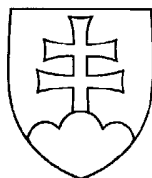


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **438-97**
(22) Dátum podania prihlášky: **5. 10. 1995**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **11. 9. 2001**
Vestník ÚPV SR č.: **09/2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9420116.7, 9508482.8**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **5. 10. 1994, 26. 4. 1995**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **GB, GB**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **5. 8. 1998**
Vestník ÚPV SR č.: **08/1998**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **9. 7. 2001**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/GB95/02361**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO96/11009**

(11) Číslo dokumentu:

281 932

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

A61K 31/00
A61K 31/714
A61K 31/405
A61K 31/195

(73) Majiteľ: **Loder Cari, London, GB;**

(72) Pôvodca: **Loder Cari, London, GB;**

(74) Zástupca: **PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Použitie kombinácie tricyklického antidepresíva alebo inhibítora monoaminoxidázy s aminokyselinovou zlúčeninou indukujúcou neurotransmitter**

(57) Anotácia:
Použitie kombinácie tricyklického antidepresíva alebo inhibítora monoaminoxidázy s aminokyselinovou zlúčeninou indukujúcou neurotransmitter na prípravu liečiva na liečenie sklerózy multiplex alebo iných demyelinizačných stavov, v ktorom indukujúcou zlúčeninou je L-fenylalanín, tyrozín alebo tryptofán, antidepresívom je lofepramín a ktorý obsahuje prídavok vitamínu B₁₂.

SK 281932 B6

Oblasť techniky

Vynález sa týka použitia kombinácie tricyklického antidepresíva alebo inhibítora monoaminoxidázy s aminokyselinovou zlúčeninou indukujúcou neurotransmitter na prípravu liečiva.

Doterajší stav techniky

Sclerosis multiplex, roztrúsená skleróza mozgomiešna, je bežná a známa neurologická porucha. Je charakterizovaná epizódami zápalu a demyelinizácie, ktorá môžu nastať kdekoľvek v centrálnom nervovom systéme (CNS), takmer vždy bez akéhokoľvek postihnutia periférnych nervov. Výskyt epizód je rozložený v čase a priestore, odkiaľ pochádza starší alternatívny názov roztrúsená skleróza. Predpokladá sa, že patogenéza zahŕňa lokálne postihnutie hematoencefalickej bariéry, lokálnu imunitnú a zápalovú odpoveď s následným poškodením myelínu a odtiaľ neurónov.

Klinicky sa môže sclerosis multiplex vyskytovať u oboch pohlaví a v ktoromkoľvek veku. Avšak jej najbežnejší výskyt je u relatívne mladých dospelých jedincov, často s jednou lokálnou léziou, ako je poškodenie optického nervu (neuritis n. optici), oblasť anestézie či parestézie alebo svalová slabosť. Obvyklé príznaky sú závrat, nystagmus, diplopia, bolesť, inkontinencia, mozočkové príznaky, L'Hermittovo znamenie (parestézie alebo bolesť v ramenách a nohách pri ohnutí krku) a môže sa objaviť celý rad menej bežných symptómov. Prvá ataka je často prechodná, a kým nastane ďalšia ataka môžu uplynúť týždne, mesiace či roky. Stav niektorých šťastlivcov je stabilný, zatiaľ čo u iných, menej šťastných, je nepoľavujúci zhoršujúci sa stav končiaci kompletnou paralýzou. Bežnejšie sa vyskytuje dlhá séria remisí a relapsov, pričom každý relaps ponecháva pacienta v stave o niečo horšom než predtým. Relapsy sú spúšťané stresujúcimi udalosťami alebo vírusovou infekciou. Zvýšená telesná teplota takmer pravidelne stav zhoršuje, kdežto teplota znížená, napríklad navodená studeným kúpeľom, stav zlepšuje.

Uspokojivá liečba SM neexistuje. Steroidy navodia dočasné zlepšenie, ale každý blahodarný účinok vždy odznie. Nedávne klinické skúšky ukázali, že interferón môže mierne znížiť riziko relapsu. Avšak účinok je mierny a väčšina pacientov sa neustále zhoršuje.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je použitie kombinácie tricyklického antidepresíva alebo inhibítora monoaminoxidázy s aminokyselinovou zlúčeninou indukujúcou neurotransmitter na prípravu liečiva na liečenie sklerózy multiplex alebo iných demyelinizačných stavov.

Zlúčeninou indukujúcou neurotransmitter je L-fenylalanín, tyrozín alebo tryptofán, antidepresívom je lofepramín. Táto kombinácia môže obsahovať tiež prídavok vitamínu B₁₂ a obsahuje 10 až 220 mg lofepramínu a 100 až 5 g L-fenylalanínu s prípadným doplnením injekciami vitamínu B₁₂.

Lofepramín a príbuzné tricyklické a tetracyklické antidepresíva interferujú s inaktíváciou látok zvaných neurotransmitery, ktoré sa vyžadujú na normálny prenos nervových impulzov od jednej nervovej bunky k ďalšej. Takéto neurotransmitery, medzi nimi látky nazývané noradrenalin a adrenalin, sú uvoľňované z jednej nervovej bunky a aktivujú ďalšie. Sú inaktivované rôznymi mechanizmami vrátane

rýchleho vychytávania v nervových bunkách a tiež enzymatickou deštrukciou enzýmami známymi ako inhibítory monoaminoxidázy (MAOI). Lofepramín je liek, ktorý inhibuje vychytávanie neurotransmiteru, ktorý je zo skupiny tricyklických antidepresív a ktorý má tiež určitú aktivitu MAOI. Novšie lieky na liečbu depresie sú aktívnejšie, čo sa týka serotonínu a sú známe ako selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors - SSRI).

Objavil som, že použitie L-fenylalanínu (LPA), prekursoru noradrenalínu, prispieva k liečebnému účinku. Avšak u niektorých jedincov je alternatívou L-tryptofán, ktorý je prekursorom neurotransmiteru serotonínu. Niekoľko odlišných antidepresív, vrátane tricyklických antidepresív, SSRI a MAOI, má blahodarné účinky, ale ja som získaval konzistentne najlepšie výsledky s lofepramínom. Detailné informácie o lofepramíne sú uvedené v Merck Index. Tiež som zaznamenal, že liečba zaberala najlepšie, keď pacient dostával pravidelné injekcie vitamínu B₁₂.

Napríklad v mojom vlastnom prípade liečebný režim 70 mg lofepramínu a 500 mg LPA denne viac ako jeden rok kompletne zahnal ťažkú nesporné diagnostikovanú SM. Viac ako stovke ďalších pacientov sa na podobnom liečebnom režime darilo dobre, hoci niektorým boli podávané iné antidepresíva, buď z tradičnej tricyklické skupiny, ako je amitriptylín alebo imipramín, alebo novšie špecializované inhibítory spätného vychytávania serotonínu, alebo inhibítory monoaminoxidázy. V prílohe sú uvedené štyri konkrétne príklady. Väčšine sa darilo najlepší pri liečbe lofepramínom. Dávky LPA tiež kolísali od 100 mg do 5 g denne, ale najlepšie výsledky sa získali s dávkami v oblasti 500 až 2000 mg/deň. Dávky antidepresív (pod podmienkou, že minimálna účinná a maximálna bezpečná hladina je určená podľa lieku) leží v širokom rozmedzí od 10 do 200 mg denne.

Preferuje sa tiež dopĺňajúca kúra vitamínom B₁₂, napríklad injekčná, ktorá má blahodarný účinok. Denné množstvo je napríklad konvenčná denná požiadavka vitamínu.

Nižšie sú uvedené štyri anamnézy pacientov iných ako ja sám ilustrujúce blahodarné účinky môjho vynálezu. Teraz bolo testovaných celkom 126 pacientov a takmer u všetkých bola liečba prínosná. Tento prínos dosiahol rôznej stupeň, niektorí vykazovali iba malé zlepšenie a iní kompletne vymiznutie všetkých symptómov tak, ako som to pozoroval ja sám.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklady liečby

Špecifický príklad použitia liečby je 70 mg (polovica počiatočnej dávky pri depresii) lofepramínu užívaných každé ráno s 500 mg L-fenylalanínu a 500 mg L-fenylalanínu užívaných uprostred odpoľudnia. U pacientov s pravidelnými atakami SM chronickej progresívnej SM je žiaduce zahrnúť 8 až 10 týždennú kúru 1000 mikrogramami hydroxokobalamínu týždeň (intramuskulárne) na začiatku liečby a potom 1000 mikrogramami každých desať dní.

Lofepramín môže byť nahradený inými tricyklickými antidepresívami (TCAD) alebo MAOI a jedincom, ktorí nereagujú na navrhované hladiny, sa indikujú vyššie dávky antidepresív a L-fenylalanínu. Neodporúča sa prekročiť obvyklú maximálnu dávku predpísovanú pre lofepramín (alebo iné TCAD či MAOI), ale môžu byť predpísované dávky medzi 70 mg až 210 mg lofepramínu. Dávky L-fenylalanínu potom môžu byť zvýšené proporčne dávke TCAD či MAOI.

Napríklad: 70 mg lofepramínu + 500 mg L-fenylalanínu dvakrát denne. 120 mg lofepramínu + 1 000 mg L-fenylalanínu dvakrát denne. 210 mg lofepramínu + 1500 mg L-fenylalanínu dvakrát denne.

Liečba týmito liekmi nie je vhodná pre jedincov s anamnézou srdcových problémov, vysokého krvného tlaku alebo pre tých, ktorí trpia fenylketonúriou (PKU).

Príklady prípravku

1. Tablety 500 mg L-tryptofánu alebo L-fenylalanínu alebo z týchto látok kombinované sa užívajú v dávke 1 až 10/deň v súhlase s príslušnou dennou dávkou antidepresíva vybraného zo skupín tricyklických alebo tetracyklických antidepresív, inhibítorov monoaminoxidázy alebo inhibítorov spätného vychytávania serotonínu. Príklady takých liekov a niektoré typické denné dávky zahŕňujú lofepramín (70 mg), imipramín (100 mg), klomipramín (50 mg), amitriptylín (150 mg), nortriptylín (75 mg), mianserin, protriptylín (40 mg), venlafaxín, fluvoxamín (150 mg), fluoxetín (20 mg), maprotilín (75 mg), sertralín, pargylín, moklopermid, triazolopyridín, fenelzín (45 mg), tranlylcypromín (20 mg), desipramín, dothiepin (70 mg), doxepín (100 mg), paroxetín, trimipramín, oxazín alebo viloxazín (500 mg). Avšak týmto spôsobom môže byť použitý ktorýkoľvek iný člen týchto liekových skupín nevymenovaný tu, v dávkach uvádzaných v štandardných textoch.

2. Tablety ako v bode 1, v ktorých sa kombinuje príslušná dávka aminokyseliny s príslušnou dávkou vybraného antidepresíva v zhodnej dávkovej forme, takže je zaistená adekvátne denná dávka každého lieku.

3. Tablety obsahujúce 25 až 100 mg lofepramínu, spolu s 500 mg fenylalanínu alebo 500 mg tryptofánu alebo s 250 mg každého. Normálne sú takéto tablety užívané tak, aby poskytl dennú dávku 50 až 200 mg lofepramínu spolu s 500 až 1 000 mg aminokyselín.

Iné vhodné dávkové formy pre body 1 až 3, ako sú mäkké alebo tvrdé želatínové kapsuly, emulzie, krémy, peny, roztoky alebo akákoľvek dávková forma odborníkom známa.

Anamnézy

Pacient A

49 rokov stará žena. SM 20 rokov. Symptómy na začiatku liečby: slabé nohy, rýchla únava pri cvičení, časté nútenie na močenie s inkontenciou, príliš slabé paže neumožňujúce samostatné obliekanie, bolesť pravého panvového kľbu. Po 12 týždňoch liečby: kompletne vymiznutie všetkých symptómov.

Pacient B

45 rokov starý muž. SM 12 rokov. Symptómy na začiatku liečby: odkázaný na kolieskové kreslo, nohy spastické a slabé, paže slabé a rýchlo unaviteľné, ruky necitlivé, časté nútenie na močenie a inkontinencia. Po 8 týždňoch liečby: veľmi zlepšená slabosť a vyčerpanosť paží a nôh, spasticita znížená, zlepšenie stavu močového mechúra, schopný chodiť s barlami miesto kolieskového kresla.

Pacient C

38 rokov starý muž. SM 2 rokov. Symptómy na začiatku liečby: silne rozmazaná reč, vyčerpanosť, časté nútenie na močenie, chôdza obmedzená na pol míle i pri použití palice, zhoršené ovládanie rúk a písanie. Po 6 týždňoch liečby: únava zmiernená, reč omnoho menej rozmazaná, videnie a písanie zlepšené, môže kráčať pol míle bez palice.

Pacient D

40 rokov stará žena. SM 3 roky. Symptómy na začiatku liečby: zhoršená rovnováha, neuritída n. optici, spasticita, kŕče a bolesti nôh a chodidiel, nútenie na močenie, „blikavé“ videnie. Po 3 týždňoch liečby: kompletne sa pomohlo od kŕčov, spasticity a bolesti, lepšie funkcie močového mechúra, lepšia rovnováha, zmizli „blikavé“ vnemy.

Priemyselná využiteľnosť

Predkladaný vynález poskytuje liečebný režim pre sclerosis multiplex (SM) a iné demyelinizačné stavy. Vynález je založený na použití kombinácie antidepresíva alebo inhibítora monoaminoxidázy v spojení s látkou indukujúcou tvorbu neurotransmiteru alebo s prekurzorom neurotransmiteru. Liečebný režim podľa predkladaného vynálezu kompenzuje následky nervového poškodenia spôsobeného chorobným procesom.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použitie kombinácie tricyklického antidepresíva alebo inhibítora monoaminoxidázy s aminokyselinovou zlúčeninou indukujúcou neurotransmitter na prípravu liečiva na liečenie sklerózy multiplex alebo iných demyelinizačných stavov.

2. Použitie podľa nároku 1, v ktorom indukujúcou zlúčeninou je L-fenylalanín, tyrozín alebo tryptofán.

3. Použitie podľa nároku 1 alebo 2, v ktorom antidepresívom je lofepramín.

4. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, ktorý obsahuje prídavok vitamínu B₁₂.

5. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, v ktorom liečivo obsahuje 10 až 220 mg lofepramínu a 100 až 5 g L-fenylalanínu s prípadným doplnením injekciami vitamínu B₁₂.

6. Použitie podľa nároku 5, v ktorom liečivo obsahuje 70 až 210 mg lofepramínu a 100 až 5 g L-fenylalanínu s prípadným doplnením injekciami vitamínu B₁₂.

Koniec dokumentu
