

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

295 248

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **2000-741**
 (22) Přihlášeno: **27.08.1998**
 (30) Právo přednosti: **29.08.1997 US 1997/920979**
 (40) Zveřejněno: **13.09.2000**
 (**Věstník č. 09/2000**)
 (47) Uděleno: **25.04.05**
 (24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **15.06.2005**
 (**Věstník č. 6/2005**)
 (86) PCT číslo: **PCT/US1998/017818**
 (87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1999/009972**

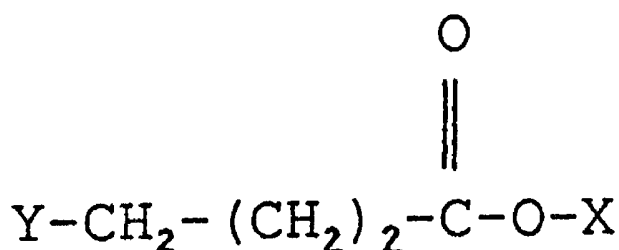
(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. :⁷
A 61 K 31/19
A 61 K 31/191
A 61 K 31/192
A 61 P 21/00

- (73) Majitel patentu:
 ORPHAN MEDICAL, INC., Minnetonka, MN, US
 (72) Původce:
 Scharf Martin B., Cincinnati, OH, US
 (74) Zástupce:
 JUDr. Zdeňka Korejzová, Spálená 29, Praha 1, 11000

- (54) Název vynálezu:
**Farmaceutický prostředek k léčení syndromu
 chronické únavy či syndromu fibromyalgie**

- (57) Anotace:
 Řešení se týká použití butyrátových derivátů vzorce I, kde X je H, farmaceuticky přijatelný kation nebo (C₁-C₄)alkyl, a Y je OH, (C₁-C₄)alkoxyskupina, (C₁-C₄)alkanoyloxyskupina či benzyloxyskupina, pro výrobu farmaceutických prostředků, určených pro léčení myalgií nebo syndromu chronické únavy.



CZ 295248 B6

Farmaceutický prostředek k léčení syndromu chronické únavy či syndromu fibromyalgieOblast techniky

5

Předkládaný vynález se týká farmaceutického prostředku na bázi určitých butyrátových derivátů k léčbě pacientů, postižených syndromem chronické únavy či syndromem fibromyalgie.

10

Dosavadní stav techniky

15

20

25

Odhadem 6 milionů Američanů trpí často matoucími příznaky fibromyalgie či syndromem chronické únavy. Pacienti s fibromyalgií, označovanou také jako syndrom fibromyalgie, FMS nebo syndrom fibrositidy, popisují rozprostřenou muskuloskeletární bolest, chronickou únavu a neposilující spánek, a vykazují určité oblasti lokalizované bolestivosti za nepřítomnosti prokazatelného anatomického či biochemického patologického stavu. Typicky popisují slabý a/nebo neklidný spánek. Budí se s pocitem neosvěžení s bolestí, ztuhlostí, fyzickým vyčerpáním a letargií. Viz H. D. Moldofsky se spoluautory, J. Musculoskel. Pain 1, 49, 1993. V sérii studií Moldofského skupina ukázala, že aspekty spánkové patologie pacientů odpovídají jejich příznakům bolesti a nálady. Pacienti se syndromem fibrositidy tedy vykazují anomálii alfa (7,5 až 11 Hz) elektroencefalografického (EEG), non-REM spánku (bez rychlých očních pohybů, NREM), spojenou s muskuloskeletární bolestí a změněnou náladou. Moldofsky označil tuto alfa EEG NREM spánkovou anomálii za indikátor poruchy vzbuzené během spánku, spojené se subjektivní zkušeností neposilujícího spánku. Viz Moldofsky se spoluautory, Psychosom. Med. 37, 341, 1975.

30

35

Fibromyalgičtí pacienti často popisují příznaky podobné těm, které mají pacienti s poinfekční neuromyasthenií, označovanou také jako syndrom chronické únavy (CFS, chronic fatigue syndrome). Syndrom chronické únavy, či CFS, je vysilující porucha charakterizovaná hlubokou vyčerpaností či únavou. Pacienti s CFS se mohou vyčerpat pouze slabou fyzickou námahou. Často musejí být v činnosti na podstatně nižší úrovni aktivity, než jaká byla jejich kapacita před nástupem nemoci. Kromě těchto klíčových definujících charakteristik pacienti obecně udávají různé nespecifické příznaky včetně slabosti, svalových bolestí, nadbytečného spánku, nevolnosti, horečky, bolesti v krku, citlivosti lymfatických žláz, poruch paměti a/nebo duševního soustředění, nespavosti a deprese. CFS může přetrvávat více let. Ve srovnání s fibromyalgickými pacienty mají pacienti s chronickou únavou podobně narušený spánek, vykazují místní bolestivost a obtíže rozptýlené bolesti a únavy.

40

45

Přítomnost značného překryvu příznaků u FMS a syndromu chronické únavy vedla k úvaze, že mohou představovat různé stránky stejného zdůrazněného, až dosud neznámého chorobného procesu (D. L. Goldenberg, J. Musculoskel. Med. 7, 19, 1990; D. L. Goldenberg, Arth. Rheum. 33, 1132, 1990; M. B. Yunus, J. Rheumatol. 16 (S19), 62, 1989. Ačkoli byl stanoven model nespecifické dědičnosti, byl zaznamenán vzrůstající výskyt u příbuzných postižených pacientů (M. J. Pellegrino se spoluautory, Arch. Phys. Med. Rehab. 70, 61, 1989). Rozvoj příznaků může vyžadovat faktor predispozice, možná vrozený, stejně jako precipitující faktor, možná něco, co narušuje spánek.

50

55

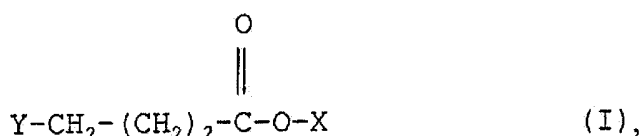
Účinnou medikací pro FMS může být amitriptylin, má však, pokud se používá v dávkách dostatečných k udržení příznaků FMS pod kontrolou, také četné vedlejší účinky. Zvláště obtížné jsou váhový přírůstek, sucho v ústech a narušené vnímání denní doby. Viz D. L. Goldenberg se spoluautory, Arth. Rheum. 29, 1371, 1986. Obecně se užívají difenhydramin a trazodon, neboť se zdají účinné a mají méně vedlejších účinků, ovšem nebylo vyzkoušeno, zda působí při kontrolování slepých pokusech. Často je nezbytné vyzkoušet postupně několik různých medikací, než se najde jedna, která dobře působí a má přijatelné vedlejší účinky. K sedativnímu účinku mnoha z těchto léčiv se vyvíjí určitá tolerance, což vyžaduje po počáteční dobré odpovědi zvýšení jedné

až dvou dávek k jejímu udržení. Neexistuje žádná farmakologická terapie, která by byla uznávána za účinnou vůči CFS.

- 5 Proto přetrvává potřeba účinné léčby FMS a/nebo syndromu chronické únavy na bázi podávání léčiv, nevyskytujících nežádoucí vedlejší účinky.

Podstata vynálezu

- 10 Předkládaný vynález poskytuje léčebnou metodu k léčbě syndromu fibromyalgie (FMS) či syndromu chronické únavy (CFS), zahrnující podávání pacientům postiženým FMS či CFS účinného množství sloučeniny vzorce I



- 15 kde X je H, farmaceuticky přijatelný kation nebo (C₁-C₄)alkyl, a Y je hydroxyskupina, (C₁-C₄)alkoxyskupina, (C₁-C₄)alkanoyloxyskupina či benzoyloxyskupina. Množství jedné či více ze sloučenin vzorce I je účinné pro odstranění či zmírnění alespoň jednoho z příznaků FMS nebo CFS. Jak bylo uvedeno dříve, takové příznaky zahrnují, aniž by se na ně omezovaly, muskuloskeletární bolest a slabost, chronickou únavu včetně fyzického vyčerpání a letargie, neposilující spánek a/nebo nadbytečný spánek a oblasti lokalizované bolestivosti v nepřítomnosti
20 prokazatelné anatomické či biochemické patologie.

- Upřednostňované sloučeniny vzorce I zahrnují sole alkalických kovů odvozené od kyseliny 4-hydroxymáselné, jako je sodná sůl kyseliny 4-hydroxybutanové (GHB), a (C₁-C₂)alkylestery kyseliny 4-acetoxybutanové či kyseliny 4-benzoyloxybutanové. Jiné sloučeniny, které lze použít
25 v předkládaném způsobu, zahrnují ty, uvedené u Klugera (patenty US 4 599 355 a 4 738 985).

- Kyselina gama-hydroxymáselná je přírodně se vyskytující látka, která se nalézá v lidském nervovém systému a jiných orgánech. Ve vysokých koncentracích se nachází v hypothalamu a v bazálních gangliích. Objev centrálních rozpoznávacích míst s vysokou afinitou k tomuto
30 metabolitu naznačuje, že funguje jako neurotransmiter (nervový přenašeč) či neuromodulátor spíše než jako případný produkt rozpadu metabolismu kyseliny gama-aminomáselné.

- U zdravých lidských dobrovolníků podporují nízké dávky (přibližně 30 mg/kg) sodné sole kyseliny 4-hydroxybutanové (oxybátu sodného či GHB, Merckův Index 8603) normální sekven-
35 ci NREM a REM spánku, trvající přibližně 2 až 3 hodiny. Nejdůležitější účinek, pozorovaný u pacientů po podání GHB, je nárůst spánku pomalých vln (SWS). Celkové noční trvání REM spánku se obvykle nemění. Celková doba nočního spánku může být zvýšena či nezměněna. Narkoleptičtí pacienti neprojeví toleranci vůči hypnotickému působení GHB během období 6
40 měsíců.

- Studie autorů R. Broughton a M. Mamelak, Can. J. Neur. Sci. 7, 23, 1980; L. Scrima se spolu-
45 autory, Sleep 13, 479, 1990 a M. B. Scharf se spoluautory, Am. Fam. Phys. 143, 1988 stanovovaly účinek GHB při léčbě narkolepsie. Výsledky těchto studií potvrzují, že léčba GHB zásadně snižuje známky a příznaky narkolepsie (například denní spavost, kataplexii, spánkovou obrnu a hypnagogenní halucinace). GHB navíc zvyšuje celkovou dobu spánku a REM spánku a snižuje latenci REM. Výsledky těchto studií ukazují kladný bezpečnostní profil GHB při dlouhodobém užívání k léčbě narkolepsie. Záporné zkušenosti s GHB byly minimální co do výskytu i stupně závažnosti a zahrnují záchvaty somnambulismu, enurézu (pomočování), bolesti hlavy a závratě.

GHB je dostupný od firmy Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI, a může být použit k přípravě dalších sloučenin v rozsahu vzorce I. Sloučenina může být esterifikována (C₁–C₄)alkanoly a alkanoylována či benzoylována alkanoyl- či benzoylchloridem či anhydridy. Kation může být také snadno vyměněn k nahrazení sodíku jiným kovem či organickými kationty, jako jsou Ca⁺, K⁺, Li⁺ nebo (R)₄N⁺, kde každé R je H, fenyl, (C₁–C₆)alkyl, tj. amoniové nebo hydroxyethylové aminosole. Způsob výroby kyseliny 4-hydroxybutanové a jejích derivátů viz Marvel se spolautory, J. Am. Chem. Soc. 51, 260, 1929; japonský patent 63 174 947, německé patenty 237 310, 237 308 a 237 309.

Způsoby podávání a dávkování

I když je možné, že pro léčebné použití mohou být sloučeniny vzorce I, jako sole kyseliny 4-hydroxymáselné, podávány jako čisté chemikálie, například inhalačně jako jemný prášek pomocí insuflátoru, přednost se dává předložení aktivní složky ve formě farmaceutického prostředku. Vynález tedy dále předkládá farmaceutický prostředek obsahující sloučeninu vzorce I, spolu s jedním nebo více z farmaceuticky přijatelných nosičů a volitelně s jinými léčebnými a/nebo profylaktickými složkami. Kationty a nosič (nosiče) musejí být „přijatelné“ v tom smyslu, že mají být slučitelné s ostatními složkami prostředku a nikoli škodlivé pro příjemce prostředku.

Farmaceutické prostředky zahrnují ty, hodící se k parenterálnímu podávání (včetně intramuskulární, subkutánní a intravenózní aplikace). Formy vhodné k parenterálnímu podávání zahrnují také formy, vhodné k podávání cestou inhalace či insuflace nebo pro nosální či místní podání (včetně bukalní, rektální, vaginální a sublinguální aplikace). Prostředky mohou být, pokud je to vhodné, výhodně přítomné v jednotlivě dělených dávkovacích formách a mohou být připravovány způsoby dobře známými v oboru farmacie. Takové postupy zahrnují krok přivedení aktivní sloučeniny k asociaci s kapalnými nosiči, pevnými matricemi, polopevnými nosiči, s jemně dělenými pevnými nosiči či s kombinacemi takových látek a poté, je-li to nezbytné, tvarování výrobku k požadovanému systému distribuce.

Farmaceutické prostředky vhodné k orálnímu podávání mohou být přítomné jako jednotlivě dělené dávkovací formy, jako jsou měkké želatinové kapsle, sáčky či tablety, přičemž každá tato forma obsahuje předem stanovené množství aktivní složky; jako prášek nebo jako granule; jako roztok, suspenze nebo jako emulze; nebo jako žvýkatelná báze jako je syntetická pryskyřice nebo zapotová mléčná šťáva k požití aktivní složky ze žvýkací gumy. Aktivní složka může být také přítomna jako bolus (jednotka s obsahem větší dávky), mazání nebo pasta. Tablety a kapsle k orálnímu podávání mohou obsahovat běžné pomocné látky jako jsou pojiva, plniva, lubrikační činidla, dezintegrující činidla nebo zvlhčovací činidla. Tablety mohou být potaženy pomocí postupů, dobře známých v oboru, tj. enterosolventními potahy.

Orální kapalně prostředky mohou být ve formě například vodných nebo olejových suspenzí, roztoků, emulzí, sirupů či tinktur, nebo mohou být předkládány jako suchý výrobek, před použitím k doplnění vodou nebo jiným vhodným prostředím. Takové kapalně prostředky mohou obsahovat běžné přídavné látky jako suspenzní činidla, příchutě, emulgační činidla, nevodná vehikula (která mohou zahrnovat jedlé oleje), nebo konzervační látky.

Prostředky podle vynálezu mohou být rovněž upraveny k parenterálnímu podání (např. injekčně, jako je injekce bolusu nebo kontinuální infuze) a mohou být předkládány v jednotkové dávkovací formě v ampulkách, předem naplněných stříkačkách, infuzních zásobnících o malém objemu nebo ve vícedávkovém zásobnících s přidanou konzervační látkou. Prostředky mohou nabývat takových forem jako jsou suspenze, roztoky či emulze v olejových či vodných prostředcích, a mohou obsahovat formovací činidla, jako jsou suspendující, stabilizující a/nebo dispergující činidla. Kromě toho může být aktivní složka ve formě prášku, získaného aseptickou izolací sterilní pevné látky nebo lyofilizací z roztoku, pro konstituování s vhodným prostředím, vehikulem, například apyrogenní vodou, před použitím.

K místnímu podávání na epiderm mohou být sloučeniny o vzorci I upraveny jako mazání, krémy či pleťové vody (lotiony), nebo jako aktivní složka transdermální náplasti. Vhodné systémy sloužící transdermálnímu přenosu jsou uvedeny např. autory A. Fisher a spol. (patent US 4 788 603), Chien a spol. (patent US 5 145 682) či R. Bawa a spol. (patenty US 4 931 279, 4 668 506 a 4 713 224). Mazání a krémy mohou být například formovány s vodou či olejovým základem za přidání vhodných zahušťovacích a/nebo želírujících činidel. Pleťové vody mohou být formovány s vodou či olejovým základem a budou obecně rovněž obsahovat jedno či více z emulgačních činidel, stabilizačních činidel, dispergujících činidel, suspenzních činidel, zahušťovacích činidel či barviv. Aktivní složka může být rovněž předávána pomocí iontoforézy, například jak je uvedeno v patentech US 4 140 122, 4 383 529 či 4 051 842.

Prostředky vhodné pro místní podávání v ústech zahrnují jednotkové dávkovací formy jako jsou pilulky, obsahující aktivní složku v ochuceném základu, obvykle sacharóze a arabské gumě či tragantu; pastilky obsahující aktivní složku v inertním základu jako je želatina a glycerin nebo sacharóza a arabská guma; mukoadherentní gely a ústní vody, obsahující aktivní složku ve vhodném kapalném nosiči.

Pokud je to žádoucí, mohou být výše uvedené prostředky upraveny k poskytnutí prodlouženého uvolňování použitého aktivního činidla, např. obsahují přírodní gely, syntetické polymery nebo směsi takových látek.

Farmaceutické prostředky vhodné pro rektální podávání, kde nosičem je pevná látka, jsou nejvhodněji předkládány v podobě čípků s jednotlivou dávkou. Vhodné nosiče zahrnují kakaové máslo a jiné materiály, běžně používané v oboru, a čípky mohou být výhodně vytvářeny smísením aktivní sloučeniny se změkčeným či roztaveným nosičem (nosiči) a následným ochlazením a tvarováním ve formách.

Prostředky vhodné pro vaginální podávání mohou být předkládány jako pesary, tampóny, krémy, gely, pasty, pěny či spreje obsahující kromě aktivního činidla takové nosiče, které jsou v oboru známé jako hodící se látky.

Pro inhalační podávání jsou sloučeniny podle vynálezu vhodně poskytovány z insuflátoru, nebulizeru nebo tlakové nádoby či jiných vhodných prostředků k uvolňování aerosolového spreje. Tlakové balení může obsahovat vhodnou hnací látku jako dichlorodifluoromethan, trichlorofluoromethan, dichlorotetrafluoroethan, oxid uhličitý či jiné vhodné plyny. V případě tlakového aerosolu může být dávkovací jednotka určena připojením ventilu k uvolňování odměřeného množství.

Kromě toho mohou prostředky podle vynálezu nabývat pro podávání cestou inhalace či insuflace formu suchého práškového prostředku, například práškové směsi sloučeniny se vhodným práškovým základem jako je laktóza nebo škrob.

Práškový prostředek musí být předkládán v jednotkové dávkovací formě, například v kapslích či patronách, či např. želatinových nebo blistrových baleních, z nichž může být prášek podáván pomocí inhalátoru nebo insuflátoru.

Pro intranasální podávání mohou být prostředky podle vynálezu podávány cestou kapalného spreje, jako je atomizer s plastickou nádobkou. Typickými příklady jsou Mistometer® (Wintrop) a Medihaler® (Riker).

Farmaceutické prostředky podle vynálezu mohou rovněž obsahovat další adjuvantní látky, jako jsou příchutě, barviva, protimikrobiální činidla či konzervační látky.

Dále bude ceněna skutečnost, že množství sloučeniny vzorce I, potřebné k použití při léčbě, se bude lišit nejen u jednotlivých zvolených sloučenin, ale také podle druhu podání, závažnosti léčebných příznaků a podle věku a stavu pacienta a bude konečně záviset na uvážení ošetřujícího lékaře.

5

Obecně však bude vhodná dávka ležet v rozmezí množství, které je účinné jako hypnotické činidlo, tj. při léčbě narkolepsie, od asi 1 do 500 mg/kg, například od asi 10 do 250 mg/kg živé hmotnosti za den, jako je 25 až 200 mg na kg živé hmotnosti příjemce na den.

10

Sloučenina je výhodně podávána v jednotkové dávkovací formě; obsahující například 0,5 až 20 g, výhodněji 1 až 7,5 g, nejvýhodněji 2 až 5 g aktivního činidla na jednotkovou dávkovací formu.

15

Celková denní dávka, tj. asi 1 až 20 g, může být podávána po dobu asi 1 až 4 měsíců nebo déle, pokud je to potřeba.

20

Požadovaná dávka může být výhodně předkládána v jedné dávce nebo v rozdělených dávkách podávaných ve vhodných intervalech, např. jako 2, 3, 4 či více dávek nebo dělených dávek za den. Sama rozdělená dávka může být dále dělena, například do množství jednotlivých, nezávisle prováděných podání, jako jsou lžičky kapalného prostředku či mnohočetné inhalace z insuflátoru.

Vynález bude dále popsán ve vztahu k následujícím detailním Příkladům.

25

V průběhu otevřeně označovaného (open label) zkoumání účinků oxybátu sodného (GHB) u narkoleptických pacientů (IND 21,654) byl GHB podáván třem pacientům se shodnou diagnózou narkolepsie a fibromyalgie (2 pacienti) nebo syndromem chronické únavy (1 pacient). U každého případu se narkoleptické pomocné příznaky zlepšily podle očekávání. Nadto se rovněž dramaticky zlepšily příznaky sekundárních diagnóz, možná ve spojitosti s GHB-indukovanými změnami ve spánku pomalých vln (stádium 3 a 4). Účinky oxybátu sodného (GHB) byly proto stanovovány ze spánkových vzorců a klinických příznaků pacientů bez narkolepsie s dříve diagnostikovanou fibromyálií a/nebo syndromem chronické únavy.

30

Příklady provedení vynálezu

35

Příklad 1

Použití GHB k léčbě fibromyalgie či syndromu chronické únavy

40

I. Volba subjektu

A. Kriteria zahrnutí

45

Každý subjekt splnil před vstupem do studie následující kriteria:

50

1. V této otevřeně označované, ne slepé průzkumné studii byli hodnoceni čtyři pacienti s předem potvrzenou diagnózou fibromyalgie včetně jednoho s potvrzenou diagnózou syndromu chronické únavy.
2. K vyloučení jiných poruch spánku jako příčiny neposilujícího spánku byla provedena celonoční polysomnografie. Klinicky významné hladiny spánkové apnoe (RDI větší než 15 příhod/hodinu) či periodických limbických pohybů ve spánku (PLMI, více než 15 příhod/minutu) byly vylučující, pokud polysomnografie nepotvrdila, že porucha je pod

adekvátní léčebnou kontrolou (např. RDI a PLMI jsou udržovány pod 5 příhodami za hodinu).

3. Bylo stanoveno, že subjekty nepodléhají medicínským stavům, které by mohly interferovat s podáním GHB nebo jím být obnoveny.
4. Ve shodě se Zákonem federálních stanov 21 CFC Ch.1 (vydání 4–1–95) část 50, podčást B, byl od každého subjektu po vysvětlení cíle a povahy této studie, stejně jako přínosů a rizik, získán poučený souhlas.

10

B. Kritéria vyloučení

Subjekt splňující jakýkoli z následujících bodů byl z účasti na studii vyloučen:

1. Brání drog, alkoholismus nebo zneužívání drog v průběhu posledního roku nebo pravidelné požívání dvou či více sklenek tvrdého alkoholu denně.
2. Přítomnost jakékoli poruchy nebo pravidelného používání jakéhokoli léčiva, které by mohly interferovat s absorpcí a/nebo metabolismem testovaného léčiva, jak bylo stanoveno testujícím.
3. Přítomnost jakékoli poruchy nebo pravidelného používání jakéhokoli léčiva, které by mohly interferovat se stanovením účinnosti zkoumaného léčiva, jak bylo stanoveno testujícím.
4. Vyloučeny byly těhotné nebo kojící ženy.
5. Případ přehnané odpovědi anebo hypersensitivity vzhledem ke gama-hydroxybutyrátu nebo jiným hypnotikám.
6. Přítomnost záchvatů nebo vážné poškození hlavy.
7. Použití jakéhokoli zkoumaného léku v období 30 dnů před sběrnou návštěvou.

30

C. Kritéria léčeni

35

Po vedení deníku spánkových a vztahujících se příznaků a zaznamenávání rozličných záporných událostí po dobu dvou týdnů před první noční léčbou zahájily subjekty léčbu, pokud splnily následující kritéria:

1. Subjekt nadále splňoval kritéria přijetí/vyloučení.
2. Noční diagnostická polysomnografie potvrdila nepřítomnost nebo adekvátní kontrolu syndromu periodických limbických pohybů a spánkové apnoe.
3. Laboratorní analýzy neodhalily žádné abnormality, které mohou vyžadovat klinický zásah, jak bylo stanoveno testujícím.
4. Léčba byla přerušena, pokud subjekt vykazoval precitlivělost (hypersensitivitu) vůči GHB během noci první léčby.

50

II. Postupy studie

A. Stanovení v období základního stavu

- 5 Před započítím kteréhokoli z následujících postupů byla studie vysvětlena, dotazy byly zodpovězeny a byl získán písemný poučený souhlas. Během čtyř týdnů před nocí první léčby získal každý subjekt soudobou úplnou léčebnou anamnézu a fyzické testy a dodal je testujícímu. Nejméně dva týdny před nocí první léčby si subjekty vedly deníky popisující jejich spánek, používání léků a četnost výskytu a závažnost příznaků jejich fibromyalgie nebo syndromu chronické únavy.

10

B. Polysomnografická stanovení před léčbou

- Před nocí první léčby vyloučila celonoční diagnostická polysomnografie možnost spánkové apnoe nebo jiných poruch spánku, které mohou působit nadměrnou denní spavost. Toto stanovení
15 bylo prováděno v noci před nocí první léčby.

C. Léčebná fáze

- Před nocí první léčby bylo provedeno stanovení, týkající se pokračující kvalifikace subjektu pro
20 účast. Po dokončení těchto stanovení byla první léčba podávána v Centru pro výzkum spánkových poruch v Cicinnati v Ohio, kde byly subjekty během celé noci polysomnograficky monitorovány. Subjekty obdržely v době ulehnutí ke spánku 15 ml tekutiny, obsahující 2,25 g GHB. K prevenci rizika zranění, způsobeného možným pádem po rychlém nástupu spánku byl lék subjektu podáván vždy na lůžku. Druhá dávka 2,25 g GHB byla podávána o čtyři hodiny později.
25 U subjektů bylo požadováno zůstat na lůžku po dobu osmi hodin. Celková dávka nepřesáhla během této noci 4,5 g.

Opakovaná polysomnografie byla prováděna na konci jednoho měsíce noční léčby.

- 30 Následně po první noci léčby obdržel každý pacient tříměsíční zásobu léku k podávání sám sobě doma. Subjekty pokračovaly ve vedení deníků, stejných, jako ty, které byly dokončeny během období základního stavu před léčbou. V některých případech mohla být podávána třetí dávka 10 ml, pokud subjekty nemohly spát během posledních dvou hodin osmihodinového intervalu. U většiny pacientů celková noční dávka nepřekročila 7 gramů a většina pacientů pokračovala ve
35 4,5 g noční dávce. Subjekty, používající jiná léčiva k léčbě svého stavu, byly těchto léčiv postupně zbavovány podle individuálního schématu stanoveného testujícím. Pacienti s depresí v anamnéze však používali i nadále svá antidepresiva. Při dohlížecí návštěvě bylo vypracováno stanovení bezpečnosti a účinnosti léčby.

40 III. Metody stanovení – specifické pro studii

A. Polysomnografie

- 45 Celonoční polysomnogram byl použit k vyloučení možnosti jiných poruch týkajících se spánku (zvláště spánkové apnoe a periodických limbických pohybů ve spánku) jako příčiny pro nadbytečnou denní spavost a únavu nebo jako faktoru, který je aktivuje. Polysomnografický záznam byl hodnocen vzhledem k efektivitě spánku, stádiím spánku a přítomnosti vyrušení.

B. Deník

50

- Každý subjekt dokončil denní, upřesňující noční spánkovou latenční dobu, noční probuzení, kvalitu spánku, celkovou dobu spánku, úroveň únavy, počet denních spánkových period a úroveň denní čilosti, místa a intenzitu bolesti a použití průvodních léčiv. Subjekty zaznamenávaly data otevřené nové lahve a zjišťovali u každé nové láhve GHB její datum výroby. Všechny subjekty
55 zaznamenaly svou hmotnost na konci měsíce a ženy označily dny menstruace.

IV. Léky a doplňky ve studii

A. Dávkování a rozdělování

- 5 Subjekty byly vybaveny tříměsíční zásobou oxybátu sodného (GHB). Zaznamenáno bylo číslo šarže a datum výroby. Subjekty si samy aplikovaly dávku podle určení testujícího. Typická dávka činidla 15 ml (připravená ze 150 mg GHB v 1 ml roztoku v destilované vodě), bezprostředně před zhasnutím světla a opět o čtyři hodiny později (celková dávka = 4,5 g/noc). Některé subjekty obdržely třetí, menší dávku. Všechny dávky podávané v noci byly odměřeny před podáním úvodní dávky. Subjekty zaznamenávaly dávku branou každou noc, upřesňující jakoukoli odvozeninu předepsané dávky. Při otevření nové láhve GHB zaznamenaly datum výroby (což umožňuje zjistit vsádkové číslo šarže a informaci o přípravě roztoku) do deníku.

V. Výsledky

- 15 Subjektivní záznamy o všech příznacích během brání studovaného léku byly srovnány s informacemi z období základního stavu. Primárním výsledným měřítkem byly stupeň únavy, spavosti a bolesti. Klinická laboratorní hodnocení a nepříznivé příhody byly monitorovány a použity ke stanovení rizikových faktorů při chronickém používání GHB jako léčby syndromu chronické únavy a fibromyalgie. Výsledky získané v průběhu jednoho měsíce léčby jsou shrnuty níže, v Tabulce 1.

Tabulka 1. Léčba FMS a CFS pomocí GHB

25 I. Únava

pacient	zákl. období		časové období			
	2 týdny před test. obdobím	1 týden před test. obdobím	1 týden na GHB	2 týdny na GHB	3 týdny na GHB	4 týdny na GHB
P1	3	4	7	7	5	6
P2	5	3	8	7	8	9
P3 ⁺	2	2	4	6	5	7
P4	2	2	4	5	6	7

II. Bolest

pacient	zákl. období		časové období			
	2 týdny před test. obdobím	1 týden před test. obdobím	1 týden na GHB	2 týdny na GHB	3 týdny na GHB	4 týdny na GHB
P1	3	4	7	7	6	7
P2	4	7	7	7	9	9
P3 ⁺	4	5	8	7	7	8
P4	2	3	3	6	6	6

30

III. Celkový pocit zdraví

pacient	konec 2 týdenního základ. období	4 týdny na GHB
P1	3	8
P2	6	7
P3 ⁺	2	5
P4	4	7

IV. Procento α -pomalých vln během spánku pomalých vln

pacient	konec 2 týdenního základ. období	4 týdny na GHB
P1	60	12
P3 ⁺	65	37

- 5 P3⁺ předkládán rovněž s CFS; únava, bolest a celkový pocit zdraví byly hodnoceny v rozmezí od 1 do 10 přičemž 10 znamenalo žádnou bolest, žádnou únavu a silný pocit dobrého zdraví. V Tabulce IV je nízká aktivita α -vln důkazem posilujícího spánku, tj. nízkých hladin NREM spánku.
- 10 Jak ukazují údaje shrnuté v Tabulce 1, všichni pacienti vykázali subjektivní zlepšení intenzity únavy, bolesti a pocitu dobrého zdraví ve srovnání s jejich hodnocením před vstupem do studie. Nadto snížené procentní množství α pomalých vln pozorovaných během spánku pomalých vln prokázalo, že se kvalita jejich spánku zlepšila.

- 15 Veškeré publikace, patenty a patentové přihlášky uváděné v tomto popisu vynálezu svědčí o úrovni běžné dovednosti v oboru, jehož se vynález týká.

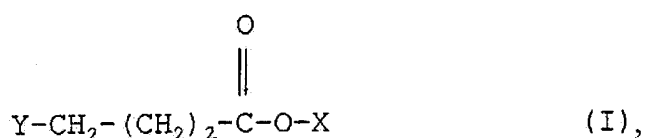
Člověku s běžnými znalostmi v oboru bude zřejmé, že ve vynálezu lze provést mnohé změny a modifikace bez překročení rámce, daného následujícími patentovými nároky.

20

PATENTOVÉ NÁROKY

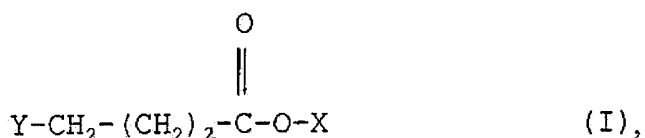
25

1. Použití sloučeniny vzorce I



- 30 kde X je H, farmaceuticky přijatelný kation nebo (C₁-C₄)alkyl, a Y je OH, (C₁-C₄)alkoxy-
skupina, (C₁-C₄)alkanoyloxyskupina či benzoyloxyskupina, pro přípravu léku pro léčbu syndro-
mu fibromyalgie.

2. Použití sloučeniny vzorce I



- 35 kde X je H, farmaceuticky přijatelný kation nebo (C₁-C₄)alkyl, a Y je OH, (C₁-C₄)alkoxy-
skupina, (C₁-C₄)alkanoyloxyskupina či benzoyloxyskupina, pro přípravu léku pro léčbu syndro-
mu chronické únavy.

3. Použití podle nároků 1 či 2, kde Y ve vzorci I je OH nebo (C₁-C₄)alkanoyloxyskupina.

4. Použití podle nároku 3, kde X ve vzorci I je farmaceuticky přijatelný kation.
5. Použití podle nároku 4, kde X ve vzorci I je Na^+ .
- 5 6. Použití podle nároku 1 či 2, kde Y ve vzorci I je OH a X je Na^+ .
7. Použití podle nároku 1 či 2, kde lék je upraven tak, aby mohl být podáván orálně, v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.
- 10 8. Použití podle nároku 7, kde nosičem je kapalina.
9. Použití podle nároku 7, kde nosičem je tableta nebo kapsle.
- 15 10. Použití sloučeniny podle nároku 1 či 2, kde je podáván lék, poskytující denní dávku 1 až 500 mg/kg sloučeniny vzorce I.
11. Použití sloučeniny podle nároku 1 či 2, kde je podáván lék, poskytující denní dávku 0,5 až 20 g sloučeniny vzorce I.
- 20 12. Použití podle nároku 1 či 2, kde lék je upraven tak, aby mohl být podáván parenterálně, v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.
13. Použití podle nároku 12, kde lék je upraven pro podávání injekčně nebo v infuzi.
- 25 14. Použití podle nároku 12, kde lék je upraven pro inhalační podávání.
15. Použití podle nároku 12, kde lék je upraven pro podávání pomocí transdermální náplasti.

30

Konec dokumentu

35