

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



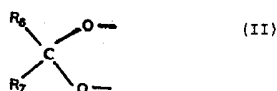
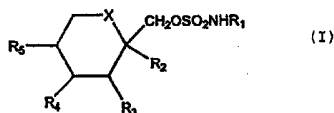
ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2001-3011**
(22) Přihlášeno: **15.02.2000**
(30) Právo přednosti: **17.02.1999 US 1999/120413**
(40) Zveřejněno: **12.06.2002**
(Věstník č. 06/2002)
(47) Uděleno: **25.03.05**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **18.05.2005**
(Věstník č. 5/2005)
(86) PCT číslo: **PCT/US2000/003849**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2000/048549**

- (73) Majitel patentu:
ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.,
Raritan, NJ, US
- (72) Původce:
Connor Gregory S., Tulsa, OK, US
- (74) Zástupce:
Dr. Karel Čermák, Národní třída 32, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:
**Léčivo pro léčbu idiopatického třesu nebo
aleviaci třesu**

- (57) Anotace:
Použití sloučeniny vzorce I, kde X znamená CH₂ nebo kyslík;
R₁ znamená vodík nebo C₁-C₄alkyl; a R₂, R₃, R₄ a R₅ jsou
nezávisle vodík nebo C₁-C₃alkyl; a když X znamená CH₂, tak
R₄ a R₅ mohou být navzájem vázané alkenové skupiny,
vytvářející benzenový kruh; a když X znamená kyslík, tak
mohou R₂ a R₃ a/nebo R₄ a R₅ dohromady být
methyldioxyskupina vzorce II, kde R₆ a R₇ jsou stejné nebo
různé a jsou vybrány ze skupiny, zahrnující vodík, C₁-C₃alkyl;
nebo tvoří R₆ a R₇ dohromady s uhlíkem, na který jsou
navázány, cyklopentylový nebo cyklohexylový kruh, pro
výrobu léčiva pro léčbu idiopatického třesu nebo aleviaci třesu
u pacienta.



Léčivo pro léčbu idiopatického třesu nebo aleviaci třesuOblast techniky

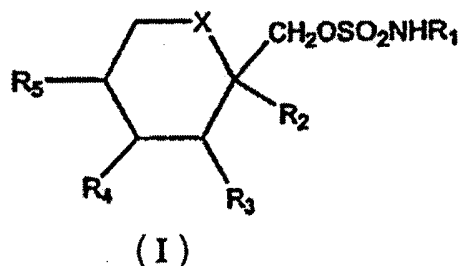
5

Vynález popisuje antikonvulzivní deriváty, použitelné při léčbě idiopatického třesu.

Dosavadní stav techniky

10

Sloučeniny vzorce I



15 jsou strukturálně nové antiepileptické sloučeniny, které jsou vysoce účinnými antikonvulzivy v testech na zvířatech (Maryanoff, B.E. Noncy, S.O., Gardocki, J.F., Shank, R.P. a Dodgson, S.P., J. Med. Chem. 30, 880–887, 1987; Maryanoff, B.E., Costanzo, M.J., Shank, R.P., Schupsky, J.J., Ortegon, M.E., a Vaught J.L., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 3, 2653–2656, 1993). Tyto sloučeniny jsou chráněny US patentem č. 4513006. U jedné z těchto sloučenin, 20 2,3:4,5-bis-O-(1-methylethyliden)-β-D-fruktopyranosulfamátu, známém jako topiramát, bylo v klinický studiích na lidské epilepsii prokázáno, že je účinný jako pomocná terapie nebo jako monoterapie při léčbě komplexních nebo parciálních záchvatů a sekundárně generalizovaných záchvatů (E. FAUGHT, B.J. WILDER, R.E. RAMSEY, R.A. REIFE, L.D. KRAMER, G.W. PLEDGER, R.M. KARIM et. al., Epilepsia 36 (S4) 33, 1995; S.K. SACHDEO, R.C. SACHDEO, R.S. REIFE, P. LIM a G. PLEDGER, Epilepsia 36 (S4) 33, 1995), 25 a v současnosti se prodává pro léčbu prostých a komplexních parciálních epileptických záchvatů s nebo bez sekundárně generalizovaných záchvatů přibližně ve 20 zemích včetně Spojených Států Amerických, a registrační řízení v současnosti probíhá v několika dalších zemích ve světě.

30 Nejprve bylo zjištěno, že sloučeniny vzorce I mají antikonvulzivní aktivitu v tradičním testu záchvatů, indukovaných maximálním elektrošokem (MES) u myši (SHANK, R.P., GARDOCKI, J.F., VAUGHT, J.L., DAVIS, C.B., SCHUPSKY, J.J. RAFFA, R.B. DODGSON, S.J., NORTEY, S.O. a MARYANOFF, B.E., Epilepsia 35, 450–460, 1994). Další studie ukázaly, že sloučeniny vzorce I jsou také účinné v MES testu u krys. Nedávno bylo zjištěno, že topiramát 35 účinně blokuje záchvaty v několika modelech epilepsie na hlodavcích (J. NAKAMURA, S. TAMURA, T. KANDA, A. ISHII, K. ISHIHARA, T. SERIKAWA, J. YAMADA a M. SASA, Eur. J. Pharmacol. 254, 83–89, 1994), a ve zvířecím modelu indukované epilepsie (A. WAUQUIER a S. ZHOU, Epilepsy Res. 24, 73–77, 1996).

40 Onemocnění, známé jako familiární, idiopatický a senilní třes, nemůže být určeno podle fyziologických a farmakologických rysů. Existuje třída akčních třesů, které oscilují s frekvencí přibližně 4–8 Hz, s variabilní amplitudou. Familiární forma je patrně autozomálně dominantně dědičná a může vzniknout v dětství, ale obvykle vzniká v dospělosti a přetrvává po celý život. Pokud není dědičnost zřejmá, označuje se třes jako idiopatický třes. Idiopatický třes, též známý jako benigní 45 třes, začíná časné v dospělosti a přetrvává celý život. Pokud vznikne třes ve stáří, označuje se jako senilní třes. V předkládaném vynálezu označuje termín „idiopatický třes“ familiární, idiopatický a senilní třes.

Jedná se o relativně častá onemocnění s prevalencí 415/100000 lidí ve věku nad 40 let. Zpočátku může být třes omezen na horní končetiny, zejména ruce, ale může se také projevovat kýváním nebo vrtěním hlavou. Obvykle třes se stárnutím pacienta postihuje hlavu a horní končetiny, ale dolní končetiny jsou ušetřeny. Často je postižena čelist, rty, jazyk a hrtan. Hlas se může podobat hlasu Kathryn Hepburn.

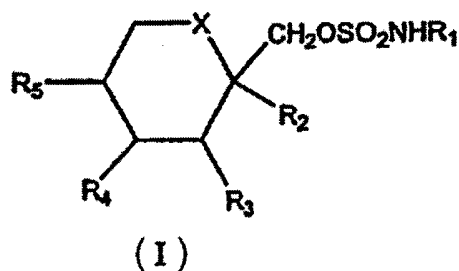
Idiopatický třes se zhoršuje stimulačními látkami, jako je kofein, a stresujícími situacemi a úzkostí. Termín „benigní“ třes může být zavádějící, protože i slabý třes může být diskvalifikující pro chirurga nebo jemného řemeslníka a třes patrný na veřejnosti může být sociálně nepříjemný.

V současnosti existuje léčba idiopatického třesu, ale je limitována nežádoucími účinky a jinými problémy. Alkohol je jedním z nejstarších způsobů léčby a předpokládá se, že se může jednat o jednu z příčin alkoholismu. Užitečná jsou také jiná sedativa, jako benzodiazepiny a berbituráty, ale tyto léky mají také významný potenciál závislosti a mohou způsobovat nadměrnou sedaci. Beta-blokátory, jako je propranolol, jsou nejčastěji používanou terapií, ale léčebná odpověď je dosti variabilní. Propranolol pomáhá 50 % pacientů, ale nemůže vyléčit třes. Nicméně, u mnoha pacientů se vyskytují nežádoucí účinky, jako je impotence a deprese. Po vysazení mohou nastat kardiovaskulární nežádoucí účinky, jako je bradykardie, hypotenze, arytmie a dokonce srdeční zástava. Beta-blokátory musí být používány velmi opatrně ve stáří. Kromě toho se zdá, že starší pacienti reagují na tuto léčbu méně a vyžadují vyšší dávky. Stereotaktický neurochirurgický zákrok pro destrukci části thalamu byl použit jako léčba poslední volby. Potenciální komplikace této techniky jsou značné a patří mezi ně poruchy chůze, řeči a pohybů končetin (R. Adams, R. Victor, Principles of Neurology, McGraw Hill, 1989). Proto zůstává potřeba účinné léčby idiopatického třesu.

Předmětem předkládaného vynálezu je proto identifikace způsobu pro léčbu idiopatického třesu u pacientů, vyžadujících takovou terapii. Jiným předmětem předkládaného vynálezu je identifikace způsobu pro léčbu idiopatického třesu s menšími nežádoucími účinky než má současná terapie.

Podstata vynálezu

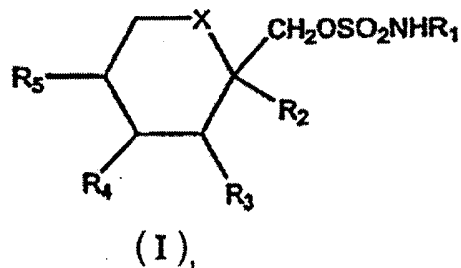
Bylo zjištěno, že sloučeniny vzorce I



kde X znamená O nebo CH₂, a R₁, R₂, R₃, R₄ a R₅ jsou definovány dále, jsou účinné v léčbě idiopatického třesu.

Podrobný popis výhodných provedení

Sulfamáty podle předkládaného vynálezu mají následující vzorec I

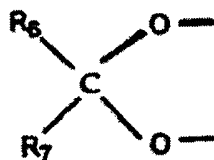


kde

5 X znamená CH₂ nebo kyslík;

R₁ znamená vodík nebo C₁–C₄alkyl; a

10 R₂, R₃, R₄ a R₅ jsou nezávisle vodík nebo C₁–C₃alkyl a, kde X znamená CH₂, tak R₄ a R₅ mohou být navzájem vázané alkenové skupiny, vytvářející benzenový kruh; a když X znamená kyslík, tak mohou R₂ a R₃ a/nebo R₄ a R₅ dohromady být methylenedioxy skupina následujícího vzorce II



(II),

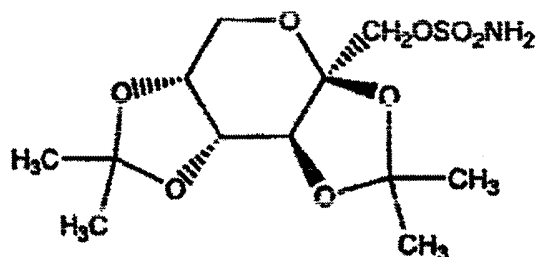
15 kde

R₆ a R₇ jsou stejné nebo různé a jsou vybrány ze skupiny, zahrnující vodík, C₁–C₃alkyl nebo jsou alkyl a jsou vázané za vzniku cyklopentylového nebo cyklohexylového kruhu.

20 R₁ je výhodně vodík nebo alkyl, obsahující 1 až 4 uhlíky, jako je methyl, ethyl, izopropyl, n-propyl, n-butyl, izobutyl, sec-butyl a terc-butyl. Alkyl v této přihlášce označuje alkyl s přímým a rozvětveným řetězcem. Alkylové skupiny pro R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ a R₇ obsahují přibližně 1 až 3 atomy uhlíku a zahrnují methyl, ethyl, izopropyl, n-propyl. Když X znamená CH₂, tak mohou být R₄ a R₅ kombinovány za vzniku benzenového kruhu, fúzovaného na 6-členný kruh, obsahující X, tj. R₄ a R₅ jsou definovány alkatrienylovou skupinou =C–CH=CH–CH=.

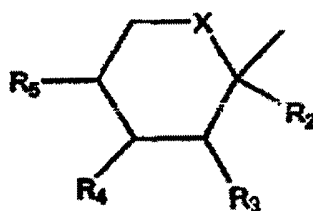
30 Konkrétní skupinou sloučenin vzorce I jsou ty sloučeniny, kde X znamená O a oba R₂ a R₃ a R₄ a R₅ dohromady znamenají methylenedioxy-skupiny vzorce II, kde R₆ a R₇ jsou oba vodík nebo oba alkyl, nebo dohromady tvoří spiro-cyklopentylový nebo cyklohexylový kruh, zejména tehdy, když jsou R₆ a R₇ oba alkyl, jako například methyl. Druhou skupinou sloučenin jsou ty sloučeniny, kde X znamená CH₂ a R₄ a R₅ dohromady tvoří benzenový kruh. Třetí skupinou sloučenin jsou ty sloučeniny vzorce I, kde R₂ a R₃ jsou oba vodík.

35 Zejména výhodnou sloučeninou pro použití ve způsobech podle předkládaného vynálezu je 2,3:4,5-bis-O-(1-methylethyliden)-β-D-fruktopyranosulfamát, známý jako topiramát. Topiramát má následující strukturální vzorec



Sloučeniny vzorce I mohou být syntetizovány následujícími způsoby:

- 5 (a) Reakcí alkoholu vzorce RCH_2OH s chlorsulfamátem vzorce $ClSO_2NH_2$ nebo $ClSO_2NHR_1$ za přítomnosti báze, jako je terc-butoxid draselný nebo hydrid sodný, při teplotách od přibližně $-20^\circ C$ do $25^\circ C$, a v rozpouštědlu, jako je toluen, THF nebo dimethylformamid, kde R je skupina následujícího vzorce III



(III).

10

(b) Reakcí alkoholu vzorce RCH_2OH se sulfurylchloridem vzorce SO_2Cl_2 za přítomnosti báze, jako je triethylamin nebo pyridin, při teplotách od přibližně $-40^\circ C$ do $25^\circ C$, a v rozpouštědlu, jako je diethylether nebo methylenchlorid, za zisku chlorsulfátu vzorce RCH_2OSO_2Cl .

15

Chlorsulfát vzorce RCH_2OSO_2Cl může potom reagovat s aminem vzorce R_1NH_2 při teplotách od přibližně $-40^\circ C$ do $25^\circ C$, a v rozpouštědlu, jako je methylenchlorid nebo acetonitril, za zisku sloučeniny vzorce I. Reakční podmínky pro (b) jsou také popsány v T. Tsuchiya et al., v Tet. Letters, č. 36, str. 3365–3368 (1978).

20

(c) Reakcí chlorsulfátu RCH_2OSO_2Cl s azidem kovu, jako je azid sodný, v rozpouštědle, jako je methylenchlorid nebo acetonitril, za zisku azidosulfátu $RCH_2OSO_2N_3$, jak je popsáno v M. Hedayatullah, v Tet. Lett. Str. 2455–2458 (1975). Azidosulfát se potom redukuje na sloučeninu vzorce I, kde R_1 znamená vodík, katalytickou hydrogenací, například s vzácným kovem a H_2 , nebo zahříváním s mědí v rozpouštědlu, jako je methanol.

25

Výchozí materiály vzorce RCH_2OH mohou být získány komerčně nebo způsobem, známým v oboru. Například, výchozí materiály vzorce RCH_2OH , kde jak R_2 a R_3 , tak R_4 a R_5 jsou identické a mají vzorec (II), mohou být získány způsobem podle R.F. Brady, Carbohydrate Research, svazek 14, str. 35–40 (1970), nebo reakcí trimethylsilylenoletheru R_6COR_7 ketonu nebo aldehydu s fruktózou, při teplotě přibližně $25^\circ C$, v rozpouštědle, jako je halogenuhlovodík, například methylenchlorid, za přítomnosti protické kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, nebo Lewisovy kyseliny, jako je chlorid zinečnatý. Trimethylsilylenoletherová reakce je popsána v G.L. Larson et al., J. Org. Chem. svazek 38, č. 22, str. 3935 (1973).

35

Dále, karboxylové kyseliny a aldehydy vzorců $RCOOH$ a $RCHO$ mohou být redukovány na sloučeniny vzorce RCH_2OH standardními redukčními technikami, například reakcí s hydridem lithnohlinitým, borohydridem sodným nebo komplexem boritan–THF, v inertním rozpouštědlu, jako je diglym, THF nebo toluen, při teplotách od přibližně $0^\circ C$ do $100^\circ C$, jak je popsáno například v H.O. House, v „Modern Synthetic Reactions“, 2. vydání, strany 45–144 (1972).

40

Sloučeniny vzorce I mohou být také připraveny způsobem, popsáným v US patentech č. 4513006, 5387700 a 5387700, které jsou zde uvedeny jako odkazy. Přesněji, topiramát může být připraven způsobem, popsáným v příkladech 1 až 3 US č. 5387700.

Sloučeniny vzorce I zahrnují různé jednotlivé izomery, stejně jako jejich racemáty, například různá α a β navázání, tj. nad nebo pod rovinou struktury, R_2 , R_3 , R_4 a R_5 na 6členný kruh. Výhodně jsou atomy kyslíku methylenedioxy skupin II navázány na stejnou stranu 6členného kruhu.

Termín „jedinec“, jak je zde použit, označuje živočicha, výhodně savce, nejvýhodněji člověka, který je objektem léčby, pozorování nebo pokusu.

Termín „idiopatický třes“ zahrnuje stavy, známé jako familiární, esenciální a senilní třes.

Termín „terapeuticky účinné množství“, jak je zde použit, označuje množství aktivní sloučeniny nebo farmaceutického činidla, které vyvolá biologickou nebo medicínskou odpověď ve tkáňovém systému, u živočicha nebo člověka, která je zamýšlena výzkumníkem, veterinářem, lékařem nebo jiným klinikem, a kterou je zmírnění příznaků onemocnění nebo poruchy, která je léčena.

Při léčbě idiopatického třesu může být sloučenina vzorce I použita v denní dávce v rozmezí od přibližně 15 do přibližně 500 mg, lépe od přibližně 100 mg do přibližně 400 mg, kde tato dávka je podána jednou až čtyřikrát za den, výhodně jednou až dvakrát za den, průměrnému dospělému člověku. Dávková jednotka obvykle obsahuje přibližně 16 až přibližně 300 mg aktivní složky.

Optimální podávané dávky budou snadno určeny odborníkem v oboru a budou se lišit podle konkrétní použité sloučeniny, způsobu podání, síly prostředku a závažnosti onemocnění. Dále, faktory spojené s konkrétním léčeným pacientem, včetně věku pacienta, hmotnosti, dietních zvyklostí a doby podání, mohou vést k nutnosti úpravy dávky.

Při přípravě farmaceutických prostředků podle předkládaného vynálezu je jedna nebo více sulfamátových sloučenin vzorce I důkladně smíšena s farmaceutickým nosičem za použití běžných farmaceutických technik přípravy prostředků, kde uvedený nosič může mít různé formy v závislosti na formě podání prostředku, například orálním, rektálním nebo parenterálním podání. Při přípravě prostředků v orální dávkové formě může být použito jakékoliv obvyklé farmaceutické médium. Pro kapalné orální prostředky, jako jsou například suspenze, elixíry a roztoky, jsou vhodnými nosiči a pomocnými činidly voda, glykoly, oleje, alkoholy, chuťová korigens, konzervační činidla, barviva a podobně; pro pevné dávkové prostředky, jako jsou například prášky, kapsle a tablety, jsou vhodnými nosiči a pomocnými činidly například škroby, ředidla, granulační činidla, kluzná činidla, pojiva, činidla podporující rozpadavost a podobně. Z důvodu snadného podávání jsou tablety a kapsle nejvýhodnějšími orálními dávkovými jednotkami, ve kterých jsou použity pevné farmaceutické nosiče. Pokud je to žádoucí, mohou být tablety potaženy cukrem nebo enterálním potahem, za použití standardních technik. Mohou být připraveny čípky, ve kterých může být jako nosič použito kakaové máslo. Pro parenterální prostředky je nosič obvykle sterilní voda, ačkoliv jiné prostředky, například prostředky zvyšující rozpustnost nebo konzervační prostředky, mohou být také použity. Také mohou být použity injekční roztoky, ve kterých může být použito stabilizační činidlo. Topiramát je v současnosti dostupný pro orální podání ve formě obléh tablet, obsahujících 25 mg, 100 mg nebo 200 mg aktivního činidla. Tablety obsahují následující neaktivní činidla: hydratovanou laktózu, pre-gelatinizovaný škrob, mikrokrytalickou celulózu, glykolát škrob sodný, stearan hořečnatý, přečištěnou vodu, karnaubský vosk, hydroxypropylmethylcelulózu, oxid titaničitý, polyethylenglykol, syntetický oxid železa a polysorbat 80.

Farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu budou obsahovat, na dávkovou jednotku, například na tabletu, kapsli, prášek pro injekci, čajovou lžičku, čípek a podobně, od přibližně 25 do přibližně 200 mg aktivní složky.

- 5 Následující příklady jsou uvedeny pro dokreslení předkládaného vynálezu a nijak neomezují rozsah vynálezu, který je definován připojenými patentovými nároky.

Příklady provedení vynálezu

10

Provedla se retrospektivní analýza sedmi pacientů, léčených topiramatem pro idiopatický třes. Byly zaznamenány charakteristiky třesu, současná medikace, trvání léčby topiramatem, dávka topiramatu, odpověď na terapii a vedlejší účinky. Pacienti byli dotazováni na procento zlepšení v rozsahu od 0 % do 100 %. Výsledky, získané na sedmi pacientech, ukazují subjektivní zlepšení
15 stavu u 50–90 % při dávkách topiramatu od 100 do 400 mg na den a trvání léčby od 2 do 14 měsíců bez významných vedlejších účinků. Toto zlepšení zahrnovalo zlepšení v posturálním třesu, třesu hlavy a hlasu.

20 Příklad 1 – Pacient 01

43letá žena s třesem rukou, trvajícím 10 let (psaní rukou a udržení předmětů je problém). Užívala Inderal, který způsobil depresi. Další léčbu pro třes nezkoušela. Pacientka začala užívat topiramat 30.9. 1998. Při kontrole 30.10. 1998 pacientka udávala >75%, snad i 90% zlepšení třesu při
25 dávce topiramatu 75 mg dvakrát denně.

Příklad 2 – Pacient 02

30 Žena užívala Mysolin, Blocadren, Effexor, Neurontin; 20.8. 1997 začala užívat topiramat v kombinaci s dalšími léky; při kontrole 15.12. 1997 se cítila skvěle z hlediska třesu při dávce topiramatu 150 mg dvakrát denně; v tuto dobu vysadila Neurontin. 23.3. 1998 byl třes stejný jako při poslední kontrole, ale pacientka se po vysazení Neurontinu cítila o něco hůře, ale začala
35 užívat Tranxene pro úzkost a pro třes. 15.7. 1998 se cítila skvěle a byla prakticky bez poskurálního třesu a se slabým třesem při psaní. Pacientka zhubla při užívání topiramatu 50 liber. Pokračovala v užívání 200 mg topiramatu dvakrát denně a 1/2 mysolinu. 30.10. 1998 byla při kontrole pacientka ve stresu, takže třes byl horší, ale celkové zlepšení hodnotila jako 60%.

40 Příklad 3 – Pacient 03

Muž postižený hlavně třesem hlavy. V minulosti selhaly dva typy léčby a 11.8. 1998 začal užívat topiramat. Při kontrole 11.9. 1998 neudával při dávce 75 mg dvakrát denně žádné zlepšení, takže byla dávka zvýšena na 100 mg dvakrát denně. Při kontrole 30.10. 1998 popisoval 75% zlepšení
45 při dávce 100 mg dvakrát denně.

Příklad 4 – Pacient 04

50 78letá žena s nikdy neléčeným třesem; také měla záchvatové onemocnění. Užívala fenobarbital a cítila se dobře. Užívala Gabitril a Neurontin, který špatně tolerovala nebo nepomáhal. 26.4. 1998 začala užívat z důvodů zhoršení třesu hlavy i rukou Mysolin. 27.5. 1998 nepozorovala žádné zlepšení a užívala v tu dobu 200 mg Mysolinu, a zahájila užívání topiramatu. Po dosažení
55 dávky topiramatu 50 mg dvakrát za den vysadila Mysoline. 5.5. 1998 při kontrole udávala, že při dávce topiramatu 50 mg dvakrát denně se cítí lépe, ale dávka byla pro další vylepšení zvýšena na

75 mg dvakrát denně. Při kontrole 11.8. 1998 byl třes lepší při dávce 75 mg dvakrát denně. Pacientka měla stále ještě nějaký třes, ale třes při psaní byl mnohem lepší a okolní lidé jej nezaznamenali. Pacientka tolerovala léčbu bez jakýchkoliv problémů a dávka topiramatu se zvýšila na 100 mg dvakrát za den a snížila se dávka Mysolinu a plánovalo se jeho vysazení. Při kontrole 25.8. 1998 se pacientka necítila dobře – byla roztřesená a nemohla spát, proto se dávka topiramatu zvýšila na 125 mg dvakrát denně po dobu jednoho týdne a potom na 150 mg dvakrát denně. 30.9. 1998 si při kontrole pacientka stěžovala na zhoršení třesu a proto byla dávka topiramatu zvýšena na 200 mg dvakrát denně. 30.10. 1998 pacientka telefonicky udávala zlepšení třesu o 75 % před vysazením mysolinu a při současné dávce 200 mg topiramatu dvakrát denně zlepšení třesu o 50 %.

Příklad 5 – Pacient 05

40letá žena s třesem rukou a občas hlasu. Užívala Inderal, ale moc jí nepomohl. V lednu 1997 začala užívat Mysoline a v březnu 1997 se cítila mnohem lépe. V červnu 1998 měla pacientka výrazný třes rukou. Při kontrole 14.7. 1998 měla pacientka problémy s psaním, což jí činilo obtíže při její práci učitelky. Při této kontrole začala užívat topiramat. 7.8. 1998 udávala pacientka určité zlepšení, ale ne 100%. Při dávce 100 mg topiramatu dvakrát denně měla určité potíže s nevolnostmi. Dávka topiramatu se snížila na 50 mg ráno a 100 mg večer. 6.10. 1998 popisovala 50% zlepšení a udávala lepší psaní. Nyní byla schopna učit bez významnějších problémů. Chtěla kreslit, proto se zvýšila dávka topiramatu. Tuto dávku tolerovala dobře se snížením chuti k jídlu, které jí nevadilo.

Příklad 6 – Pacient 06

43letá žena s třesem, který se během let zhoršoval, zejména třes rukou (ale také byl občas přítomen třes hlavy a celého těla). Nikdy neužívala žádné léky přímo pro třes. V květnu 1996 zkoušela Mysoline. V listopadu 1996 udávala 50% zlepšení při léčbě Mysolinem. V říjnu 1996 byl třes stále o 50% lepší, ale pacientka chtěla lepší kontrolu třesu; zvýšila se dávka Mysolinu, což nemělo efekt a proto se přidal Inderal. 30.9. 1998 nebyl třes uspokojivě pod kontrolou – stále měla potíže se psaním a s Inderalem nebyla spokojena v důsledku únavy. Pacientka začala užívat topiramat a když se bude cítit lépe, vysadí Inderal. 26.10. 1998 se stav výrazně zlepšil a pacientka vysadila Inderal a zvýšila se dávka topiramatu na 100 mg dvakrát denně. 17.11. 1998 se pacientka cítila mnohem lépe a popisovala 75% celkové zlepšení a třes nebyl při posturálním testu prakticky patrný. Byly přítomné občasné parestesie v rukou, ale ne kognitivní. Pacientka měla vysazený Inderal, ale stále ještě užívala Mysoline.

Příklad 7 – Pacient 07

71letá žena s anamnézou třesu rukou. Užívala Corgard v roce 1993, ale nepozorovala při této léčbě žádné zlepšení. Nyní se třes zhoršil při jídle nebo při psaní. Mysoline začala užívat v roce 1993. V září 1997 při kontrole pacientka uvedla že při topiramatu v dávce 25 mg dvakrát denně nejsou patrné změny. Pacientka měla v tuto dobu určité potíže se zády, které zhoršovaly její stav. Netolerovala topiramat v dávce vyšší než 25 mg dvakrát denně a cítila, že mírně pohubla. 10/97 také začala užívat Tranxene. V červenci 98 vysadila Mysoline a jiný lékař jí nasadil Seligiline. Během několika měsíců se třes zhoršil. Opět nasadila Mysoline a vysadila Seligiline. 10.8. 1998 pacientka udávala zhoršení třesu. Nebyla si jistá, jaké užívá léky, takže lékař nasadil znovu topiramat a Mysolin. 4.9. 1998, po opětovném nasazení topiramatu, se pacientka cítila skvěle s 90% zlepšením třesu a byla velmi spokojena. Pacientka byla ve velkém střesu v důsledku požáru. Užívala 25 mg dvakrát denně a pokusili jsme se postupně zvýšit dávku na 50 mg dvakrát denně. 29.10. 1998 se pacientka cítila dobře při dávce 50 mg topiramatu dvakrát denně a udávala

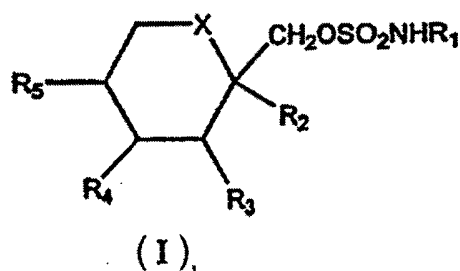
75% zlepšení a úbytek hmotnosti 12–14 liber. Její rodina udávala určitou ztrátu paměti, ale její lékař tvrdil, že je stejně bystrá jako dříve.

- 5 Je třeba si uvědomit, že ačkoliv se uvedený popis týká obecných principů předkládaného vynálezu a příklady jsou uvedeny pro ilustraci, zahrnuje předkládaný vynález všechny obvyklé variace, adaptace a/nebo modifikace provedení vynálezu, jehož rozsah je definován v následujících patentových nárocích.

10

PATENTOVÉ NÁROKY

- 15 1. Použití sloučeniny vzorce I



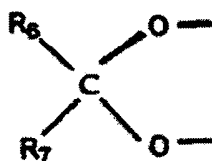
kde

20

X znamená CH_2 nebo kyslík;

R_1 znamená vodík nebo $\text{C}_1\text{--C}_4$ alkyl; a

- 25 R_2 , R_3 , R_4 a R_5 jsou nezávisle vodík nebo $\text{C}_1\text{--C}_3$ alkyl; a když X znamená CH_2 , tak R_4 a R_5 mohou být navzájem vázané alkenové skupiny, vytvářející benzenový kruh; a když X znamená kyslík, tak mohou R_2 a R_3 a/nebo R_4 a R_5 dohromady být methylenedioxy skupina následujícího vzorce II



30

kde

- R_6 a R_7 jsou stejné nebo různé a jsou vybrány ze skupiny, zahrnující vodík, $\text{C}_1\text{--C}_3$ alkyl; nebo tvoří R_6 a R_7 dohromady s atomem uhlíku, na který jsou navázány, cyklopentylový nebo cyklohexylový kruh,

35

pro výrobu léčiva pro léčbu idiopatického třesu nebo aleviaci třesu u pacienta.

2. Použití podle nároku 1, kde sloučeninou vzorce I je topiramat.
3. Použití podle nároku 1, kde léčivo je ve formě farmaceutického prostředku.

5

Konec dokumentu

10