

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **21.02.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **27.02.2001 21.02.2002**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/271680 2002/081606**
(33) Země priority: **US US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č: 6/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/US2002/005425**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/067924**

(21) Číslo dokumentu:

2003-2312

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. :
A 61 K 31/27
A 61 P 25/18
A 61 P 25/24

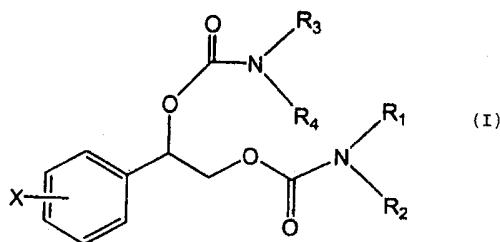
(71) Přihlašovatel:
ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.,
Raritan, NJ, US

(72) Původce:
Plata-Salaman Carlos R., Ambler, PA, US
Zhao Boyu, Lansdale, PA, US
Twyman Roy E., Doylestown, PA, US
Choi Yong Moon, Towaco, NJ, US
Gordon Robert, Robbinsville, NJ, US

(74) Zástupce:
Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1, 11000

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Léčivo pro prevenci nebo léčbu bipolárních
onemocnění**

(57) Anotace:
Použití enantiomeru karbamátové sloučeniny vzorce I nebo enantiomerické směsi, v níž jeden enantiomer vzorce I převládá, kde substituent X fenylskupiny představuje jeden až pět atomů halogenu vybraných ze souboru sestávajícího z fluoru, chloru, bromu a jódu; a R₁, R₂, R₃ a R₄ jsou nezávisle vybrané ze skupiny sestávající z vodíku a C₁-C₄ alkylskupiny; kde C₁-C₄ alkylskupina je volitelně substituovaná fenylem; přičemž fenyl je volitelně substituovaný substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z halogenu, C₁-C₄ alkylskupiny, C₁-C₄ alkoxykupiny, aminoskupiny, nitroskupiny a kyanoskupiny, v terapeuticky účinném množství pro výrobu léčiva pro prevenci nebo léčbu bipolárních onemocnění.



CZ 2003 - 2312 A3

Léčivo pro prevenci nebo léčbu bipolárních onemocnění

Oblast vynálezu

Předkládaný vynález se týká léčiva pro prevenci nebo léčbu bipolárních onemocnění obsahujícího dále definovanou karbamátovou sloučeninu v prevenci nebo léčbě bipolárních onemocnění. Přesněji se předkládaný vynález týká použití dále definovaného halogenovaného 2-fenyl-1,2-ethanediol-dikarbamátového enantiomeru nebo enantiomerické směsi, ve které jeden enantiomer převládá, pro výrobu léčiva pro prevenci nebo léčbu bipolárních onemocnění.

Dosavadní stav techniky

Bipolárních onemocnění je progresivním psychiatrickým onemocněním (F. Goodwin a K. R. Jamison, Manic-Depressive Illness, Oxford University Press, New York, 1990). Bipolární onemocnění je charakterizována recidivujícími epizodami změn nálady. Epizody mohou vykazovat příznaky mánie, hypománie (méně závažné formy mánie), deprese, nebo kombinace mánie a deprese (Bipolar Disorder, Cognos Study #53, Decision Resources, March 2000). Bipolární onemocnění typu I jsou charakterizována více manickými nebo smíšenými poruchami nálady, zatímco bipolární onemocnění typu II se vyznačuje primárně depresivními epizodami, ale také spontánními hypomanickými epizodami (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Edition 4, American Psychiatric Association, Washington DC, 1994; Bipolar disorder, Cognos

Study #53, Decision Resources, March 2000; Akiskal H.S., Bourgeois M.L., Angst J., Post R., Molter H., Hirschfeld R., Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders, *J. Affect. Disord.*, 2000, 59 (Suppl 1), S5-S30). Akutní mánie je asociovaná s povznesenou nebo podrážděnou náladou a s alespoň třemi až čtyřmi klasickými známkami a příznaky mánie (například abnormálně povznesenou nebo podrážděnou náladou, grandiositou nebo nadměrnou sebedůvěrou, menší potřebou spánku, během myšlenek, nesoustředěností) (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Edition 4, American Psychiatric Association, Washington DC, 1994). Hypománie je asociovaná s obdobím mírného povznesení nálady, vyostřeným pozitivním myšlením a zvýšenou energií a aktivitou, ale bez poruch spojených s manickými epizodami (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Edition 4, American Psychiatric Association, Washington DC, 1994). Rychlé cyklování je definováno jako alternování depresí a mánií/excitací (Akiskal H.S., Bourgeois M.L., Angst J., Post R., Molter H., Hirschfeld R., Re-evaluating the prevalence of a diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders, *J. Affect. Disord.*, 2000, 59 (Suppl 1), S5-S30). Cyklothymická porucha je slabší bipolární onemocnění charakterizované častými krátkými cykly subsyndromálních depresivních a hypomanických epizod (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Edition 4, American Psychiatric Association, Washington DC, 1994).

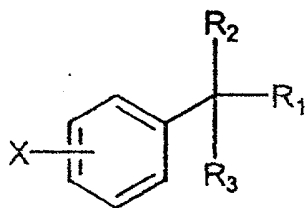
Předpokládá se, že recidivy bipolárních onemocnění jsou způsobeny elektrofyziologickou/neurofyziologickou aktivací (F. Goodwin and K. R. Jamison, *Manic-Depressive Illness*, Oxford University Press, New York, str. 405- 407, 1990; Ghaemi S.N., Boiman E.E., Goodwin F.K., Kindling and second

messengers: an approach to the neurobiology of recurrence in bipolar disorder, *Biol. Psychiatry*, 1999, 45(2), 13744; Stoll A.L., Severus W.E., Mood stabilizers: shared mechanisms of action at postsynaptic signal-transduction and kindling processes, *Harv. Rev. Psychiatry*, 1996, 4(2), 77-89; Goldberg J.F., Harrow M., Kindling in bipolar disorders: a longitudinal follow-up study, *Biol. Psychiatry*, 1994, 1; 35(1), 70-2).

Stabilizátory nálady se používají pro léčbu bipolárních onemocnění (Sadock B.J., Sadock B.A., Post R.M. Treatment of bipolar disorders, *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 2000, vol. 1, 1385-1430). Zavedené stabilizátory nálady vykazují anti-aktivační efekty (Stoll A.L., Severus W.E., Mood stabilizers: shared mechanisms of action at postsynaptic signal-transduction and kindling processes, *Harv. Rev. Psychiatry*, 1996, 4(2), 77-89). Antikonvulsiva a anti-epileptika, která mají anti-aktivační efekty, jsou také důležitými alternativami a pomáhají při léčbě bipolárních onemocnění (Post R.M., Denicoff K.D., Frye M.A., Dunn R.T., Leverich G.S., Osuch E., Speer A., A history of the use of anticonvulsants as mood stabilizers in the last two decades of the 20th century, *Neuropsychobiology*, 1998, 38(3), 152-66; Janowsky D.S., New Treatments of Bipolar disorders, *Curr. Psychiatry Rep.*, 1999, 1(2), 111-113), včetně rychle cyklujících bipolárních onemocnění (Shelton M.D., Calabrese J.R., Current Concepts in Rapid Cycling Bipolar disorders, *Curr. Psychiatry Rep.*, 2000, 2(4), 310-315) a v léčbě a prevenci akutní mánie (Lennkh C., Simhandl C., Current aspects of valproate in bipolar disorders, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 2000, 15(1), 1-11; Tohen M., Grundy S., Management of acute mania, *J. Clin. Psychiatry*, 1999, 60 (Suppl 5) 31-4; Muller-Oerlinghausen B., Retzow A., Henn F.A., Giedke H., Walden J., Valproate as an adjunct to

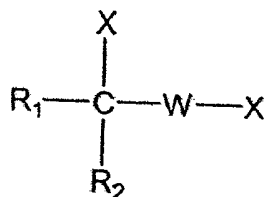
neuroleptic medication for the treatment of acute episodes of mania: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study, European Valproate Mania Study Group, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2000, 20(2), 195-203; Sachs G.S., Printz Di., Kahn D.A., Carpenter D., Docherty J.P., *The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar disorders 2000*. Postgrad. Med., 2000, Spec No:1-104).

Substituované fenylalkylkarbamátové sloučeniny byly popsány v US Patentu č. 3,265,728, Bossinger, et al. (který je zde uvedený jako odkaz), jako sloučeniny použitelné v léčbě centrálního nervového systému, které mají trankvilizační, sedační a svalově relaxační účinky, kde tyto sloučeniny mají vzorec:

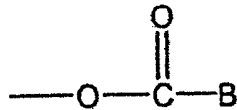


kde R_1 je buď karbamát nebo alkylkarbamát obsahující od 1 do 3 atomů uhlíku v alkylové skupině; R_2 je buď vodík, hydroxy skupina, alkyl nebo hydroxyalkyl obsahující od 1 do 2 atomů uhlíku; R_3 je buď vodík nebo alkyl obsahující od 1 do 2 atomů uhlíku; a X může být halogen, methyl, methoxy, fenyl, nitro nebo amino skupina.

Způsob pro dosažení svalové relaxace za použití karbamátu byl popsán v US Patentu č. 3,313,692, Bossinger, et al. (který je zde uvedený jako odkaz) a tento způsob využívá podání sloučeniny vzorce:

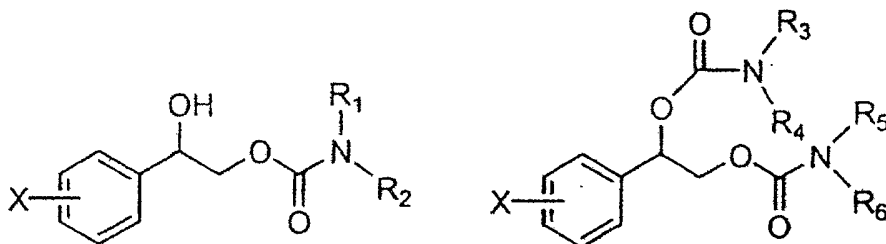


kde W znamená alifatický radikál obsahující méně než 4 atomy uhlíku, kde R_1 znamená aromatický radikál, R_2 znamená vodík nebo alkylový radikál obsahující méně než 4 atomy uhlíku, a X znamená vodík nebo hydroxy nebo alkoxy nebo alkylový radikál obsahující méně než 4 atomy uhlíku nebo radikál:



kde B znamená organický aminový radikál vybraný ze skupiny zahrnující heterocyklické, ureido a hydrazinové radikály a radikál $\text{—N(R}_3\text{)}_2$, kde R_3 znamená vodík nebo alkylový radikál obsahující méně než 4 atomy uhlíku.

Opticky čisté formy halogenem substituovaných 2-fenyl-1,2-ethanediolmonokarbamátů a dikarbamátů byly také popsány v US Patentu č. 6,103,759, Choi, et al. (který je zde uveden jako odkaz), jako sloučeniny účinné v léčbě a prevenci onemocnění centrálního nervového systému, jako jsou křeče, epilepsie, mrtvice a svalové spasmy; a jako sloučeniny použitelné při léčbě onemocnění centrálního nervového systému, zejména jako antikonvulsiva, antiepileptika, neuroprotektiva a centrálně působící svalová relaxancia, a tyto sloučeniny mají vzorec:



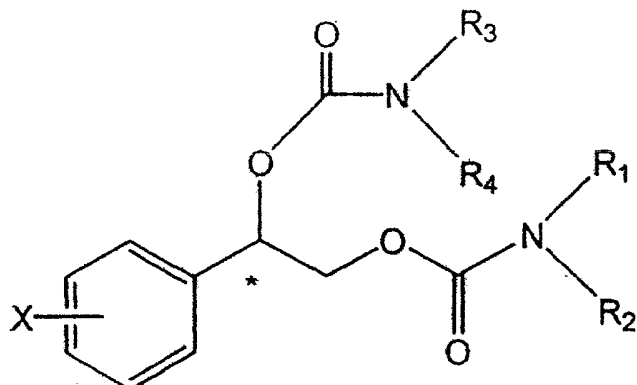
a jeden enantiomer převládá a fenylový kruh je substituovaný na X jedním až pěti atomy halogenu vybranými ze skupiny zahrnující fluor, chlor, brom nebo jod a R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ a R₆ jsou každý vybraný ze skupiny zahrnující vodík a alkylové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem s jedním až čtyřmi atomy uhlíku volitelně substituovanými fenylovou skupinou se substituenty vybranými ze skupiny zahrnující vodík, halogen, alkyl, alkyloxy, amino, nitro a kyan. Pro sloučeniny uvedeného vzorce byly popsány čisté enantiomerické formy a enantiomerické směsi, ve kterých jeden enantiomer převládá; výhodně jeden z enantiomerů převládá tak, že tvoří více než přibližně 90%; lépe více než 98%.

Halogenem substituovaný 2-fenyl-1,2-ethanedioldikarbamátový enantiomer vzorce (1) nebo enantiomerická směs, ve které jeden enantiomer vzorce (I) převládá, nebyly dosud popsány jako sloučeniny použitelné pro prevenci nebo léčbu bipolárních onemocnění. Nedávné preklinické studie odhalily dříve neznámé farmakologické vlastnosti, které naznačují, že enantiomer vzorce (I) nebo enantiomerická směs, kde jeden enantiomer vzorce (I) převládá, je použitelná v prevenci nebo léčbě bipolárních onemocnění. Proto je předmětem předkládaného vynálezu způsob použití enantiomeru vzorce (I) nebo enantiomerické směsi, kde jeden enantiomer vzorce (1) převládá, v prevenci nebo léčbě bipolárních onemocnění.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká způsobu pro prevenci nebo léčbu bipolárních onemocnění, při kterém je jedincí, který potřebuje takovou léčbu, podáno terapeuticky účinného

množství enantiomeru vzorce (I) nebo enantiomerické směsi, kde jeden enantiomer vzorce (I) převládá:



Vzorec I

kde

fenyl je substituovaný na X jedním až pěti atomy halogenu vybranými ze skupiny zahrnující fluor, chlor, brom a jód; a

R_1, R_2, R_3 a R_4 jsou nezávisle vybrané ze skupiny zahrnující vodík a C_1-C_4 alkyl; kde C_1-C_4 alkyl je volitelně substituovaný fenylem (kde fenyl je volitelně substituovaný substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, amino, nitro a kyano skupiny).

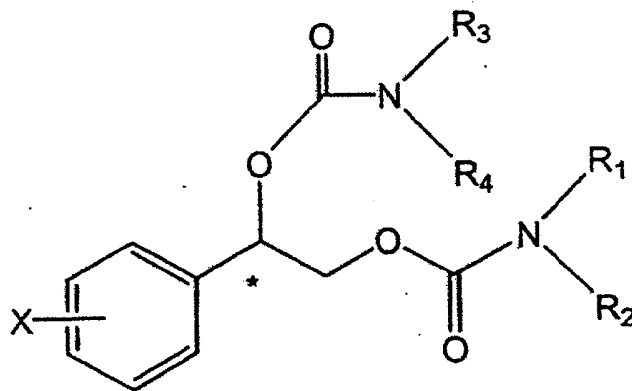
V jednom provedení vynález zahrnuje způsob pro prevenci nebo léčbu bipolárních onemocnění, při kterém je jedinci, který potřebuje takovou léčbu, podáno terapeuticky účinné množství farmaceutického prostředku obsahujícího farmaceuticky přijatelný nosič a enantiomer vzorce (I) nebo enantiomerickou směs, kde jeden enantiomer vzorce (I) převládá.

V dalším provedení vynález poskytuje použití enantiomeru vzorce (I) nebo enantiomerické směsi, kde jeden enantiomer vzorce (I) převládá, pro přípravu léku pro prevenci nebo léčbu bipolárních onemocnění u jedince, který potřebuje takovou léčbu.

V dalším provedení vynález poskytuje použití enantiomerické směsi, kde jeden enantiomer vzorce (I) převládá a tvoří přibližně 90% nebo více. Vynález také poskytuje použití enantiomerické směsi, kde jeden enantiomer vzorce (I) převládá a tvoří přibližně 98% nebo více.

Podrobný popis předkládaného vynálezu

Předkládaný vynález se týká způsobu pro prevenci nebo léčbu bipolárních onemocnění, při kterém je jedinci, který potřebuje takovou léčbu, podáno terapeuticky účinného množství enantiomeru vzorce (I) nebo enantiomerické směsi, kde jeden enantiomer vzorce (I) převládá:



Vzorec I

kde

fenyl je substituovaný na X jedním až pěti atomy halogenu vybranými ze skupiny zahrnující fluor, chlor, brom a jód; a

R₁, R₂, R₃ a R₄ jsou nezávisle vybrané ze skupiny zahrnující vodík a C₁-C₄ alkyl; kde C₁-C₄ alkyl je volitelně substituovaný fenylem (kde fenyl je volitelně substituovaný substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující halogen, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄ alkoxy, amino, nitro a kyano skupiny.

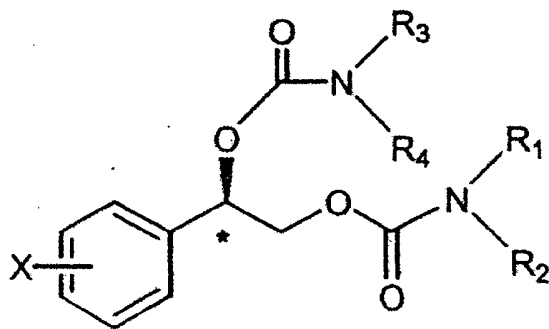
V jednom provedení vynález zahrnuje způsob pro zpomalení nebo oddálení progresu bipolárních onemocnění, při kterém je jedinci, který potřebuje takovou léčbu, podáno terapeuticky účinné množství enantiomeru vzorce (1) nebo enantiomerické směsi, kde jeden enantiomer vzorce (1) převládá.

Způsob podle předkládaného vynálezu také zahrnuje použití enantiomeru vzorce (I) nebo enantiomerické směsi, kde jeden enantiomer vzorce (I) převládá, kde X je chlór; výhodně je X substituovaný v ortho pozici fenylového kruhu.

Způsob podle předkládaného vynálezu také zahrnuje použití enantiomeru vzorce (I) nebo enantiomerické směsi, kde jeden enantiomer vzorce (I) převládá, kde R₁, R₂, R₃ a R₄ jsou výhodně vodík.

Pro enantiomerické směsi, kde jede enantiomer vzorce (I) převládá, tvoří výhodně enantiomer vzorce (I) přibližně 90% nebo více sloučeniny. Výhodněji enantiomer vzorce (I) převládá tak, že tvoří přibližně 98% nebo více.

Provedení předkládaného vynálezu také zahrnuje použití enantiomeru vzorce (Ia) nebo enantiomerické směsi, kde jeden enantiomer vzorce (Ia) převládá:



Vzorec Ia

kde

fenyl je substituovaný na X jedním až pěti atomy halogenu vybranými ze skupiny zahrnující fluor, chlor, brom a jód; a

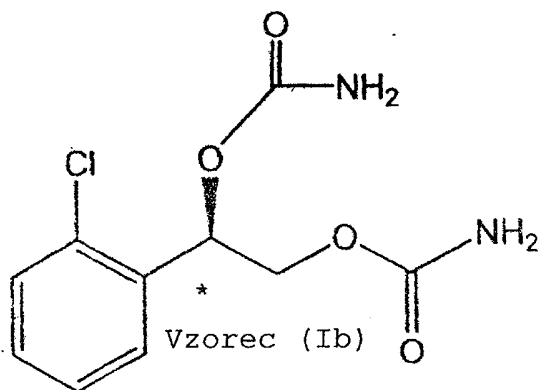
R_1, R_2, R_3 a R_4 jsou nezávisle vybrané ze skupiny zahrnující vodík a C_1-C_4 alkyl; kde C_1-C_4 alkyl je volitelně substituovaný fenylem (kde fenyl je volitelně substituovaný substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, amino, nitro a kyano skupiny).

Způsob podle předkládaného vynálezu také zahrnuje použití enantiomeru vzorce (Ia) nebo enantiomerické směsi, kde jeden enantiomer vzorce (Ia) převládá, kde X je chlór; výhodně je X substituovaný v ortho pozici fenylového kruhu.

Způsob podle předkládaného vynálezu také zahrnuje použití enantiomeru vzorce (Ia) nebo enantiomerické směsi, kde jeden enantiomer vzorce (Ia) převládá, kde R_1, R_2, R_3 a R_4 jsou výhodně vodík.

Pro enantiomerické směsi, kde jede enantiomer vzorce (Ia) převládá, tvoří výhodně enantiomer vzorce (Ia) přibližně 90% nebo více sloučeniny. Výhodněji enantiomer vzorce (Ia) převládá tak, že tvoří přibližně 98% nebo více.

Jedním z provedení způsobu podle předkládaného vynálezu je způsob pro prevenci nebo léčbu bipolárních onemocnění, při kterém je jedinci, který potřebuje takovou léčbu, podáno terapeuticky účinné množství enantiomeru vzorce (Ib) nebo enantiomerické směsi, kde jeden enantiomer vzorce (Ib) převládá:



Pro enantiomerické směsi, kde jede enantiomer vzorce (Ib) převládá, tvoří výhodně enantiomer vzorce (Ib) přibližně 90% nebo více sloučeniny. Výhodněji enantiomer vzorce (Ib) převládá tak, že tvoří přibližně 98% nebo více.

Jedním z provedení předkládaného vynález je způsob pro zpomalení nebo oddálení progresu bipolárních onemocnění, při kterém je jedinci, který potřebuje takovou léčbu, podáno terapeuticky účinné množství enantiomeru vzorce (Ib).

Mohou existovat i další krystalické formy sloučenin použitých v předkládaném vynálezu a tyto formy spadají do rozsahu předkládaného vynálezu.

Odborníkům v oboru bude jasné, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou přítomné jako enantiomery a enantiomerické směsi. Karbamátový enantiomer vybraný ze skupiny zahrnující sloučeninu vzorce (I), sloučeninu vzorce (Ia) a sloučeninu vzorce (Ib) obsahuje asymetrický chirální atom uhlíku v benzylové pozici, což je alifatický uhlík sousedící s fenylovým kruhem (ve strukturálním vzorci je označen hvězdičkou).

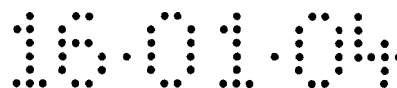
Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být připraveny způsobem popsáním v Bossingerově '728 patentu (který je zde uveden jako odkaz), Bossingerově '692 patentu

(který je zde uveden jako odkaz) a Choi '759 patentu (který je zde uveden jako odkaz).

Předpokládá se, že definice jakéhokoliv substituentu nebo proměnné v určitém místě molekuly je nezávislá na jejich definicích jinde v molekule. Je jasné, že substituenty a charakterystiky substituce na sloučeninách podle předkládaného vynálezu mohou být vybrány odborníkem v oboru tak, aby byly získány sloučeniny, které jsou chemicky stabilní a které mohou být snadno syntetizovány technikami známými v oboru a technikami popsanými v předkládaném vynálezu.

Předkládaný vynález poskytuje způsob pro prevenci nebo léčbu bipolárních onemocnění u jedince, který potřebuje takovou léčbu. Mezi bipolární onemocnění patří, například bipolární porucha typu I, bipolární porucha typu II, cyklothymická porucha, rychlé změny nálady, ultradiární cyklování, bipolární deprese, akutní mánie, mánie, smíšená mánie, hypománie nebo epizody asociované s bipolárními onemocněními.

Způsob podle předkládaného vynálezu například zahrnuje podání (jedinci, který potřebuje takovou léčbu) terapeuticky účinného množství enantiomeru vzorce (I) nebo enantiomerické směsi, ve které jeden enantiomer vzorce (I) převládá, ve farmaceutickém prostředku obsahujícím farmaceuticky přijatelný nosič a enantiomer vzorce (I) nebo enantiomerickou směs, kde jeden enantiomer vzorce (I) převládá. Způsob podle předkládaného vynálezu také zahrnuje použití enantiomeru vzorce (I) nebo enantiomerické směsi, kde jeden enantiomer vzorce (I) převládá, pro přípravu léčiva pro prevenci nebo léčbu bipolárních onemocnění.



V jiném příkladu způsobu podle předkládaného vynálezu je jedinci, který potřebuje takovou léčbu, podáno terapeuticky účinné množství enantiomeru vzorce (I) nebo enantiomerické směsi, kde jeden enantiomer vzorce (I) převládá, nebo farmaceutického prostředku této sloučeniny, v kombinaci s jedním nebo více činnými použitelnými v prevenci nebo léčbě bipolárních onemocnění.

Enantiomer vzorce (I) nebo enantiomerická směs, kde jeden enantiomer vzorce (I) převládá, nebo farmaceutický prostředek této sloučeniny, může být podán jakýmkoliv běžným způsobem podání, například orálně, pulmonálně, intraperitoneálně (ip), intravenosně (iv), intramuskulárně (im), subkutánně (sc), transdermálně, bukálně, nasálně, sublinguálně, okulárně, rektálně a vaginálně. Dále může být podán přímo do centrálního nervového systému a takové podání zahrnuje intracerebrální, intraventrikulární, intracerebroventrikulární, intrathekální, intracisternální, intraspinální nebo peri-spinální způsoby podání využívající intrakraniálních nebo intravertebrálních jehel nebo katetrů s nebo bez pump. Odborníkům v oboru bude jasné, že jakákoliv dávka nebo frekvence podání, která poskytuje terapeutický efekt, je vhodná pro použití v předkládaném vynálezu.

Terapeuticky účinné množství enantiomeru vzorce (I) nebo enantiomerické směsi, kde jeden enantiomer vzorce (I) převládá, nebo farmaceutického prostředku obsahujícího tuto sloučeninu, může být od přibližně 0,01 mg/kg/dávku do přibližně 100 mg/kg/dávku. Výhodně je terapeuticky účinné množství od přibližně 0,01 mg/kg/dávku do přibližně 25 mg/kg/dávku. Ještě výhodněji je terapeuticky účinné množství od přibližně 0,01 mg/kg/dávku do přibližně 10 mg/kg/dávku. Nejvýhodněji je terapeuticky účinné množství od přibližně 0,01 mg/kg/dávku do přibližně 5 mg/kg/dávku. Tak může být

terapeuticky účinné množství aktivní složky v dávkové jednotce (například tabletě, kapsli, prášku, injekci, čípku, čajové lžičce a podobně) od přibližně 1 mg/den do přibližně 7000 mg/den pro jedince, který má průměrnou hmotnost 70 kg.

Dávky závisí na požadavcích jedince (včetně faktorů asociovaných s léčeným jedincem, včetně věku jedince, jeho hmotnosti a dietních zvyklostí, síle přípravku, pokročilosti onemocnění, a způsobu a doby podání) a na konkrétním použitém enantiomeru vzorce (I) nebo enantiomerické směsi, ve které jeden enantiomer vzorce (I) převládá, nebo jeho farmaceutickém prostředku.

Optimální podávané dávky mohou být snadno určeny odborníkem v oboru a tyto dávky budou vybrány tak, aby bylo dosaženo vhodných terapeutických hladin. Může být použito denního podávání nebo postperiodického podávání. Výhodně je enantiomer vzorce (I) nebo enantiomerická směs, kde jeden enantiomer vzorce (I) převládá, nebo farmaceutický prostředek této sloučeniny, podáván v prevenci nebo léčbě bipolárních onemocnění orálně nebo parenterálně.

Ve způsobech podle předkládaného vynálezu může být enantiomer vzorce (I) nebo enantiomerická směs, kde jeden enantiomer vzorce (I) převládá, nebo farmaceutický prostředek této sloučeniny, podáván samostatně, v různou dobu během terapie, nebo současně v dělené nebo kombinované formě. Výhodně je enantiomer vzorce (I), nebo enantiomerická směs, kde jeden enantiomer vzorce (I) převládá, nebo farmaceutický prostředek této sloučeniny, podáván v jedné denní dávce, nebo může být celková denní dávka podána kontinuálním podáním nebo rozděleně do dvou, tří nebo čtyř denních dávek. Předkládaný vynález tedy zahrnuje všechny takové metody nebo režimy simultánní nebo alternativní

terapie a termín "podání" by měl být interpretován podle toho.

Termín "jedinec", jak je zde použit, označuje živočicha, výhodně savce, nejvýhodněji člověka, který je předmětem léčby, pozorování nebo pokusu.

Termín "terapeuticky účinného množství", jak je zde použit, označuje množství aktivní sloučeniny nebo farmaceutického činidla, které vyvolává biologickou nebo medicínskou odpověď ve tkáni, u zvířete či člověka, který je léčen výzkumníkem, veterinářem nebo lékařem, kde touto biologickou reakcí se rozumí zmírnění příznaků onemocnění nebo poruchy, která je léčena.

Termín "prostředek", jak je zde použit, označuje produkt obsahující specifikované přísady ve specifikovaných množstvích, stejně jako jakýkoliv produkt, který vznikl, přímo nebo nepřímo, z kombinování specifikovaných přísad ve specifikovaných množstvích.

Při přípravě farmaceutického prostředku podle předkládaného vynálezu je enantiomer vzorce (I) nebo enantiomerická směs, kde jeden enantiomer vzorce (I) převládá, jako aktivní složka, důkladně smísen s farmaceutickým nosičem za použití běžných farmaceutických technik přípravy farmaceutických prostředků, kde nosič může mít různou formu, v závislosti na požadovaném způsobu podání (například orálním nebo parenterálním). Vhodné farmaceuticky přijatelné nosiče jsou dobře známé v oboru. Popis některých farmaceuticky přijatelných nosičů je uveden v The Handbook of Pharmaceutical Excipients, publikované American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Society of Great Britain.

Způsoby pro přípravu farmaceutických prostředků byly publikovány v mnoha publikacích, jako je *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Second Edition. Revised and Expanded, Volumes 1-3*, ed. Lieberman et al; *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2*, ed. Avis et al; a *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2*, ed. Lieberman et al; publikováno v Marcel Dekker, Inc.

Výhodně je farmaceutický prostředek ve formě dávkové jednotky, jako je tableta, pilulka, kapsle, pastilky, lékařské bonbony, gelové kapsle, granule, prášek, sterilní parenterální roztok nebo suspenze, aerosol nebo odměřitelný kapalný spray, kapky, ampule, autoinjekční prostředek nebo čípek, pro orální, intranasální, sublinguální, intraokulární, transdermální, parenterální, rektální, vaginální, inhalační nebo insuflační podání. Alternativně může být prostředek připraven ve formě vhodné pro podání jednou za týden nebo za měsíc, nebo může být upraven tak, aby byl použitelný pro intramuskulární injekci.

Při přípravě farmaceutického prostředku majícího pevnou dávkovou formu pro orální podání, jako je tableta, pilulka, kapsle, pastilky, lékařské bonbony, gelové kapsle, granule nebo prášek (včetně prostředků s okamžitým uvolňováním, načasovaným uvolňováním a zpomaleným uvolňováním) patří mezi vhodné nosiče a přísady například ředidla, granulační činidla, kluzná činidla, pojiva, maziva, činidla podporující rozpadavost a podobně. Pokud je to žádoucí, mohou být tablety potažené sacharidem, želatinou, filmem nebo enterálním potahem, za použití standardních technik.

Při přípravě pevných dávkových forem se základní aktivní složka smísí s farmaceutickým nosičem (například s běžnými

tabletovacími přísadami, jako jsou ředidla, pojiva, adhesiva, činidla podporující rozpadavost, kluzná činidla, antiadhesiva a maziva). Sladidla a chuťová korigens mohou být přidány do orálních dávkových forem pro zlepšení jejich chuti. Dále mohou být do orálních dávkových forem přidána barviva a potahy, aby se dosáhlo snadné identifikace tablet nebo pro zlepšení jejich vzhledu. Tyto nosiče jsou formulovány s farmaceuticky aktivní složkou za účelem získání přesné a vhodné dávky farmaceuticky aktivního činidla s terapeutickým profilem uvolňování.

Při přípravě farmaceutického prostředku v kapalně dávkové formě pro orální, lokální nebo parenterální podání může být použito jakéhokoliv běžného farmaceutického media nebo přísady. Pro kapalně jednotkové dávkové formy, jako jsou suspenze (tj. koloidy, emulze a disperse) a roztoky, patří mezi vhodné nosiče a aditiva například farmaceuticky přijatelná smáčivá činidla, disperzní činidla, činidla bránící vložkovatění, zahušťovací činidla, činidla upravující pH (tj. pufrý), osmotická činidla, barviva, chuťová korigens, pachová korigens, konzervační činidla (tj. činidla bránící růstu mikrobů atd.) a kapalná vehikula. Ne všechny složky uvedené výše jsou nutné pro každou kapalnou dávkovou formu. Kapalně dávkové formy, do kterých mohou být nové prostředky podle předkládaného vynálezu zapracovány, pro orální nebo injekční podání, jsou, například, vodné roztoky, vhodně ochucené sirupy, vodné nebo olejové suspenze a ochucené emulze s jedlými oleji, jako je olej ze semen bavlníku, kokosový olej nebo podzemnicový olej, stejně jako elixíry a podobná farmaceutická vehikula.

Příklady provedení vynálezu

Aktivita enantiomeru vzorce (I) (nebo enantiomerické směsi, kde jeden enantiomer vzorce (I) převládá) v prevenci nebo léčbě bipolárních onemocnění se hodnotila v následujících příkladech, které ilustrují, ale nijak neomezují předkládaný vynález.

Krysí model aktivace hippokampu

V modelu aktivace hippokampu (Lothman E W, et al., *Epilepsy Res.*, 1988, 2(6) 367-79) se dospělým samcům Sprague-Dawley krys chirurgicky implantovaly bipolární elektrody. Skóre záchvatů se hodnotilo následujícím způsobem: (1) pohyby očí a obličejové části; (2) předchozí příznaky plus pohyby hlavou; (3) výše uvedené příznaky plus klonická křeč předních tlapek; (4) výše uvedené příznaky plus pokles zadní části těla; a (5) výše uvedené příznaky plus pád.

Výsledky pro krysí model aktivace hippokampu

Příklad 1

Enantiomer vzorce (Ib) byl podán intraperitoneálně a bylo zjištěno, že je účinný v prevenci záchvatů stupně 5 při netoxické dávce 300 mg/kg u krys s aktivací hippokampu (n = 2) během 2 hodinového období.

Jak je uvedeno v tabulce 1, byl efekt enantiomeru vzorce (Ib) v prevenci záchvatů stadia 5 závislý na dávce.

Tabulka 1

Čas (h)	Průměrné skóre záchvatů	Práh po vybití (mA)	Trvání doby po vybití (s)
kontrola	5	95	68
0,25	2,5	105	44
1	1,5	>200	50
2	1,5	>200	53
4	1,5	200	111

Příklad 2

Enantiomer vzorce (Ib) byl podáván intraperitoneálně a byla zjištěna na čase závislá redukce prahu po vybití a trvání doby po vybití při netoxické dávce 50 mg/kg (n=8 pro každou testovanou skupinu) v průběhu přibližně 3 hodin.

Jak je uvedeno v tabulce 2, byly výsledky statisticky signifikantní ($p < 0,05$) ve srovnání s kontrolou před aplikací dávek pro každou skupinu (% protekce) a toto platilo pro průměrnou redukci skóre záchvatů pro všechna zvířata a každou dávku (průměrné skóre záchvatů) a pro trvání doby po vybití. V rozmezí dávek od 50 do 200 mg/kg byla vypočtená hodnota ED₅₀ pro redukci skóre záchvatů z 5 na 3 nebo méně 112 mg/kg s 95% intervalem spolehlivosti 67,9 až 189,8 mg/kg.

Tabulka 2

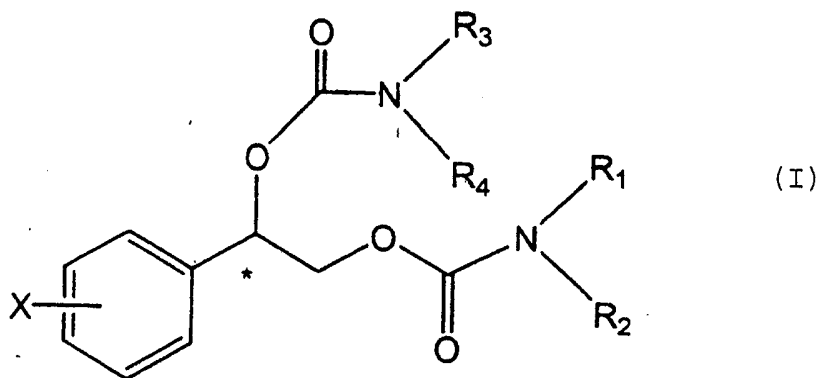
Dávka (mg/kg)	n	%protektce	Průměrné skóre záchvatů	Trvání doby po vybití
50	8	12,50%	3,75	75,88
100	8	33,33%	3,00	53,17
200	8	87,50%	1,63	42

Enantiomer vzorce (Ib) je účinný v prevenci záchvatů v krysím modelu aktivace hippocampu.

Předcházející popis popisuje principy předkládaného vynálezu a uvedené příklady jeho příkladná provedení. Je jasné, že existují různé variace provedení předkládaného vynálezu a tyto variace a modifikace spadají do rozsahu předkládaného vynálezu, jak je definován připojenými patentovými nároky.

P a t e n t o v é n á r o k y

1. Použití enantiomeru vzorce I nebo enantiomerické směsi, v níž jeden enantiomer vzorce I převládá



kde

substituent X fenylskupiny představuje jeden až pět atomů halogenu vybraných ze souboru sestávajícího z fluoru, chloru, bromu a jódu; a

R_1, R_2, R_3 a R_4 jsou nezávisle vybrané ze skupiny sestávající z vodíku a C_1 - C_4 alkylskupiny; kde C_1 - C_4 alkylskupina je volitelně substituovaná fenylem; přičemž fenyl je volitelně substituovaný substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z halogenu, C_1 - C_4 alkylskupiny, C_1 - C_4 alkoxy-skupiny, aminoskupiny, nitroskupiny a kyanoskupiny,

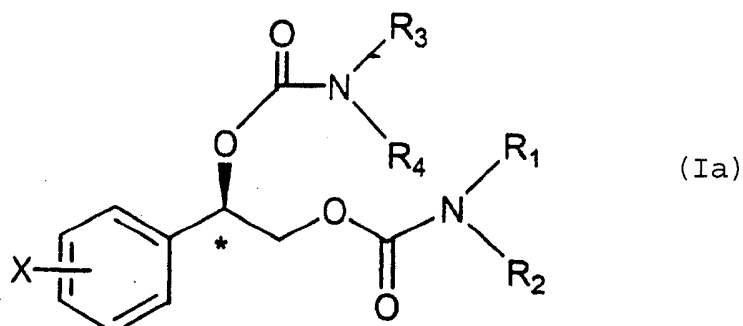
v terapeuticky účinném množství pro výrobu léčiva pro prevenci nebo léčbu bipolárních onemocnění.

2. Použití podle nároku 1, kde X je chlór.

3. Použití podle nároku 1, kde X je substituovaný v ortho pozici fenylového kruhu.

4. Použití podle nároku 1, kde R_1, R_2, R_3 a R_4 jsou vodík.

5. Použití podle nároku 1, kde enantiomer vzorce I je enantiomer vzorce Ia



kde

substituent X fenylskupiny představuje jeden až pět atomů halogenu vybraných ze souboru sestávajícího z fluoru, chloru, bromu a jódu; a

R_1, R_2, R_3 a R_4 jsou nezávisle vybrané ze skupiny sestávající z vodíku a C_1 - C_4 alkylskupiny; kde C_1 - C_4 alkylskupina je volitelně substituovaná fenylem; přičemž fenyl je volitelně substituovaný substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z halogenu, C_1 - C_4 alkylskupiny, C_1 - C_4 alkoxy-skupiny, aminoskupiny, nitroskupiny a kyanoskupiny,

6. Použití podle nároku 5, kde X je chlór.

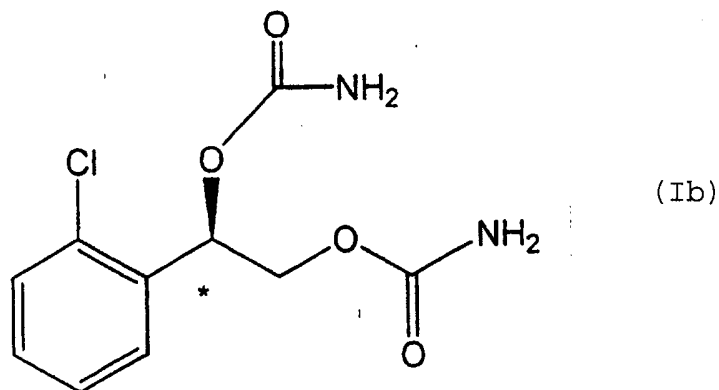
7. Použití podle nároku 5, kde X je substituovaný v ortho pozici fenylového kruhu.

8. Použití podle nároku 5, kde R_1, R_2, R_3 a R_4 jsou vodík.

9. Použití podle nároku 5, kde enantiomer vzorce Ia převládá tak, že tvoří přibližně 90% nebo více.

10. Použití podle nároku 5, kde enantiomer vzorce Ia převládá tak, že tvoří přibližně 98% nebo více.

11. Použití podle nároku 1, kde enantiomer vzorce I je enantiomer vzorce Ib



12. Použití podle nároku 11, kde enantiomer vzorce Ib převládá tak, že tvoří přibližně 90% nebo více.

13. Použití podle nároku 11, kde enantiomer vzorce Ib převládá tak, že tvoří přibližně 98% nebo více.

14. Použití podle nároku 1, kde bipolární onemocnění je vybráno ze skupiny zahrnující bipolární onemocnění typu I, bipolární onemocnění typu II, cyklothymickou poruchu, rychlou změnu nálady, ultradiární cyklování, bipolární depresi, akutní máni, máni, smíšenou máni, hypománii a epizody asociované s bipolárním onemocněním.

15. Použití podle nároku 1, kde terapeuticky účinné množství je od přibližně 0,01 mg/kg/dávku do přibližně 100 mg/kg/dávku.

16. Použití podle nároku 1, kde prevence nebo léčba bipolárního onemocnění představuje zpomalení nebo oddálení jeho progresu.

17. Použití podle nároku 16, kde terapeuticky účinné množství je od přibližně 0,01 mg/kg/dávku do přibližně 100 mg/kg/dávku.

01-1933-03-Če