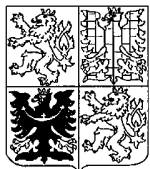


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **02.04.1999**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **09.04.1998**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/081231**
(33) Země priority: **US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.06.2001**
(Věstník č. 6/2001)
(86) PCT číslo: **PCT/US99/04289**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/52531**

(21) Číslo dokumentu:

2000 -3671

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/5375
A 61 P 25/20
A 61 P 25/32
A 61 P 25/34
A 61 P 25/36

(71) Přihlašovatel:
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, Kalamazoo,
MI, US;

(72) Původce:
Hassan Fred, Bridgewater, NJ, US;
McCall John Michael, Kalamazoo, MI, US;
Taylor Duncan Paul, Kalamazoo, MI, US;
Von Voigtlander Philip F., Plainwell, MI, US;
Wong Erik Ho Fong, Portage, MI, US;

(74) Zástupce:
Kania František Ing., Mendlovo nám. 1a, Brno, 60300;

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Použití reboxetinu pro výrobu léku k léčbě
nervových poruch**

(57) Anotace:
Použití terapeuticky účinné netoxické dávky preparátu reboxetinu a jeho derivátů a/nebo farmaceuticky přijatelných solí pro výrobu léku k léčbě návykových poruch, poruch z používání psychoaktivních látek, poruchy z intoxikace, poruchy z inhalace, návyku na alkohol, návyku na tabák a/nebo nikotin, a Syndromu deficitu pozornosti s hyperaktivitou (ADHD).

CZ 2000 - 3671 A3

Použití reboxetinu pro výrobu léku k léčbě nervových poruch

Oblast techniky

Vynález se týká použití reboxetinu k léčbě několika typů poruch nervového systému, včetně návykových poruch, poruch vzniklých užíváním psychoaktivních látek, návyku na nikotinu nebo tabáku s cílem skončení kouření, syndromu deficitu pozornosti s hyperaktivitou (ADHD). Léčba představuje podávání léku reboxetinu pacientům, kteří jej potřebují.

Dosavadní stav techniky

Představení tricyklických antidepresiv počátkem 60. let znamenalo velký pokrok v léčbě neuropsychiatrických poruch. Reaktivní i endogenní deprese, diagnózy, které původně s sebou nesly špatné prognostické důsledky, se staly po zavedení tricyklických antidepresiv zvládnutelnými poruchami, mnohem méně zatěžujícími jak pacienta, tak i společnost jako celek. Elektrokonvulsivní šoková terapie, která byla doposud jediným oficiálním léčebným prostředkem i přes svou značnou invazivnost se stala díky tricyklickým antidepresivům zastaralou léčebnou metodou ve většině zemí.

První tricyklické sloučeniny byly inhibitory reaktivace všech katecholaminů uvolňovaných v synaptických spojích, což vedlo k prodlouženému a zvýšenému působení dopaminu (DA), noradrenalinu (NA), a serotoninu (5-hydroxytryptamin= 5-HT). Desipramin byl například charakterizován jako „jeden z nejvíce zkoumaných tricyklických antidepresiv u dětí a adolescentů s ADHD“. T.E.Wilens, et. al. *Am J.Psichiatry* 153:1147-1153, 1148 (1996). Uvažovalo se o něm také jako o léčebném prostředku u uvedených nemocí v dospělém věku. *Id.* Bohužel nedostatečná selektivita většiny tricyklických antidepresiv včetně desipraminu může mít nežádoucí vedlejší účinky, obzvláště na acetylcholin (především složku muscarinin) a na histaminem zprostředkovaný přenos nervového vzruchu. Tyto nechtěné farmakodynamické účinky, poznávací postižení, utlumení, poruchy zažívacího a močového traktu, zvýšení nitroočního tlaku byly limitujícími faktory pro klinické použití těchto sloučenin a často si vyžádaly přerušení léčby. Posledním bodem zájmu byly toxické účinky na srdce a prokonvulsivní účinky této skupiny látek.

Další látka, methylfenidát má také klinickou účinnost při léčbě ADHD (deficit pozornosti s hyperaktivitou). Wender, P.H., a kol. *Am. J. Psychiatry* 142:547-552(1985).

Nedávno byly představeny selektivní inhibitory reaktivace serotoninu (SSRI) s určitými výhodami, které se týkají především menšího množství vedlejších účinků bez současné ztráty účinnosti.

Zde je popsán překvapující poznatek, že jedna určitá látka z nové kategorie antidepresiv, inhibitor reaktivace noradrenalinu (NA), může být použita k léčbě nebo zvládnutí několika speciálních poruch, které mají symptomy mimo okruh toho, co je považováno za příznaky deprese. Nyní mohou být tyto poruchy léčeny reboxetinem.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je použití netoxických dávek reboxetinu a jeho derivátů a/nebo farmaceuticky přijatelných solí pacientům pro výrobu léku pro léčbu návykových poruch, poruch ze zneužívání psychoaktivních látek, návyk na nikotin nebo tabák (nikotinismus nebo tabakismus) který vede ke skončení (přerušení) kouření a k léčbě syndromu deficitu pozornosti s hyperaktivitou.

Reboxetin je obecný název chemické sloučeniny 2-(α -(2-ethoxyphenoxy)benzyl)-morpholinu a jeho farmaceuticky přijatelných solí. Reboxetin může být ve formě volné báze nebo může zahrnovat reboxetin methansulfonát (také nazývaný reboxetin mesylát) nebo může zahrnovat jiné farmaceuticky přijatelné soli, které neovlivňují významně léčebnou aktivitu látky.

Výhodné je dávkování v rozmezí 4 až 10 mg na pacienta a den, nejpoužívanější je dávka 6 až 8 mg nebo 8 až 10 mg na pacienta a den, většinou rozdělena do dvou dávek denně (b.i.d), podle pacienta.

Reboxetin je obecný název látky s chemickým názvem 2-(α -(2-ethoxyphenoxy)benzyl)-morpholinu a jeho farmaceuticky přijatelných solí. Reboxetin může být ve formě volné báze, nebo může zahrnovat reboxetin methansulfonát (také nazývaný reboxetin mesylát) nebo kteroukoli farmaceuticky přijatelnou sůl, jejíž forma výrazně neovlivňuje léčebnou aktivitu látky. Reboxetin a postup jeho syntézy byly popsány v US 4 229 449, zveřejněném 21. října 1980, Melloni a kol., zařazeno tímto odkazem, postupy přípravy jsou popsány v US 5 068 433 zveřejněném 26. listopadu 1991, Melloni a kol. a v US 5 391 735, zveřejněném 21. února 1995, oba zařazeny těmito odkazy. Reboxetin může být také znám pod obchodním názvem EDRONAXTM.

Farmaceutické kompozice a metody podávání léku jsou popsány v US 4 229 449 sloupec 18, řádky 33 až 66, jsou zde zařazeny těmito odkazy. Podávání dvakrát denně je výhodné se stávajícími přípravky.

Reboxetin se chová jako antidepresivum. Antidepresiva jsou často členěna do kategorií nebo tzv. „generací“. První generaci antidepresiv tvořila tricyklická antidepresiva jako maprotilin, který ovlivňoval různé systémy přenosu nervového vzruchu, a byla provázena mnoha

nežádoucími vedlejšími účinky. Druhá generace antidepresiv, například mianserin, mirtrazapin a trazodon, které jsou zbaveny anticholinergního účinku a jejich adrenolytické a antihistaminové účinky jsou slabší. Tyto jsou porovnávány s antidepresivy třetí generace (například SSRI, ipsapiron, viloxazin, reboxetin, bupropion), které zprostředkovávají jen jeden ze tří hlavních systémů přenosu nervového vzruchu při depresi (5-HT, noradrenalin, dopamin) a neovlivňují muscarinový, histaminový ani adrenergí cerebrální systém. Svestka, J. „Antidepressives of the 3rd, 4th, and 5th generation,“ *Cesk-Psychiatr.* 1994 Feb; 90(1):3-19. (Czech).

Reboxetin nicméně neúčinkuje jako většina antidepresiv. Na rozdíl od tricyklických antidepresiv a dokonce i selektivních inhibitorů reaktivace serotoninu (SSRI) je reboxetin neúčinný v 8-OH-DPAT hypotermickém testu, což naznačuje, že reboxetin není selektivním inhibitorem reaktivace serotoninu, ale spíše je selektivní pro noradrenergí systém. Takže reboxetin nepatří do skupiny SSRI, ale je považován za nový, selektivní inhibitor reaktivace noradrenalinu (NARI). Leonard-BE, „Noradrenaline in basic models of depression.“ *European-Neuropsychofarmacol.* Duben 1997 ; 7 příloha 1: S11-6; diskuse S71-3. Na rozdíl od většiny léků je reboxetin vysoce selektivním inhibitorem příjmu norepinefrinu s pouze nepatrnou inhibiční aktivitou na příjem serotoninu a nevykazuje žádné účinky jako inhibitor příjmu dopaminu. Sloučenina vykazuje jen slabou nebo žádnou anticholinergní aktivitu v různých zvířecích modelech a je zbavena monoamin oxidázového inhibičního účinku.

Reboxetin je velmi účinný a působí velmi rychle. Naše výzkumy ukazují, že vykazuje silnou antireserpinovou aktivitu a spojuje inhibiční vlastnosti klasických tricyklických antidepresiv na reaktivaci noradrenalinu se schopností desenzibilizovat funkci J-adrenergího receptoru, aniž by vykazoval znatelnou interakci s muscarino cholinergními a I-adrenergími receptory. Navíc reboxetin vykazuje nižší vagolytickou aktivitu než ostatní tricyklická antidepresiva.

Podle vynálezu bylo zjištěno, že vzhledem ke svým jedinečným vlastnostem, je reboxetin velmi užitečným při léčbě nebo při potencionání léčbě několika psychiatrických symptomů a poruch s mnohem lepší účinností a menším množstvím vedlejších účinků, než při léčbě známými léky. Kromě toho bylo podle vynálezu zjištěno, že reboxetin může být použit k léčbě několika dalších psychiatrických symptomů a poruch, které jsou uvedeny dále.

Příklady provedení vynálezu

Dávkování použité při léčbě všech poruch je následující. Reboxetin s širokým bezpečným rozmezím je dobře snášen a může být podáván v dávce aktivní složky od 1 po 20 i více mg/kg. Častěji je reboxetin podáván v dávkách 1 až 20 mg na pacienta a den. Sloučenina může být



podávána jakoukoli vhodnou formou včetně nejpohodlnější orální formy. Výhodné je tedy orální podávání 2 krát denně. Pacientům se podává 4 až 10 mg denně, nejlépe dávka 6 až 8 mg nebo 8 až 10 mg na pacienta a den podle jednotlivce rozdělená do dvou dávek denně (b.i.d.). Může být také podáván v dávkách 2, 4, 6, 8, 10 nebo 12 mg na pacienta a den nebo rozdělen do porcí, například vhodné by mohlo být 4 mg ráno a 2 nebo 4 mg večer nebo 6 mg ráno a 4 mg večer. U některých pacientů by nejlepší dávkování bylo 3 až 5 mg ráno a 3 až 5 mg večer. Od zkušeného lékaře se očekává, že určí nejlepší možné dávkování. Ideální dávkování by mělo být určeno zhodnocením klinických záznamů a z potřeb pacienta.

Použití podle vynálezu je vhodná pro nemoci uvedené v seznamu níže:

I. návykové poruchy, poruchy z užívání psychoaktivních látek, například intoxikační poruchy, poruchy z inhalace, alkoholismus, návyk na tabák a/nebo na nikotin. Návyk na tabák a nikotin budou léčeny s cílem přestat kouřit nebo kouření omezit.

Návykové poruchy, poruchy z požívání alkoholu a jiných psychoaktivních látek, poruchy spojené s intoxikací a inhalací a především návyk na tabák a nikotin by mohly být léčeny reboxetinem. Návyk na tabák nebo nikotin by byly léčeny reboxetinem s cílem dosáhnout skončení kouření/žvýkání nebo omezení kouření/žvýkání. Obecný popis návykových poruch zahrnující poruchy spojené s intoxikací či inhalanty a návyk na tabák nebo nikotin lze najít v mnoha standardních zdrojích, například The American Psychiatric Press Textbook of Psychiatry, druhé vydání, vydáno Robert E. Hales, Stuart C. Yudofsky, a John A. Talbott, copyright 1994, začleněno odkazem, zvláště strana 401 v oddílu o „Nikotinu“ začleněno odkazem. Dalším z mnoha textů je Manual of Psychiatric Therapeutics, druhé vydání, vydal Richard I. Shader, zařazeno odkazem, především strana 85 od kapitoly 11 (Hypnóza).

Léčba poruch z požívání alkoholu a jiných psychoaktivních látek, jako jsou poruchy související s intoxikací a inhalanty a návykem na tabák nebo nikotin, ale především návyk na tabák, zahrnuje podávání reboxetinu takovým způsobem a v takové podobě, které umožňují zmírnění symptomů nemoci. Návyk na tabák nebo na nikotin budou léčeny hlavně s cílem dosáhnout omezení nebo ukončení kouření nebo žvýkání výrobků obsahujících nikotin. Dosažení omezení nebo ukončení kouření nebo žvýkání návykových nebo psychoaktivních látek vyžaduje podávání reboxetinu v takové formě a takovým způsobem, které omezují symptomy nemoci. U tabáku a nikotinu tak, aby se snižovalo vykouřené nebo vyžvýkané množství. Podávání reboxetinu viz výše.

II. Syndrom deficitu pozornosti s hyperaktivitou (ADHD).

ADHD je stav nebo nemoc, která může být také léčena reboxetinem. Obecný popis ADHD lze najít v mnoha běžných zdrojích, například v The American Psychiatric Press Textbook of

Psychiatry, druhé vydání, vydal Robert E. Hales, Stuart C. Yudofsky, a John A. Talbott, copyright 1994, začleněno zde odkazem, zvláště strana 741 a dále, část „ADHD“ zařazeno zde odkazem. Další z mnoha textů je Manual of Psychiatric Therapeutics, druhé vydání, vydal Richard I. Shader, začleněno zde odkazem, především kapitola 18, Syndrom deficitu pozornosti s hyperaktivitou, a strany 172 a dále zařazeno zde odkazem.

Léčba syndromu deficitu pozornosti s hyperaktivitou u dětí a dospělých zahrnuje podávání reboxetinu v takové podobě a takovým způsobem, které umožňují zmírnění symptomů poruchy. Dítě nebo dospívající mládež může vyžadovat nižší dávky závislé na tělesném vzrůstu, věku a také jeho stavu. Podávání a dávkování reboxetinu viz výše.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití 2-(α -(2-ethoxyphenoxy)benzyl)morfolinu, jeho derivátů a/nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí jako aktivní látky při výrobě léku pro léčbu nebo stupňování léčby návykové poruchy, poruchy z užívání psychoaktivních látek, poruchy z intoxikace, poruchy z inhalace, návyku na alkohol, návyku na tabák a/nebo nikotin; a syndromu deficitu pozornosti s hyperaktivitou; a pro léčbu jakýchkoliv symptomů poruch.
2. Použití podle nároku 1, pro léčbu nebo stupňování léčby návyku na tabák a/nebo na nikotin.
3. Použití podle nároku 2, ke snížení chuti po výrobcích obsahujících tabák nebo nikotin.
4. Použití podle nároku 2, ke snížení chuti po kouření nebo po žvýkání výrobků obsahujících nikotin.
5. Použití podle nároku 1, pro léčbu a stupňování léčby syndromu deficitu pozornosti s hyperaktivitou.
6. Použití podle nároku 5, ke zvýšení rozsahu pozornosti a ke zklidnění jednotlivce postiženého syndromem deficitu pozornosti s hyperaktivitou.
7. Použití podle nároku 1 až 6, kde se dávka aktivní látky pohybuje od 4 do 10 mg na pacienta a den.
8. Použití podle nároku 1 až 6, kde se dávka aktivní látky pohybuje v rozmezí od 6 do 8 mg na pacienta a den.