychopharmacology*, Band 13 (Ergänzung), 13–519 (1998).

**[0008]** Reboxetin im Allgemeinen ist beschrieben bei Melloni et al., US-Patente Nr. 4,229,449, 5,068,433 und 5,391,735, sowie in der GB 2167407. Chemisch besitzt Reboxetin zwei chirale Zentren und existiert daher in zwei enantiomeren Diastereomerpaaren, die hier als Isomere (I) bis (IV) dargestellt sind:



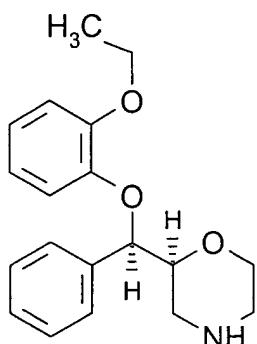
(I)

(R,R) 2-[(2-Ethoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholin



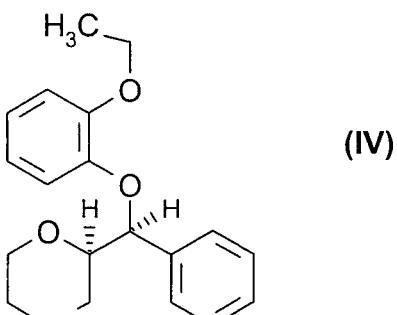
(II)

(S,S) 2-[(2-Ethoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholin



(III)

(R,S) 2-[(2-Ethoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholin



(S,R) 2-[(2-Ethoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholin

**[0009]** Viele organische Verbindungen existieren in optisch aktiven Formen, d.h. sie haben die Fähigkeit, die Ebene von linear polarisiertem Licht zu drehen. Bei der Beschreibung einer optisch aktiven Verbindung werden die Präfixe R und S zur Bezeichnung der absoluten Konfiguration des Moleküls um sein chirales Zentrum bzw. seine chiralen Zentren verwendet. Die Präfixe D und L, oder (+) und (-), kennzeichnen das Vorzeichen der Drehung des linear polarisierten Lichts durch die Verbindung an, wobei L oder (-) bedeutet, dass die Verbindung linksdrehend ist. Im Gegensatz dazu ist eine Verbindung mit dem Präfix D oder (+) rechtsdrehend. Es besteht keine Korrelation zwischen der Nomenklatur für die absolute Stereochemie und für die Drehung eines Enantiomers. So ist D-Milchsäure identisch mit (-)-Milchsäure, und L-Milchsäure ist identisch (+)-Milchsäure. Für eine bestimmte chemische Struktur ist jedes Enantiomerenpaar identisch, nur, dass die beiden Partner nicht zur Deckung bringende Spiegelbilder voneinander sind. Ein bestimmtes Stereoisomer kann auch als Enantiomer bezeichnet werden, und eine Mischung solcher Isomere wird oft Enantiomerenmischung oder racemische Mischung genannt.

**[0010]** Stereochemische Reinheit spielt in der Pharmazie, wo viele der am häufigsten verschriebenen Wirkstoffe Chiralität zeigen, eine wichtige Rolle. So ist beispielsweise das L-Enantiomer des beta-adrenergen Blockers Propranolol bekanntermaßen 100 Mal wirksamer als sein D-Enantiomer. Weiter ist in Bezug auf pharmazeutische Wirkstoffe die optische Reinheit wichtig, da festgestellt wurde, dass bestimmte Isomere einen schädlichen Effekt an Stelle eines positiven oder inerten Effektes zeigen. So geht man z.B. davon aus, dass das D-Enantiomer von Thalidomid ein sicheres und wirksames Sedativum ist, wenn es zur Bekämpfung der morgendlichen Übelkeit während der Schwangerschaft verschrieben wird, während das entsprechende L-Enantiomer für ein starkes Teratogen gehalten wird.

**[0011]** Wenn in einem Molekül zwei chirale Zentren existieren, gibt es vier mögliche Stereoisomere: (R,R), (S,S), (R,S) und (S,R). Von diesen sind (R,R) und (S,S) ein Beispiel für ein Enantiomerenpaar (Spiegelbilder voneinander), die typischerweise dieselben chemischen Eigenschaften und Schmelzpunkte besitzen wie jedes andere Enantiomerenpaar. Die Spiegelbilder von (R,R) und (S,S) sind jedoch nicht in Deckung zu bringen mit (R,S) und (S,R). Diese Beziehung wird Diastereomer genannt, und das (S,S)-Molekül ist ein Diastereomer des (R,S)-Moleküls, wie das (R,R)-Molekül ein Diastereomer des (S,R)-Moleküls darstellt.

**[0012]** Derzeit ist Reboxetin im Handel nur als racemische Mischung der (R,R)- und (S,S)-Enantiomeren im Verhältnis 1:1 erhältlich, und im Rahmen dieses Dokuments wird die generische Bezeichnung "Reboxetin" für diese Enantiomerenmischung oder racemische Mischung verwendet. Reboxetin ist unter den Bezeichnungen EDRONAX™, PROLIFT™, VESTRA™ und NOREBOX™ im Handel. Wie bereits erwähnt wurde, hat sich Reboxetin als nützlich bei der Behandlung der Depression beim Menschen erwiesen. Oral verabreichtes Reboxetin wird leicht absorbiert und erfordert eine ein- oder zweimal tägliche Einnahme. Bevorzugt liegt die Tagesdosis für Erwachsene im Bereich von 8 bis 10 mg. Für Kinder ist die effektive Tagesdosis geringer, gewöhnlich liegt sie im Bereich von 4 bis 5 mg. Die optimale Tagesdosis muss jedoch für jeden Patienten individuell durch den behandelnden Arzt unter Berücksichtigung der Größe des Patienten, ggf. anderer medikamentöser Behandlung des Patienten, der Art und der Schwere der jeweiligen Störung und aller anderen Umstände des Patienten festgesetzt werden.

**[0013]** Die Verabreichung von Reboxetin kann jedoch unerwünschte Nebenwirkungen haben, die mit der Interaktion mit anderen Arzneimitteln zusammenhängen, sowie weitere unerwünschte Nebenwirkungen wie beispielsweise Benommenheit, Schlaflosigkeit, Schwindelgefühl, Veränderungen des Blutdrucks, Schwitzen, Magen-Darm-Störungen, sexuelle Dysfunktion bei Männern, bestimmte Anticholinergika-ähnliche Wirkungen (z.B. Tachycardia und Harnretention). Es wurde festgestellt, dass solche Nebenwirkungen teilweise deshalb auftreten, weil Reboxetin keine ausreichend hohe Selektivität hinsichtlich der Hemmung der Norepine-

phrin-Wiederaufnahme aufweist. Mit anderen Worten, Reboxetin blockiert die Wiederaufnahme anderer Monoamine wie Serotonin und Dopamin, in einem ausreichend großem Maße, um zu den unerwünschten Nebenwirkungen beizutragen.

**[0014]** Es ist beschrieben worden, dass andere Antidepressiva eine hohe pharmakologische Selektivität hinsichtlich der Hemmung der Norepinephrin-Wiederaufnahme aufweisen. So besitzt beispielsweise Oxaprotilin eine pharmakologische Selektivität von ca. 4166 hinsichtlich der Hemmung der Norepinephrin-Wiederaufnahme im Vergleich zur Serotonin-Wiederaufnahme (bezogen auf das Verhältnis der  $K_i$ -Werte). Die entsprechende pharmakologische Selektivität von Desipramin beträgt ca. 377 und die von Maprotilin ca. 446. Vgl. Elliott Richelson und Michael Pfenning, "Blockade by Antidepressants and Related Compounds of Biogenic Amine Uptake in Rat Brain Synaptosomes: Most Antidepressants Selectively Block Norepinephrine Uptake", European Journal of Pharmacology, Bd. 14, S. 277–286 (1984). Trotz der relativ hohen Selektivität von Oxaprotilin, Desipramin und Maprotilin blockieren diese und andere bekannte Stoffe unerwünschterweise den Rezeptor anderer Neurotransmitter in ausreichender Weise, um ebenfalls zu negativen Nebenwirkungen beizutragen.

**[0015]** Entsprechend besteht Bedarf an einer Verwendung von (S,S)-Reboxetin oder dessen pharmazeutisch akzeptablen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von an Inkontinenz leidenden Individuen, wobei die Hemmung der Wiederaufnahme von Norepinephrin eine positive Wirkung hat, unter Verringerung oder Beseitigung der negativen Nebenwirkungen, die mit konventionellen Norepinephrin-Wiederaufnahme-Hemmern verbunden sind. Es besteht ebenfalls Bedarf an der Verwendung von (S,S)-Reboxetin oder dessen pharmazeutisch akzeptablen Salzes, das die Wiederaufnahme von Norepinephrin gegenüber anderen Neurotransmittern wie Serotonin und Dopamin selektiv hemmt. Insbesondere besteht Bedarf an einem hoch selektiven (an einer Wiederaufnahmestelle (reuptake site)), spezifischen (ohne Wirkung auf andere Rezeptoren) und wirksamen Norepinephrin-Wiederaufnahme-Hemmer. Weiter besteht Bedarf an pharmazeutischen Kompositionen, die einen hoch selektiven und wirksamen Norepinephrin-Wiederaufnahme-Hemmer enthalten. Und schließlich besteht auch Bedarf an Arzneimitteln, die solche pharmazeutischen Kompositionen enthalten, und an der Verwendung solcher Kompositionen zur Herstellung solcher Arzneimittel.

#### KURZBESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

**[0016]** Die Erfindung betrifft die Verwendung von optisch reinem (S,S)-Reboxetin oder dessen pharmazeutisch akzeptablen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prävention von Inkontinenz (d.h. Belastungssinkontinenz, genuine Belastungssinkontinenz und Mischkontinenz), wobei das optisch reine (S,S)-Reboxetin oder dessen pharmazeutisch akzeptables Salz wenigstens 90 Gew.-% (S,S)-Reboxetin und weniger als 10 Gew.-% (R,R)-Reboxetin in Bezug auf das Gesamtgewicht des vorhandenen (S,S)- und (R,R)-Reboxetins enthält.

**[0017]** Mit optisch reinem (S,S)-Reboxetin behandelte Individuen leiden nicht an bestimmten negativen Nebenwirkungen, die mit der Einnahme der racemischen Mischung von (R,R)- und (S,S)-Reboxetin verbunden sind. Einem Menschen verabreichtes optisch reines (S,S)-Reboxetin hemmt daher selektiv die Norepinephrin-Wiederaufnahme und kontrolliert, mindert oder beseitigt dadurch negative Wirkungen, die durch Verabreichung der racemischen Mischung von Reboxetin auftreten.

**[0018]** (S,S)-Reboxetin oder dessen pharmazeutisch akzeptables Salz kann in einer Dosis von 0,5 bis 10 mg/Tag eingesetzt werden.

**[0019]** Optisch reines (S,S)-Reboxetin weist Vorteile auf im Vergleich zu den bekannten Behandlungs- und Präventionsverfahren, bei denen eine racemische Mischung von (R,R)- und (S,S)-Reboxetin verwendet wurde. Insbesondere wurde festgestellt, dass Behandlungen, bei denen optisch reines (S,S)-Reboxetin enthaltende Kompositionen verwendet wurden, etwa 5 bis 8,5 Mal wirksamer die Norepinephrin-Wiederaufnahme hemmen als Kompositionen, die die racemische Mischung der (R,R)- und (S,S)-Stereoisomeren enthalten. Daher kann die Blockierung der Wiederaufnahme mit viel niedrigeren Dosierungen erreicht werden. Entsprechend könnte die vorliegende Erfindung dank der Verwendung eines optisch reinen (S,S)-Reboxetins eine wesentliche Verringerung der üblichen Tagesdosen der racemischen Mischung (d.h. des im Handel erhältlichen Reboxetins), um ca. 50–80%, erlauben. Außerdem können Behandlungen unter Verwendung des optisch reinen (S,S)-Reboxetins wegen dessen hoher Selektivität und Wirksamkeit hinsichtlich der Hemmung der Norepinephrin-Wiederaufnahme zu weniger mit der Behandlung verbundenen unerwünschten Nebenwirkungen führen.

**[0020]** Aus der folgenden ausführlichen Beschreibung der Erfindung in Verbindung mit dem Beispiel und den beiliegenden Ansprüchen werden sich für den Fachmann zusätzliche Vorteile und Merkmale der Erfindung er-

geben.

#### AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

**[0021]** Reboxetin ist eine bekannte Verbindung, die auf das zentrale Nervensystem wirkt und als Antidepressivum verwendet wird. Bisher ist die Verwendung von Reboxetin auf die Behandlung von Depression, Oppositioneller Störung (ODD), Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom und von Verhaltensstörungen beschränkt. Diese Behandlungen sind in den Internationalen Patentanmeldungen mit den Veröffentlichungsnummern WO 99/15163, WO 99/15176 und WO 99/15177 offenbart. Diese Behandlungsmethoden sind auf die Verabreichung einer racemischen Mischung der (S,S)- und (R,R)-Reboxetin-Stereoisomeren beschränkt.

**[0022]** Reboxetin wirkt nicht wie die meisten Antidepressiva. Anders als tricyclische Antidepressiva und sogar anders als selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs) ist Reboxetin im 8-OH-DPAT-Hypothermie-Test unwirksam, was zeigt, dass Reboxetin kein SSRI ist. Vgl. Brian E. Leonard, "Noradrenaline in basic models of depression", European-Neuropsychopharmacol, 7 Ergänzung 1, S. S11–6 und S71–3 (April 1997). Reboxetin stellt einen selektiven Norepinephrin-Wiederaufnahme-Hemmer mit nur unbedeutender inhibitorischer Wirksamkeit hinsichtlich der Serotonin-Wiederaufnahme und keiner inhibitorischen Wirksamkeit hinsichtlich der Dopamin-Wiederaufnahme dar. Reboxetin zeigt in verschiedenen Tiermodellen keine anti-cholinergische Bindungsaktivität und weist praktisch keine inhibitorische Wirksamkeit hinsichtlich der Monoaminoxidase (MAO) auf. Racemisches Reboxetin zeigt eine pharmakologische Selektivität hinsichtlich Serotonin ( $K_i$ )/Norepinephrin ( $K_i$ ) von ca. 80. Die  $K_i$ -Werte sind im Folgenden ausführlicher erörtert.

**[0023]** Zur Bestimmung des Grades der Selektivität einer Verbindung hinsichtlich der Bindung an die Norepinephrin-Wiederaufnahmestelle wurde die Inhibitionskonstante (der  $K_i$ -Wert) der Verbindung für die Serotonin-Wiederaufnahmestelle durch den  $K_i$ -Wert für die Norepinephrin-Wiederaufnahmestelle dividiert. Ein niedrigerer  $K_i$ -Wert für die Norepinephrin-Wiederaufnahmestelle zeigt eine größere Bindungsaffinität an die Norepinephrin-Rezeptoren an. Ein größeres Serotonin ( $K_i$ )/Norepinephrin ( $K_i$ )-Verhältnis zeigt eine höhere Selektivität hinsichtlich der Bindung an den Norepinephrin-Rezeptor an.

**[0024]** Optisch reines (S,S)-Reboxetin gemäß der obigen Definition ist selektiv hinsichtlich der Norepinephrin-Wiederaufnahmestelle, verursacht jedoch keine nennenswerte Blockierung von Rezeptoren, die mit unerwünschten Nebenwirkungen verbunden ist, wie beispielsweise Serotonin- und Dopamin-Rezeptoren. Mit anderen Worten, eine Dosis optisch reinen (S,S)-Reboxetins gemäß der obigen Definition, die zur Hemmung der Norepinephrin-Wiederaufnahmestelle ausreicht, ist im Wesentlichen hinsichtlich der Blockierung anderer Neurotransmitter-Rezeptoren unwirksam. Die Inhibitionskonstanten ( $K_i$ -Werte), die üblicherweise in Nanomol (nM) angegeben werden, wurden nach der bei Y. C. Cheng und W. H. Prusoff, "Relationship Between the Inhibitory Constant ( $K_i$ ) and the Concentration of Inhibitor Which Causes 50% Inhibition ( $IC_{50}$ ) of an Enzymatic Reaction", Biochemical Pharmacology, Bd. 22, S. 3099–3108 (1973) beschriebenen Methode ausgehend von den  $IC_{50}$ -Werten berechnet.

**[0025]** Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung des optisch reinen (S,S)-Reboxetin-Stereoisomers (gemäß der obigen Definition) oder dessen pharmazeutisch akzeptablen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prävention von Inkontinenz. (S,S)-Reboxetin stellt einen wirksamen und selektiven Hemmer der Norepinephrin-Wiederaufnahmestelle dar, und entsprechend können die Dosierungen im Vergleich zum racemischen Reboxetin wesentlich gesenkt werden. Außerdem zeigen mit optisch reinem (S,S)-Reboxetin behandelte Individuen bestimmte negative Erscheinungen nicht, die mit der Verabreichung der racemischen Mischung von (R,R)- und (S,S)-Reboxetin verbunden sind.

**[0026]** Ein weiterer Aspekt der Erfindung bezieht sich auf die Verwendung von optisch reinem (S,S)-Reboxetin (gemäß der obigen Definition) oder dessen pharmazeutisch akzeptablen Salzes, wobei das (S,S)-Reboxetin oder dessen pharmazeutisch akzeptables Salz in einer Gesamtdosis zwischen 0,1 mg/Tag und 10 mg/Tag, bevorzugt 0,5 bis 10 mg/Tag verabreicht, bevorzugt oral verabreicht wird.

**[0027]** Im Rahmen des vorliegenden Dokuments bezieht sich "Reboxetin" auf die racemische Mischung des (R,R)- und des (S,S)-Reboxetin-Enantiomers. Im Gegensatz dazu bezieht sich "(S,S)-Reboxetin" nur auf das (S,S)-Stereoisomer. Entsprechend bezieht sich "(R,R)-Reboxetin" nur auf das (R,R)-Stereoisomer.

**[0028]** Der Begriff "optisch reines (S,S)-Reboxetin", wie er hier verwendet wird, ist definiert als wenigstens 90 Gew.-% (S,S)-Reboxetin und 10 Gew.-% oder weniger (R,R)-Reboxetin. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform bezieht sich der Begriff auf wenigstens 97 Gew.-% (S,S)-Reboxetin und 3 Gew.-% oder weniger

(R,R)-Reboxetin. Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform bezieht sich der Begriff auf wenigstens 99 Gew.-% (S,S)-Reboxetin und 1 Gew.-% oder weniger (R,R)-Reboxetin. Am meisten bevorzugt bezieht sich der Begriff "optisch reines (S,S)-Reboxetin", wie er hier verwendet wird, auf mehr als 99 Gew.-% (S,S)-Reboxetin. Die vorstehenden Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtmenge des in der Komposition vorhandenen Reboxetins. Die obigen Mengenangaben gelten auch für die Begriffe "im Wesentlichen optisch reines (S,S)-Reboxetin-Stereoisomer", "im Wesentlichen optisch reines (S,S)-Reboxetin", "optisch reines (S,S)-Reboxetin-Stereoisomer" und "optisch reines (S,S)-Reboxetin".

**[0029]** Die Begriffe "pharmazeutisch akzeptable Salze" oder "dessen pharmazeutisch akzeptables Salz" beziehen sich auf Salze, die mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren oder Basen, einschließlich organischer oder anorganischer Säuren oder Basen hergestellt werden. Da der erfindungsgemäß verwendete Wirkstoff (d.h. (S,S)-Reboxetin) basisch ist, können die Salze mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren hergestellt werden. Geeignete pharmazeutisch akzeptable Säuren sind u.a. Essigsäure, Benzolsulfonsäure (Besylat), Benzoësäure, p-Bromphenylsulfonsäure, Campher-10-sulfonsäure, Kohlensäure, Zitronensäure, Ethansulfonsäure, Fumarsäure, Gluconsäure, Glutaminsäure, Bromwasserstoffsäure, Salzsäure, Jodwasserstoffsäure, Isethionsäure, Milchsäure, Maleinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Methansulfonsäure (Mesylat), Muzinsäure, Salpetersäure, Oxzsäure, Pamoasäure, Pantothenäure, Phosphorsäure, Bernsteinsäure, Schwefelsäure, Weinsäure, p-Toluolsulfonsäure u.ä. Beispiele solcher pharmazeutisch akzeptabler Salze von (S,S)-Reboxetin sind somit u.a. das Acetat, Benzoat,  $\beta$ -Hydroxybutyrat, Bisulfat, Bisulfit, Bromid, Butin-1,4-dioat, Carpoat, Chlorid, Chlorbenzoat, Citrat, Dihydrogenphosphat, Dinitrobenzoat, Fumarat, Glycollat, Heptanoat, Hexin-1,6-dioat, Hydroxybenzoat, Jodid, Lactat, Maleat, Malonat, Mandelat, Metaphosphat, Methansulfonat, Methoxybenzoat, Methylbenzoat, Monohydrogenphosphat, Naphthalin-1-sulfonat, Naphthalin-2-sulfonat, Oxalat, Phenylbutyrat, Phenylpropionat, Phosphat, Phthalat, Phylacetat, Propansulfonat, Propiolat, Propriionat, Pyrophosphat, Pyrosulfat, Sebacat, Suberat, Succinat, Sulfat, Sulfit, Sulfonat, Tartrat, Xylolsulfonat usw. Ein bevorzugtes pharmazeutisches Salz von (S,S)-Reboxetin ist das Methansulfonat (d.h. Mesylat), das unter Verwendung der Methansulfonsäure hergestellt wird.

**[0030]** Die Begriffe "Nebenwirkungen", "negative Wirkungen" und "negative Nebenwirkungen" in Bezug auf das Reboxetin umfassen Benommenheit, Schlaflosigkeit, Schwindelgefühl, Veränderungen des Blutdrucks, gastrointestinale (Magen-Darm-)Störungen, sexuelle Dysfunktion bei Männern, extrapyramide Nebenwirkungen, bestimmte Anticholinergika-ähnliche Wirkungen (z.B. Tachycardia und Sehstörungen) sowie mit der Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln verbundene unerwünschte Nebenwirkungen.

**[0031]** Die Begriffe "behandeln", "Behandlung" und "das Behandeln" beziehen sich im Rahmen dieses Dokuments auf (a) die Prävention einer Krankheit oder Störung oder eines Zustands bei einer Person, die dazu prädisponiert sein könnte, bei der die Krankheit, Störung und/oder der Zustand aber noch nicht diagnostiziert wurde; (b) die Hemmung der Krankheit oder Störung oder des Zustands, d.h. das Stoppen ihrer/seiner Entwicklung und (c) die Milderung der Krankheit oder Störung oder des Zustands, d.h. Verursachen der Regression der Krankheit, Störung und/oder des Zustands. In anderen Worten, die Begriffe "behandeln", "Behandlung" und "das Behandeln" erstrecken sich auf die Prophylaxe, oder anders, "vorbeugen" "Prävention" und "das Vorbeugen", wie auch auf die Behandlung bestehender Zustände. Entsprechend können die Begriffe "vorbeugen", "Prävention", "das Vorbeugen" die Verabreichung der pharmazeutischen Komposition an eine Person meinen, die in der Vergangenheit an den vorgenannten Zuständen litt, zum Zeitpunkt der Verabreichung der Komposition aber nicht daran leidet. Der Einfachheit halber bezieht sich der Begriff "Zustände" im Folgenden auf Zustände, Krankheiten und Störungen.

**[0032]** Gemäß der Erfindung ist (S,S)-Reboxetin oder dessen pharmazeutisch akzeptables Salz nützlich zur Behandlung von Inkontinenz, bei welcher die Hemmung der Norepinephrin- Wiederaufnahme von Vorteil ist. (S,S)-Reboxetin oder dessen pharmazeutisch akzeptables Salz kann einem Individuum – vorzugsweise oral – in einer Menge verabreicht werden, die für eine Gesamtdosis von 0,1 bis 10 mg/Tag an selektiver Verbindung ausreicht.

**[0033]** Durch die Verabreichung einer optisch reines (S,S)-Reboxetin gemäß der obigen Definition enthaltenen Komposition kann Inkontinenz (d.h. Belastungskontinenz, genuine Belastungskontinenz und Mischnkontinenz) wirksam behandelt werden.

**[0034]** Die erfindungsgemäße Komposition enthält (S,S)-Reboxetin. Bekanntermaßen stellt das im Handel erhältliche Reboxetin eine racemische Mischung des (R,R)- und des (S,S)-Enantiomers von 2-[(2-Ethoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholin dar. Es ist nun herausgefunden worden, dass das (S,S)-Stereoisomer hinsichtlich der Hemmung der Norepinephrin-Wiederaufnahme das wirksamste und selektivste Stereoisomer ist. Au-

Bei dem treten bei der Verabreichung an ein Individuum als optisch reines Material (d.h., das (R,R)-Diastereomer ist praktisch nicht vorhanden) in den hier beschriebenen Dosierungen viele der mit der Einnahme von im Handel erhältlichen Reboxetin verbundenen negativen Nebenwirkungen nicht auf. Weiterhin ist herausgefunden worden, dass das (S,S)- und das (R,R)-Enantiomer eine umgekehrte Selektivität für den Norepinephrin-Neurotransmitter im Verhältnis zum Serotonin-Neurotransmitter aufweisen, und dass optisch reines (S,S)-Reboxetin wesentlich wirksamer die Norepinephrin-Wiederaufnahme hemmt als das (R,R)-Enantiomer oder eine racemische Mischung des (S,S)- und des (R,R)-Enantiomers.

**[0035]** Insbesondere ist festgestellt worden, dass optisch reines (S,S)-Reboxetin enthaltende Kompositionen etwa 5 bis 8,5 Mal wirksamer sind hinsichtlich der Hemmung der Norepinephrin-Wiederaufnahme als Kompositionen, die die racemische Mischung des (R,R)- und des (S,S)-Stereoisomers enthalten. Entsprechend kann die übliche Tagesdosis für die racemische Mischung (d.h., für im Handel erhältliches Reboxetin) um ungefähr 50% bis ungefähr 80% reduziert werden, wenn optisch reines (S,S)-Reboxetin verwendet wird. Die Reduzierung der Dosis führt nicht zu einer Verminderung der Wirksamkeit, sondern es wurde eine Reduzierung oder Beseitigung verschiedener negativer Nebenwirkungen beobachtet.

**[0036]** Insbesondere werden mit der Serotonin-Wiederaufnahme verbundene negative Nebenwirkungen dadurch reduziert oder beseitigt, dass das optisch reine (S,S)-Reboxetin die Norepinephrin-Wiederaufnahme im Vergleich zur Serotonin-Wiederaufnahme selektiv hemmt. Solche negativen Nebenwirkungen umfassen u.a. gastrointestinale Störungen, Beklemmung, sexuelle Dysfunktion und mit der Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln verbundene unerwünschte Nebenwirkungen.

**[0037]** Die Synthese einer racemischen Reboxetinmischung von ist bei Melloni et al., US-Patent Nr. 4,229,449 offenbart. Die einzelnen Stereoisomeren des Reboxetin können durch Auftrennen der racemischen Enantiomerenmischung mit Hilfe üblicher, dem Fachmann bekannter Verfahren erhalten werden, u.a. durch einfache Kristallisation und chromatographische Methoden, wie beispielsweise in GB 2167407 beschrieben.

**[0038]** Es ist zwar möglich, (S,S)-Reboxetin oder dessen pharmazeutisch akzeptables Salz direkt ohne jegliche Formulierung zu verabreichen, jedoch wird bevorzugt eine Komposition in Form von (S,S)-Reboxetin oder dessen pharmazeutisch akzeptables Salz enthaltenden pharmazeutischen Arzneimitteln verabreicht. Die erfindungsgemäße Komposition kann in oral zu verabreichender Form z.B. als Tabletten, Kapseln, Pillen, Pulver oder Granulat verabreicht werden. Außerdem kann die erfindungsgemäße Komposition unter Verwendung in der Pharmazie bekannter Präparatformen parenteral (z.B. subcutan, intravenös oder intramuskulär) gegeben werden. Weiter kann die erfindungsgemäße Komposition rektal oder vaginal z.B. als Suppositorien oder Bougies angewandt werden, oder topisch oder transdermal z.B. mit einem den Wirkstoff enthaltenden "Pflaster". Pflaster für die transdermale Verabreichung können die erfindungsgemäßen Kompositionen in kontrollierten Mengen kontinuierlich, schubweise oder bei Bedarf abgeben. Herstellung und Verwendung transdermaler Pflaster sind in der Pharmazie bekannt; sie sind z.B. in den US-Patenten 3,742,951, 3,742,951, 3,797,494, 3,996,934, 4,031,894 und 5,023,252 beschrieben.

**[0039]** Es kann wünschenswert oder erforderlich sein, die erfindungsgemäße Komposition oder (S,S)-Reboxetin oder dessen pharmazeutisch akzeptables Salz enthaltende pharmazeutische Kompositionen direkt oder indirekt dem Gehirn zuzuführen. Direkte Verfahren beinhalten in der Regel das Legen eines geeigneten Arzneimittel-Zufuhrkatheters in das Ventrikelsystem unter Umgehung der Blut-Hirn-Barriere. Eins solcher für den Transport biologischer Faktoren zu bestimmten anatomischen Zonen des Körpers verwendeten Systeme ist im US-Patent Nr. 5,011,472 beschrieben.

**[0040]** Im Allgemeinen ist die orale Verabreichung mit täglich ein- oder zweimaliger Gabe der bevorzugte Verabreichungsweg. Der Dosierungsplan und die Mengen zur Behandlung von Patienten mit der erfindungsgemäßen Komposition wird in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren festgelegt, u.a. der Art, dem Alter, dem Gewicht, dem Geschlecht und dem medizinischen Zustand des Patienten, der Schwere des Zustands, dem Verabreichungsweg und der konkret verwendeten Verbindung, ob Racemat oder reines Enantiomer. Der durchschnittliche Arzt oder Psychiater ist in der Lage, eine wirksame (d.h. therapeutische) Menge der Verbindung zu bestimmen und zu verschreiben, die zur Prävention oder zum Stoppen des Fortschreitens des Zustands ausreicht. Dabei kann der Arzt oder Psychiater zunächst relativ niedrige Dosen einsetzen und diese später bis zum Erreichen der maximalen Reaktion erhöhen.

**[0041]** Für die orale Verabreichung geeignete pharmazeutische Kompositionen können in jeglicher geeigneten Form vorliegen, wie z.B. als Beutel, Tabletten, Kapseln, Pillen oder Aerosolsprays, die alle eine bestimmte Menge an Wirkstoff entweder als Pulver oder als Granulat enthalten, oder als Lösung oder Suspension in einer

wässrigen Flüssigkeit, einer nicht-wässrigen Flüssigkeit, einer flüssigen Öl-in-Wasser-Emulsion oder einer flüssigen Wasser-in-Öl-Emulsion. Solche Kompositionen können durch jegliche Verfahren hergestellt werden, die den Schritt des engen Verbindens des Wirkstoffs mit einem Träger beinhalten, der aus einem oder mehreren erforderlichen oder gewünschten Bestandteilen besteht. Im Allgemeinen werden die Kompositionen durch gleichmäßiges und intensives Mischen des Wirkstoffs mit flüssigen Trägern und/oder fein verteilten festen Trägern gemischt und danach wird das erhaltene Produkt gegebenenfalls in die gewünschte Form gebracht.

**[0042]** Tabletten können beispielsweise durch Pressen oder Formen hergestellt werden, gegebenenfalls unter Verwendung von einem oder mehreren Hilfsbestandteilen. Gepresste Tabletten können durch Pressen des Wirkstoffs in einer geeigneten Maschine in eine fließfähige Form, wie z.B. ein Pulver oder Granulat, hergestellt werden. Anschließend kann das gepresste, fließfähige Produkt gewünschtenfalls mit Bindemitteln, Streckmitteln, Gleitmitteln, Sprengmitteln, Sprudelmitteln, Färbemitteln, Süßstoffen, Feuchtmitteln und nichttoxischen und pharmakologisch inaktiven Substanzen, die gemeinhin in pharmazeutischen Kompositionen vorhanden sind, gemischt werden. Geformte Tabletten können durch Formen eines Gemischs der Verbindung in Pulverform, angefeuchtet mit einem inerten flüssigen Streckmittel, in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

**[0043]** Geeignete Bindemittel für das pharmazeutische Präparat sind beispielsweise Stärken, Gelatine, Methylcellulose, Gummiarabicum, Tragant und Polyvinylpyrrolidon. Geeignete Streckmittel für pharmazeutische Präparate sind beispielsweise Lactose, Dextrose, Sucrose, Mannitol, Sorbitol und Cellulose. Zu den geeigneten Gleitmitteln für pharmazeutische Präparate zählen z.B. Siliciumdioxid, Talk, Stearinsäure, Magnesium- oder Calciumstearat und/oder Polyethylenglycole. Geeignete Sprengmittel für pharmazeutische Präparate sind u.a. Stärken, Alginäure und Alginate. Geeignete Feuchtmittel für pharmazeutische Präparate sind z.B. Lecithin, Polysorbate und Laurylsulfate. Im Allgemeinen können bei der Herstellung von pharmazeutischen Kompositionen beliebige Sprudelmittel, Färbemittel und/oder Süßstoffe verwendet werden, die dem Fachmann bekannt sind.

**[0044]** Die Tagesdosis an der Komposition (z.B. Tablette, Beutel oder Kapsel) sollte zwischen 0,1 und 10 mg optisch reines (S,S)-Reboxetin gemäß der obigen Definition enthalten. Bevorzugt enthält jede Dosis der Komposition zwischen 0,5 und 8 mg Wirkstoff, d.h. optisch reines (S,S)-Reboxetin gemäß der obigen Definition. Besonders bevorzugt jedoch enthält jede Dosis zwischen 0,5 und 5 mg Wirkstoff, d.h. optisch reines (S,S)-Reboxetin gemäß der obigen Definition. Diese Dosierungsform erlaubt die Verabreichung der gesamten Tagesdosis von 0,5 bis 2,5 mg in ein oder zwei oralen Dosen. So können Tabletten 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4 oder 2,5 mg optisch reines (S,S)-Reboxetin enthalten.

**[0045]** Gemäß einer anderen Ausführungsform der Erfindung enthält die bevorzugte Tagesdosis der Komposition (z.B. als Tablette, Beutel oder Kapsel) 0,1 bis 0,9 mg optisch reines (S,S)-Reboxetin gemäß der obigen Definition. Besonders bevorzugt enthält jede Dosis der Komposition 0,5 bis 0,8 mg Wirkstoff, d.h. optisch reines (S,S)-Reboxetin nach der obigen Definition. Ganz besonders bevorzugt jedoch enthält jede Dosis 0,5 bis 0,75 mg Wirkstoff, d.h. optisch reines (S,S)-Reboxetin gemäß der obigen Definition. Diese Dosierungsform erlaubt die Verabreichung der gesamten Tagesdosis von 0,5 bis 0,9 mg in einer oralen Dosis.

**[0046]** Die erfindungsgemäße Verwendung ist wirksam bei der Behandlung von Patienten im Kindes- und Jugendalter sowie im Erwachsenenalter. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wird unter einem Kind eine Person bis vor der Pubertät verstanden, unter einem Jugendlichen eine Person von der Pubertät bis zum Alter von ca. 18 Jahren, und unter einem Erwachsenen ist generell eine Person im Alter von mindestens 18 Jahren zu verstehen. Wie bereits erwähnt wurde, muss die optimale Tagesdosis durch den behandelnden Arzt für jeden Patienten unter Berücksichtigung seiner Größe, anderer Arzneimittel, die der Patient einnimmt, der Art und Schwere der Störung sowie aller anderen Umstände des Patienten bestimmt werden.

#### BEISPIEL

**[0047]** Dieses Beispiel zeigt die überlegene pharmakologische Selektivität und Wirksamkeit einer erfindungsgemäßen Komposition auf. Insbesondere belegt dieses Beispiel die überlegene pharmakologische Selektivität und Wirksamkeit von (S,S)-Reboxetin im Vergleich zu seinem (R,R)-Stereoisomer und zu racemischem Reboxetin.

**[0048]** Sprague-Dawley-Ratten mit einem Gewicht von ca. 250–300 g wurden dekapitiert, und das Großhirnringdengewebe wurde unverzüglich entnommen. Die Großhirnrinden wurden unter Verwendung eines rotierenden Stößels in 9 Volumen Medium, jeweils enthaltend 0,32 (M) molare Sucrose, homogenisiert. Das erhaltene

Homogenat wurde bei ungefähr 4°C ca. 10 min. bei ca. 1000 × g zentrifugiert. Ein Überstand wurde abgetrennt und wiederum bei ungefähr 4°C ca. 20 min. bei ca. 20000 × g zentrifugiert. Das in den Zentrifugierstufen erhaltenen Proteinpellet wurde in einem Krebs-Hepes-Puffer resuspendiert unter Erhalt einer Proteinkonzentration von ca. 2 mg/ml Puffer. Der Puffer wurde bei einem pH-Wert von ca. 7,0 gehalten und enthielt 20 mM Hepes, 4,16 mM NaHCO<sub>3</sub>, 0,44 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0,63 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 127 mM NaCl, 5,36 mM KCl, 1,26 mM CaCl<sub>2</sub> und 0,98 mM MgCl<sub>2</sub>.

**[0049]** Die Protein-Puffer-Suspension wurde so in 166 Reagenzgläser verteilt, dass in jedes der 166 Reagenzgläser ca. 30 µg (10<sup>-6</sup> g) bis ca. 150 µg des Proteins gegeben wurde (d.h. 80 Proben pro Träger). Die Bindung an Serotonin- und Norepinephrin-Wiederaufnahmestellen wurde wie folgt bestimmt. Die Aufnahme von <sup>3</sup>H-Norepinephrin an den Synapsen wurde wie folgt bestimmt. Zur Markierung der Serotonin- bzw. Norepinephrin-Wiederaufnahmestellen wurden ca. 1,4 nM [<sup>3</sup>H]Citalopram und ca. 1,9 nM [<sup>3</sup>H]Nisoxetin verwendet. Die nichtspezifische Bindung wurde definiert durch 100 µM Fluoxetin (für Serotonin) bzw. 10 µM Desipramin (für Norepinephrin). Inkubiert wurde in einem Gesamt-Versuchsvolumen von ca. 500 µl ca. 60 min. (für Serotonin) bzw. 120 min. (für Norepinephrin). Beide Inkubationen wurden bei ca. 25°C durchgeführt und beendet durch rasches Filtrieren durch einen Cell-Harvester mit 48 Vertiefungen durch GFB-Filter (vorher ca. 4 h eingeweicht in ca. 0,5 (Polyethylenimin) (PEI)) in 3 × 5 ml eiskaltem 200 mM tris-HCl, pH 7,0. Ausgestanzte Teile der Filter wurden in 7 ml-Miniphiohlen gegeben, und die Radioaktivität wurde durch Flüssigkeitsszintillationszählung bestimmt.

**[0050]** Die Fähigkeit von Reboxetin (d.h., der racemischen Mischung von (R,R)- und (S,S)-Reboxetin), (R,R)-Reboxetin und (S,S)-Reboxetin zur Bindung an die Norepinephrin- und Serotonin- Wiederaufnahmestellen wurde durch Bindungsassays unter Verwendung der beiden Radioliganden [<sup>3</sup>H]Citalopram und [<sup>3</sup>H]Nisoxetin bestimmt. Die zur 50%-igen Hemmung der spezifischen Bindung an die beiden Wiederaufnahmestellen erforderliche Konzentration an Testverbindung (IC<sub>50</sub>-Werte) wurden durch nichtlineare Regression nach der Methode der kleinsten Quadrate ermittelt. Die Umwandlung der IC<sub>50</sub>-Werte in die K<sub>i</sub>-Werte wurde unter Anwendung der Cheng-Prusoff-Gleichung durchgeführt:

$$K_i = IC_{50}/(I + ([L]/[K_d \text{ von } L])),$$

worin [L] die Konzentration des verwendeten Radioliganden in nM und K<sub>d</sub> die Bindungsaffinität von L in nM ist, vgl. Y. C. Cheng und W. H. Prusoff, "Relationship Between the Inhibitory Constant (K<sub>i</sub>) and the Concentration of Inhibitor Which Causes 50% Inhibition (IC<sub>50</sub>) of an Enzymatic Reaction", Biochemical Pharmacology, Band 22, S. 3099–3108 (1973).

**[0051]** Die nach der Cheng-Prusoff-Gleichung errechneten K<sub>i</sub>-Werte sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt:

Tabelle

Verbindung	Norepinephrin- Wiederaufnahme (K <sub>i</sub> in nM)	Serotonin- Wiederaufnahme (K <sub>i</sub> in nM)	Selektivität der K <sub>i</sub> bzgl. Serotonin/ Norepinephrin
(S,S)-Reboxetin	0,23 ± 0,06	2937 ± 246	12 770
(R,R)-Reboxetin	7,0 ± 1,7	104 ± 43	15
Reboxetin	1,6 ± 0,6	129 ± 13	81

**[0052]** Die Werte zeigen, dass (S,S)-Reboxetin bezüglich der Hemmung der Wiederaufnahme von Norepinephrin etwa 5–etwa 8 Mal wirksamer ist als das Reboxetin-Racemat. Außerdem besitzt das racemische Reboxetin bezüglich der Hemmung des Norepinephrin-Wiederaufnahme die 81-fache Selektivität gegenüber der Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme. Überraschenderweise unterscheidet sich die enantiomere Selektivität des (S,S)- und des (R,R)-Reboxetin-Stereoisomers bezüglich der Hemmung der Wiederaufnahme von Norepinephrin und Serotonin beträchtlich. Das (S,S)-Enantiomer zeigt bezüglich der Hemmung der Serotonin-

nin-Wiederaufnahme kaum Wirkung (d.h., der  $K_i$ -Wert ist hoch) und besitzt daher eine überraschend hohe Selektivität bezüglich der Norepinephrin-Wiederaufnahmestellen. Insbesondere steigt das Verhältnis der Selektivität bezüglich Serotonin/Norepinephrin von 81 (für das Racem) auf 12770 für das optisch reine (S,S)-Reboxetin.

**[0053]** Entsprechend hemmt die Verabreichung einer therapeutischen Dosis von (S,S)-Reboxetin wirksam die Norepinephrin-Wiederaufnahme, während die Serotonin-Wiederaufnahme im Wesentlichen nicht beeinflusst wird. In ähnlicher Weise ist auch eine grösere Trennung der Wirkung auf die Norepinephrin-Wiederaufnahmestellen und auf andere Rezeptoren zu beobachten. Als Folge werden negative Nebenwirkungen, die mit der Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme und der Blockierung anderer Rezeptoren verbunden sind, nicht festgestellt.

**[0054]** Überraschenderweise ist dieser Effekt bei (R,R)-Reboxetin nicht zu beobachten, es ist eher das Gegenteil der Fall. (R,R)-Reboxetin ist hinsichtlich der Norepinephrin-Wiederaufnahme ein schwächerer Inhibitor als (S,S)-Reboxetin, d.h. die Affinität ( $K_i$ ) beträgt für (R,R)-Reboxetin 7 nM, während der  $K_i$ -Wert für (S,S)-Reboxetin 0,23 nM beträgt. Zudem ist (R,R)-Reboxetin bezüglich der Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme viel wirksamer als (S,S)-Reboxetin, d.h., der  $K_i$ -Wert für (R,R)-Reboxetin beträgt 104 nM, während er für (S,S)-Reboxetin bei 2937 nM liegt. Somit besitzt (R,R)-Reboxetin eine niedrige Selektivität bezüglich der Hemmung der Norepinephrin-Wiederaufnahme im Vergleich zur Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme.

**[0055]** Die überraschend hohe Wirksamkeit des (S,S)-Enantiomers gegenüber sowohl dem racemischen Reboxetin als auch dem (R,R)-Reboxetin versetzt den behandelnden Arzt in die Lage, eine wirksame Dosierung eines Norepinephrin-Wiederaufnahme-Hemmers, d.h. (S,S)-Reboxetin, zu verschreiben, die nur etwa 10% bis etwa 20% der heutigen Tagesdosis an Reboxetin-(Racem) beträgt, bei gleicher Wiederaufnahme-Hemmung an der Norepinephrin-Stelle. Außerdem beschränkt die überraschend hohe Inhibitionsselektivität von optisch reinem (S,S)-Reboxetin die Hemmwirkung im Wesentlichen auf die Norepinephrin-Wiederaufnahme und mindert somit die negativen Nebenwirkungen, die mit der Hemmung an den Serotonin-Wiederaufnahmestellen und der Blockade anderer Rezeptoren verbunden sind.

### Patentansprüche

1. Verwendung von optisch reinem (S,S)-Reboxetin oder eines seiner pharmazeutisch akzeptablen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prävention von Inkontinenz, wobei das optisch reine (S,S)-Reboxetin oder dessen pharmazeutisch akzeptables Salz wenigstens 90 Gew.-% (S,S)-Reboxetin und weniger als 10 Gew.-% (R,R)-Reboxetin, bezogen auf das Gesamtgewicht des vorhandenen (S,S)- und (R,R)-Reboxetins, enthält.
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das (S,S)-Reboxetin in einer Menge von 0,1–10 mg/Tag verabreicht wird.
3. Verwendung nach Anspruch 2, wobei das (S,S)-Reboxetin in einer Menge von 0,5–8 mg/Tag, beispielsweise 0,5–5 mg/Tag, 0,5–2,5 mg/Tag, 0,5–0,9 mg/Tag, 0,5–0,8 mg/Tag oder 0,5–0,75 mg/Tag, verabreicht wird.
4. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das pharmazeutisch akzeptable Salz des (S,S)-Reboxetins Methansulfonat ist.
5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das optisch reine (S,S)-Reboxetin oder dessen pharmazeutisch akzeptables Salz wenigstens 97 Gew.-% (S,S)-Reboxetin und weniger als 3 Gew.-% (R,R)-Reboxetin, bezogen auf das Gesamtgewicht des vorhandenen (S,S)- und (R,R)-Reboxetins, enthält.
6. Verwendung nach Anspruch 5, wobei das optisch reine (S,S)-Reboxetin oder dessen pharmazeutisch akzeptabiles Salz wenigstens 99 Gew.-% (S,S)-Reboxetin und weniger als 1 Gew.-% (R,R)-Reboxetin, bezogen auf das Gesamtgewicht des vorhandenen (S,S)- und (R,R)-Reboxetins, enthält.
7. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Inkontinenz Belastungskontinenz (stress incontinence), genuine Belastungskontinenz (genuine stress incontinence) oder Mischinkontinenz umfasst.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen