

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

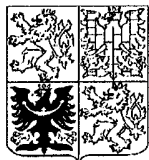
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

826-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16. 09. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.09.95, 18.09.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/9519021, 95/9519029**

(33) Země priority: **GB, GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12. 08. 98**
(Věstník č. 8/98)

(86) PCT číslo: **PCT/CA96/00616**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/10823**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/415
A 61 K 31/00

(71) Přihlášovatel:

GLAXO GROUP LIMITED, Greenford, GB;

(72) Původce:

Rice George Peter Arthur, London, CA;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Břehová 1, Praha
1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Použití antagonistů 5-HT₃ receptorů pro
výrobu farmaceutického prostředku k
léčení diskinese**

(57) Anotace:

Řešení poskytuje použití antagonistů 5HT₃
receptoru nebo jejich farmaceuticky příja-
teľných derivátů pro léčbu dyskines.

CZ 826-98 A3

Antagonisté 5-HT₃ receptoru pro terapii dyskines

Oblast techniky

Vynález se týká nového lékařského použití sloučenin, které působí jako antagonisté 5-hydroxytryptaminu (5-HT) na 5-HT₃ receptorech.

Dosavadní stav techniky

Antagonisté 5-HT₃ receptoru mohou být identifikovány metodami v oboru dobře známými, například na základě jejich schopnosti inhibovat vazbu 3-(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)-1-(1-(³H)-methyl-1H-indol-3-yl)-1-propanonu v homogenátech krysích entorhinálních kůrách mozkových (podle obecného postupu popsaného G. Kilpatrickem et al, Nature, 1987, 330: 746 - 748), a/nebo podle jejich účinku na 5-HT-indukovaný Bezold-Jarischův (B-J) reflex u koček (podle obecného postupu popsaného A. Butlerem et al., Br. J. Pharmacol., 94: 397 - 412, (1988)).

Bylo popsáno mnoho různých antagonistů 5-HT₃ receptoru, například ty, které jsou uvedeny v následujících patentových přihláškách (a jsou zde označovány jako sloučeniny skupiny A):

AU619731	AU626614	AU8658939	AU8660274	AU8716591
AU8767121	EP067770	EP158265	EP158532	EP189002
EP190920	EP191562	EP200444	EP202062	EP210840
EP212802	EP214772	EP219193	EP220011	EP221702
EP230718	EP234872	EP235878	EP237281	EP239321
EP242973	EP254584	EP255297	EP261964	EP266730
EP266899	EP276163	EP287196	EP289170	EP291172

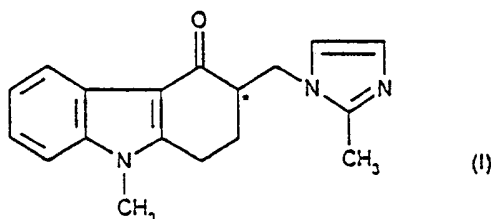
EP294292	EP297651	EP302699	EP306148	EP306323
EP307145	EP307172	EP309423	EP311724	EP313393
EP315316	EP315390	EP317088	EP322016	EP323077
EP327307	EP327335	EP328200	EP329932	EP330788
EP330824	EP336759	EP337547	EP338650	EP339669
EP339950	EP339959	EP344015	EP345956	EP350130
EP351385	EP353983	EP356098	EP357417	EP358903
EP361317	EP361629	EP375045	EP376624	EP377238
EP378111	EP381422	EP385722	EP387431	EP392663
EP393766	EP403261	EP403882	EP405784	EP407137
EP410509	EP419397	EP420086	EP429984	EP430190
EP436245	EP454121	EP456519	EP457243	EP458636
EP469449	EP482939	EP483836	EP485962	EP490263
EP491664	EP498466	EP554794	GB2125398	GB2145416
GB2152049	GB2153821	GB2169292	GB2192885	GB2208385
GB2208862	GB2213816	GB2216516	GB2225574	GB2229182
GB2236528	GB2236751	GB2247886	US4290227	US4486441
US4657911	US4789673	US4816453	US4822881	US4826838
US4857517	US4859683	US4914207	US4920219	US4921982
US4924010	US4935511	US4963689	US4992461	US4997956
US5030646	US5063230	US5116984	US5137893	WO8403281
WO8801866	WO8909217	WO9006309	WO9101316	WO9104738
WO9107402	WO9112254	WO9116888	WO9117161	WO9205174
WO9206689	WO9209284	WO9212149;		

kde všechny jsou zde uvedeny jako odkaz. Výše uvedené

27.05.98

příhlášky také popisují, ve vztahu k antagonistům 5-HT_3 receptoru, jak vhodné metody pro jejich přípravu, tak dávky pro jejich podání.

V UK patentu č. 2153821B je popsán, mimo jiné, 1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-((2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl)-4H-karbazol-4-on, nyní známý jako ondansetron, který může být vyjádřen vzorcem (I)



a jeho farmaceuticky přijatelné sole, solvaty a jeho farmaceuticky přijatelné ekvivalenty.

Určité příklady sloučenin ze skupiny A zahrnují sloučeniny ze skupiny B, jednotlivě:

endo-N-(8-methyl-8-azabicyklo(3.2.1)okt-3-yl)2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid (itasetron);

endo-N-(8-methyl-8-azabicyklo(3.2.1)okt-3-yl)2,3-dihydro-3-ethyl-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid (BIMU 1);

endo-N-8-methyl-8-azabicyklo(3.2.1)okt-3-yl indol-3-karboxylat (tropisetron);

endo-N-(9-methyl-9-azabicyklo(3.3.1)non-3-yl)-1-methylimidazol-3-karboxamid (granisetron);

27.05.98

trans-hexahydro-8-(3-indolylkarbonyloxy)-2,6-methano-2H-chinolizin-3(4H)on (dolasetron), výhodně ve formě mesilatu;

endo-5-chloro-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-N-(8-methyl-8-azabicyklo(3.2.1)okt-3-yl)-7-benzfuran karboxamid (zatosetron);

4-amino-N-(1-azabicyklo(2.2.2)okt-3-yl)-5-chlor-2-methoxybenzamid(zacoprid), výhodněji (R) zacoprid);

4(N-(1-azabicyklo(2.2.2)oktan-3-(5)-yl))2-chlor-cis-5a-(s)-9a-(s)-5a,6,7,8,9,9a-hexahydrobenzofurankarboxamid (RG-12915);

4-amino-5-chlor-N-(2-pyrrolidylmethyl)-2,3-dihydrobenzo(b)furan-7-karboxamid (ADR-851);

4-amino-N-(1-azabicyklo(2.2.1)okt-3-yl)-5-chlor-2,3-dihydrobenzo(b)furan-7-karboxamid (ADR-882);

(R)-5-((1-methyl-3-indolyl)karbonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazol (YMO60);

(±)-N-(1-azabicyklo(2.2.2)okt-3-yl)-6-chlor-4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-8-karboxamid (azasetron);

endo-N-(8-methyl-8-azabicyklo(3.2.1)okt-3-yl)2,3-dihydro-3,3-dimethyl-indol-1-karboxamid (BRL 46470); a

2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-2-((5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl)-1H-pyrido(4,3-b)indol-1-on (alosetron), výhodně jako hydrochlorid;

27.05.98

6-fluor-2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-2-((5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl)-1H-pyrido(4,3-b)indol-1-on (lurosetron), zejména ve formě mesilat dihydratu;

4H-pyrido(3,2,1-jk)karbazol-11(8H)-on, 5,6,9,10-tetrahydro-10-((2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl)-, (R)- (cilansetron);

benzamid, 4-amino-5-chloro-N-(8-methyl-8-azabicyklo(3.2.1)okt-3-yl)-2-((1-methyl-2-butynyl)oxy)-, monohydrochlorid, 3(S)-endo) (E-3620);

pyrido(1,2-a)indol-6(7H)-on, 8,9-dihydro-10-methyl-7-((5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl)-, monohydrochlorid, (+)-(FK-1052);

benzamid, 4-amino-N-1azabicyklo(2.2.2)okt-3-yl-5-chloro-2-(cyklopropylmethoxy)-, (+/-)- (pancoprid); a

7-methoxy-1H-indol-3-arboxylová kyselina, 8-methyl-8-azabicyklo (3.2.1)okt-3-yl ester.

Odborníkům v oboru bude jasné, že v důsledku používání různého chemického názvosloví (např. IUPAC, CA) mohou být sloučeniny ve skupině B označovány různými chemickými názvy v odpovídajících patentových přihláškách ve skupině A.

Jiné příklady antagonistů 5-HT₃ receptoru vhodných pro použití podle předkládaného vynálezu zahrnují sloučeniny skupiny C, konkrétně:

1H-indol,2,3-dihydro-1-((4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazol-

27.05.98

5-yl)karbonyl)-, monohydrochlorid, (R)- (YM-114);

1H-benzimidazol, 1-(fenylmethyl)-2-(1-piperaziny)-
(lerisetron);

endo-3,9-dimethyl-3,9-azabicyklo(3.3.1)non-7-yl-1H-indazol-
3-karboxamid dichydrochlorid (N-3389);

RS-25259;

endo-8-methyl-8-azabicyklo(3.2.1)okt-3-yl 1-isobutyl-2-oxo-
1,2-dihydro-4-chinuklidinkarboxylat (KF-18259);

2-methoxy-4-amino-5-chloro-N-(hexahydro-1-H,2,5-beta-methano-
3 α , 6 α -cyklopenta(c)-pyrrol-4 α -4-(R)-yl benzamid hydrochlorid
(SC-52491);

(3aS)-(2-((S)-1-azabicyklo(2.2.2)okt-3-yl)-2,3,3a,4,5,6-
hexahydro-1H-benz(de)izochinolin-1-on hydrochlorid;

endo-1-cyklohexyl-N-(8-methyl-8-azabicyklo(3.2.1)oktan-3-yl)-
4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxamid (mirisetron);

6-amino-5-chloro-1-izopropyl-2-(4-methyl-1-piperaziny)-
benzimidazol dimaleat (KB-6933);

(+)-endo-4-(propionyloxy)-6-(4-fluorofenyl)-1-azabicyklo
(3.3.1)non-6-en hydrochlorid (GYKI-46903); a

3-(2-(4'-piperonylpiperaziny)indol)karboxyaldehyd (VA-21B7).
O antagonistech 5-HT₃ receptoru je známo, že jsou užitečné v

27.05.98

l léčbě mnoha stavů zahrnujících mechanismus zprostředkovaný 5-HT₃ receptory, a zejména při léčbě zvracení.

Abnormální nedobrovolné pohyby nebo dyskinesy zahrnují, mimo jiné, třes, choreu, myklonus a tiky. Kromě těchto kategorií dyskines existuje určitá sada nedobrovolných pohybů známá jako pozdní dyskinesa nebo léky indukovaná pozdní dyskinesa.

Třes je abnormální nedobrovolné chvění nebo kmitání. Může být charakterizován jako rytmické sinusoidní pohyby části těla způsobené pravidelnými rytmickými svalovými kontrakcemi.

Chorea se skládá z kontinuálních nepravidelných trhavých a náhlých pohybů, které přecházejí z jedné části těla na druhou v náhodné sekvenci. Každá svalová kontrakce je krátká, často se objeví jako fragment normálního pohybu, a není předvídatelná v čase ani místě.

Myoklonus se skládá z rychlých šokových svalových záškubů, často se opakujících a někdy rytmických.

Tiky se podobají myoklonálním záškubům, ale jsou to opakující se, stereotypní pohyby, které mohou být volně potlačeny a mohou být kontrolovány snahou o snížení vnitřního napětí.

Pozdní dyskinesa jsou typicky nedobrovolné opakující se pohyby faciální, bukkální, orální nebo cervikální muskulatury.

Současná léčba dyskines, zejména tam, kde je dyskinesa jediným příznakem onemocnění (např. benigní esenciální (familiární) třes a benigní esenciální (myklonus)), zahrnuje alkohol,

benzodiazepiny, jako je diazepam, lorazepam a klonazepam, a antagonisty β -adrenergního receptoru, jako je propranolol. Jiné dyskinesy jsou často projevem jiných neurologických onemocnění a léčba je podle toho, jaká je vhodná pro odpovídající neurologické onemocnění. Tak, například, léčbou třesu způsobeného Parkinsonovou nemocí může být dopaminergní agens, jako je levodopa a antimuskarinové agens, jako je benzhexol.

Nicméně, mnoho pacientů má malý nebo žádný užitek z léčby takovými agens. Kromě toho, profily vedlejších účinků takových léků vážně omezují jejich klinické použití. Tak zde existuje potřeba vývoje nových léků pro léčbu dyskines.

Překvapivě bylo zjištěno, že antagonisté 5-HT_3 receptoru mají také použití při léčbě dyskines.

Oblast vynálezu

Podle jednoho aspektu vynález poskytuje antagonistu 5-HT_3 receptoru nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát pro použití v léčbě dyskines.

Farmaceuticky přijatelným derivátem je míněna jakákoliv farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvat antagonisty 5-HT_3 receptoru nebo jakékoliv jiné sloučeniny, která je po podání příjemci schopná dodat (přímo nebo nepřímo) antagonistu 5-HT_3 receptoru nebo jeho aktivní metabolit nebo jeho zbytek.

V jednom preferovaném aspektu poskytuje vynález sloučeniny skupiny A nebo jejich farmaceuticky přijatelné deriváty, lépe sloučeniny skupiny B nebo jejich farmaceuticky přijatelné

27.05.98

deriváty, pro použití v léčbě dyskines.

V dalším preferovaném aspektu poskytuje vynález proto ondansetron, nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát, pro použití v léčbě dyskines.

Vhodné farmaceuticky přijatelné sole ondansetronu zahrnují adiční sole s kyselinou tvořené s organickými nebo anorganickými kyselinami (např. hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, fosfáty, benzoaty, naftoaty, hydroxynaftoaty, p-toluensulfonaty, methansulfonaty, sulfamaty, askorbaty, vinany, salicylaty, sukcinaty, laktaty, glutaraty, glukonaty, acetaty, trikarballylaty, citratty, fumaraty a maleinany) a jejich solvaty (například hydraty).

V preferovaném provedení předkládaného vynálezu je ondansetron použit ve formě hydrochloridu, lépe hydrochlorid dihydratu.

V jiném preferovaném provedení předkládaného vynálezu je ondansetron použit ve formě volné baze.

Odborníkům v oboru bude zřejmé, že ondansetron obsahuje jedno chirální centrum (ukázané * ve vzorci (I)) a že ondansetron proto existuje ve formě dvou optických izomerů (t.j. enantiomerů). Vynález zahrnuje všechny izomery ondansetronu a jeho farmaceuticky přijatelných derivátů, včetně všech tautomerních a optických forem a jejich směsí, včetně racemických směsí.

Každý typ dyskinesy může být způsoben mnoha onemocněními. Může být doprovázen jinými neurologickými deficity nebo se mohou abnormální nedobrovolné pohyby vyskytovat izoovaně a mohou

27.05.98

vytvářet onemocnění. Antagonisté 5-HT₃ receptoru jsou zejména užitečné při léčbě třesu, chorey, myoklonu, tiků a pozdní dyskinesy.

Třes zahrnuje klidový třes, posturální třes a intenční třes. Klidový třes může být způsoben například Parkinsonovou nemocí, post-encefalitickým Parkinsonismem, léky-indukovaným Parkinsonismem a jinými extrapyramidovými onemocněními. Posturální třes může být způsoben například fyziologickým třesem, nadměrným fyziologickým třesem způsobeným, například, tyreotoxikózou, úzkostnými stavy, alkoholem, drogami (jako jsou sympatomimetika, antidepresiva a lithium) a otravami těžkými kovy (jako je rtuť); hypertyreózou, strukturálními onemocněními mozku způsobenými například vážnou mozečkovou lézí, Wilsonovou chorobou a neurosyfilitidou; a benigním esenciálním (familiárním) třesem. Intenční třes může být způsoben například onemocněním mozku kmene nebo mozečku způsobeným například roztroušenou sklerózou (MS), spinocerebelární degenerací, cévními onemocněními a tumory.

Chorea zahrnuje Sydenhamovu choreu, Huntingtonovu choreu, benigní hereditární choreu, symptomatickou choreu, léky indukovanou choreu nebo hemibalismus (hemichoreu).

Myoklonus zahrnuje generalizovaný myoklonus, jako jsou progresivní myoklonální encefalopatie, statické myoklonální encefalopatie, myoklonální epilepsie, benigní esenciální (familiární) myoklonus a fokální (segmentální) myoklonus.

Tiky zahrnují jednoduché tiky, komplexní mnohotné tiky (např. syndrom Gilles de la Tourette) a symptomatické tiky.

Pozdní dyskinesa se může rozvinout například po léčbě psychických onemocnění (jako je schizofrenie a manie) neuroleptiky, jako jsou fenothiaziny; a kognitivních onemocnění jako je demence (např. Parkinsonova nemoc) dopaminergními agens, jako je levodopa. Pozdní dyskinesa může přetrvávat po vysazení léčby.

V preferovaném aspektu poskytuje vynález antagonisty 5-HT₃ receptoru nebo jejich farmaceuticky přijatelné deriváty, pro použití v léčbě třesu.

V jiném preferovaném aspektu poskytuje vynález antagonisty 5-HT₃ receptoru nebo jejich farmaceuticky přijatelné deriváty, pro použití v léčbě benigního esenciálního (familiárního) třesu.

Benigní esenciální (familiární) třes může být přítomen v jakémkoliv věku a je často dědičný autosomálně dominantním způsobem. Je charakterizován posturálním třesem paží a hlavy, ačkoliv čelist, jazyk, dolní končetiny a trup mohou být také postiženy.

V dalším preferovaném aspektu poskytuje vynález antagonisty 5-HT₃ receptoru nebo jejich farmaceuticky přijatelné deriváty pro použití v léčbě intenčního třesu.

V jiném aspektu poskytuje vynález způsob pro léčbu savců, včetně lidí, trpících dyskinesami, kde uvedený způsob obsahuje podání účinného množství antagonisty 5-HT₃ receptoru nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu.

V dalším preferovaném aspektu poskytuje vynález použití

antagonistů 5-HT₃ receptoru nebo jejich farmaceuticky přijatelných derivátů pro výrobu léčiv pro léčbu dyskines.

Ve výše uvedených aspektech a v preferovaných aspektech vynálezu je zejména preferováno použití antagonistů 5-HT₃ receptoru ze skupiny A, lépe antagonistů 5-HT₃ receptoru ze skupiny B a nejlépe ondansetronu.

Mělo by být jasné, že odkazy na léčbu zahrnují jak léčbu již existujících příznaků, tak profylaktickou léčbu, pokud není výslovně uvedeno jinak.

Obyčejně, antagonisté 5-HT₃ receptoru nebo jejich farmaceuticky přijatelné deriváty mohou být formulovány běžným způsobem za použití jednoho nebo více farmaceuticky přijatelných nosičů nebo přísad. Tak mohou být, například, antagonisté 5-HT₃ receptoru nebo jejich farmaceuticky přijatelné deriváty formulovány pro orální, sublinguální, bukální, parenterální, rektální nebo intranasální podání, nebo ve formě vhodné pro podání inhalací nebo fouknutím (buď do úst nebo do nosu), nebo ve formě vhodné pro lokální podání.

Pro orální podání může mít farmaceutická kompozice například formu tablet nebo kapslí připravených běžnými prostředky s farmaceuticky přijatelnými přísadami jako jsou pojiva (např. předem želatinizovaný kukuřičný škrob, polyvinylpyrrolidon nebo hydroxypropylmethylcelulosa); plnidly (např. laktosou, mikrokrystalicou celulosou nebo fosforečnanem vápenatým); kluznými látkami (např. stearatem hořečnatým, talkem nebo oxidem křemičitým); desintegrujícími látkami (např. bramborovým škrobem nebo škrobovým glykolatem sodným); nebo se zvlhčujícími látkami

27.05.98

(např. lauryl sulfatem sodným). Tablety mohou být potaženy metodami v oboru dobře známými. Kapalně přípravky pro orální podání mohou mít formu, například, roztoků, sirupů nebo suspenzí, nebo mohou být presentovány jako suché produkty pro rekonstituci s vodou nebo jiným vhodným vehikulem před použitím. Takové kapalně přípravky mohou být připraveny běžnými prostředky s farmaceuticky přijatelnými aditivy jako jsou suspendující činidla (např. sorbitol sirup, methylcelulosa nebo hydrogenované jedlé tuky); emulsifikačními činidly (např. lecitinem nebo akací); nevodnými vehikuly (např. mandlovým olejem, olejovými estery nebo ethylalkoholem); a konzervačními látkami (např. methyl nebo propyl-p-hydroxybenzoaty nebo kyselinou sorbovou).

Pro bukalní podání mohou mít kompozice formu tablet nebo lozengů formulovaných konvenčním způsobem.

Antagonisté 5-HT₃ receptoru nebo jejich farmaceuticky přijatelné deriváty mohou být formulovány pro parenterální podání injekcí, běžně intravenosní, intramuskulární nebo subkutánní injekcí, např. bolusovou injekcí nebo kontinuální intravenosní injekcí. Formulace pro injekce mohou být presentovány v dávkové formě pro jednu dávku, např. v ampulích, nebo v kontainerech pro mnoho dávek, volitelně s přidaným konzervačním činidlem.

Kompozice pro parenterální podání mohou mít také formu suspenzí, roztoků nebo emulsí v olejových nebo ve vodných vehikulech, a mohou obsahovat formulační činidla jako jsou suspendující, stabilizující a/nebo dispersní činidla. Alternativně, kompozice může být ve formě suché jako je prášek, krystalická nebo mrazem sušená pevná látka pro rekonstituci s vhodným vehikulem, např. sterilní apyrogenní vodou nebo

27.05.98

izotonickým salinickým roztokem před použitím. Mohou být presentovány, například, ve sterilních ampulkách nebo vialkách.

Antagonisté 5-HT₃ receptoru nebo jejich farmaceuticky přijatelné deriváty mohou být také formulovány v rektálních kompozicích jako jsou čípky nebo retenční nálevy.

Tablety pro sublinguální podání mohou být formulovány běžným způsobem.

Pro intranasální podání nebo pro podání fouknutím mohou být antagonisté 5-HT₃ receptoru nebo jejich farmaceuticky přijatelné deriváty formulovány konvenčním způsobem.

Pro lokální podání mohou být farmaceutické kompozice kapaliny, například roztoky, suspence nebo emulze, presentované ve formě krémů nebo gelů.

Kromě formulací popsaných výše mohou být antagonisté 5-HT₃ receptoru nebo jejich farmaceuticky přijatelné deriváty formulovány jako depotní přípravky. Takové dlouhodobě účinkující přípravky mohou být podány implantací (např. subkutánně, transkutánně nebo intramuskulárně) nebo intramuskulární injekcí. Tak, například, kompozice může být formulována s vhodnými polymerními nebo hydrofobními materiály (např. jako emulze v přijatelném oleji) nebo iontové výměnné pryskyřici, nebo jako špatně rozpustné deriváty, například jako špatně rozpustné sole.

Farmaceutické formulace ondansetronu nebo jeho farmaceuticky přijatelných derivátů mohou být připraveny, například, podle UK patentu č. GB 2153821B, Evropské patentové přihlášky č. 276559

27.05.98

nebo mezinárodní patentové přihlášky č. WO94/27599, WO96/15785 nebo WO96/15786.

Bude zřejmé, že přesná terapeutická dávka antagonist $5HT_3$ receptoru, ve formě volné baze, bude záviset na věku a stavu pacienta a na charakteru léčené dyskinesy, a bude záviset na rozhodnutí ošetřujícího lékaře.

Nicméně, obecně, účinné dávky pro léčbu dyskines, zejména třesu, budou v rozmezí 0,001 až 500 mg, jako například 0,01 až 100 mg, lépe 0,05 až 50 mg, například 0,5 až 25 mg na dávku, která bude podána jako jediná dávka nebo rozděleně, například 1 až 4 krát denně.

V preferovaném provedení bude účinná dávka ondansetronu pro léčbu třesu v rozmezí 0,05 až 100 mg, jako například 0,1 až 50 mg, lépe 0,5 až 25 mg, například 2, 4, 8 nebo 16 mg na dávku, která bude podána jako jediná dávka nebo rozděleně, například 1 až 4 krát denně.

Příklady provedení vynálezu

Použití ondansetronu v léčbě dyskines je podporováno následujícími klinickými daty.

Byla provedena placebem kontrolovaná, dvojitě slepá zkřížená studie intravenosního ondansetronu u dvaceti pacientů s mozečkovým třesem způsobeným MS, cerebelární degenerací nebo lékovou toxicitou.

Většina pacientů měla třes způsobený cerebelární involucí

způsobenou MS; tři měli familiární degenerativní onemocnění postihující mozeček a jeden měl toxicitu způsobenou lithiem. Klinické informace a předchozí léčba pacientů je uvedena v tabulce 1, dále.

Pacienti byli náhodně rozděleni pro podání intravenosního ondansetronu (8 mg nebo placebo, skládající se z normálního fyziologického roztoku). Lék byl podán intravenosní bolusovou injekcí. Pacientům byl podán alternativní lék při pozdějším podání.

Základním měřením byla změna v provádění úkolů na manuální koordinaci, jak byla hodnocena kopírováním spirály, kopírováním slov nebo kresbou přímky a časem splnění testu devíti jamek-kolíčků. Pouze 12 pacientů mělo dostatečnou koordinaci pro dokončení testu zastrkávání kolíčků do devíti jamek.

Tato klinická měření byla hodnocena v základním stavu a jednu hodinu po infusy.

Obrázky 1 (a), (b) a (c) reprezentují pokus kopírovat spirálu prvním pacientem uvedeným v tabulce 1. Obrázek 1(a) značí pokus před léčbou ondansetronem; obrázek 1(b) znamená pokus po placebo; a obrázek 1(c) pokus po podání ondansetronu.

Výsledky

Profil pacientů a klinické výsledky ukazuje tabulka 1.

27.05.98

Tabulka 1

Onem.	Typ třesu klin. nález	Předch. léčbou	Odpověď na placebo	Subj. odpověď na lék	Psaní spirály placebo	Psaní spir. lék	9-jam. kolíčky placebo (s)	9-jam kolíč lék (s)
Cd ¹	Intenční posturál.	Klonazep.	0	++	0	+++	101	85
Cd	Intenční		0	+++	0	++	62	45
Cd ²	Intenční	Klonazepam	NT	+ (dysart)	NT	NT	NT	NT
Lith.	Intenční dysartrie	Klonazepam Valproat	0		0	0	47	55
MS	Intenční	Klonazepam	0	+++	0	+++	84	70
MS	Intenční	Klonazepam	0	+++	0	+++	NT	NT
MS	Intenční	0	0	++	0	+	37	29
MS	Intenční	0	0	+	0	+	NT	NT
MS	Intenční	0	0	++	0	++	NT	NT
MS	Intenční	0	0	++	0	+	140	110
MS	Intenční	0	0	++	0	+++	NT	NT
MS	Intenční	0	0	0	+	+	78	63
MS	Intenční	0	0	+	0	++	NT	NT
MS	Intenční	0	0	0	0	0	157	155
MS	Intenční	0	0	0	0	+	65	55
MS	Intenční	0	0	0	0	0	65	48
MS	Intenční	0	0	0	0	0	NT	NT
MS	Intenční dysartr.	0	0	0	0	+	160	180
MS	Intenční dysartr.	0	0	+	0	++	NT	NT
MS	Intenční	0	NT	0	0	0	54	57
Poměr			0/18	12/20	1/19	13/19		
Průměr							87±12	79±13

Klíč: Zlepšení bylo měřeno: 0-žádné, + = malé, ++ = střední, +++=značné.

¹ Psaní spirály tohoto pacienta je ukázáno na obrázku 1(a), 1(b) a 1(c).

² Vývoj dystonie u tohoto pacienta znemožnil pokračování ve studii.

Cd = cerebelární degenerace.

Zlepšená klinická odpověď byla pozorována třemi "slepými" pozorovateli u 13 z 20 pacientů; stejní pozorovatelé identifikovali odpověď u jednoho pacienta léčeného placebem. Rozdíl byl signifikantní v celé studované skupině ($p=0,009$; Fisherův exaktní poměr), a v MS podskupině 16 pacientů, z nichž 13 mělo odpověď.

Dokončení úkolu plněného na čas, testu devíti jamek-kolíčků, bylo zlepšeno u pacientů, kteří dostali ondansetron. Průměrná doba dokončení tohoto úkolu byla 79 ± 13 (standardní chyba) sekund u pacientů léčených ondansetronem a 87 ± 12 sekund u pacientů léčených placebem ($p=0,04$; Mann Whitney; jednoramený test pro párovaná data). U jednoho pacienta s cerebelární degenerací znemožňující dokončení tohoto testu (Cd^2 , tabulka 1) bylo zaznamenáno zlepšení mluvy po léčbě ondansetronem.

Pacientova identifikace zařazení do léčené skupiny byla správná ve 12/20 případů a to na základě účinnosti. Nikdo neidentifikoval placebo jako jako lepší ($p=0,014$, Fischerův exaktní poměr).

Výběr pacientů byl nerovnoměrný v tom, že byli vybíráni pacienti s větším postižením. Většina pacientů vyžadovala pomoc při chůzi. Po dokončení studie bylo pozorováno, že nejlepší výsledky byly pozorovány u méně postižených pacientů. Mezi pacienty s MS byla nejlepší odpověď pozorována u pacientů s nedávným nástupem ataxie.

Ondansetron byl dobře tolerován a účinek by mohl trvat dlouhou dobu. Vysazení medikace vedlo k návratu třesu na úroveň před studií. Nic neúčinkovalo lépe na třes u těchto pacientů před

27.05.98

použitím ondansetronu.

Účinek intravenosně podaného ondansetronu by mohl být reprodukován orálním ondansetronem (8-16 mg).

P a t e n t o v é n á r o k y

1. Použití antagonistů $5HT_3$ receptoru nebo jejich farmaceuticky přijatelných derivátů ve výrobě léčiva pro léčbu dyskines.
2. Použití podle nároku 1, kde dyskinesou je třes.
3. Použití podle nároku 2, kde třesem je benigní esenciální (familiární) třes.
4. Použití podle nároku 2, kde třes je intenční třes.
5. Použití podle jakéhokoliv z nároků 1 - 4, kde antagonist $5HT_3$ receptoru je ondansetron nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát.
6. Použití podle nároku 5, kde ondansetron je ve formě hydrochloridu nebo hydrochlorid dihydratu.
7. Použití podle nároku 5, kde ondansetron je ve formě volné baze.
8. Použití podle jakéhokoliv z nároků 1 - 4, kde antagonist $5HT_3$ receptoru je vybrán ze skupiny skládající se z granisetronu, tropisetronu, azasetronu, dolasetronu, alosetronu nebo (R) zacopridu.
9. Způsob pro léčbu savců, včetně lidí, trpících dyskinesami v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje podání účinného množství antagonisty $5HT_3$ receptoru nebo jeho farmaceuticky

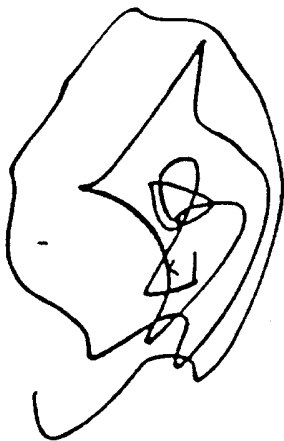
27.05.98

přijatelného derivátu.

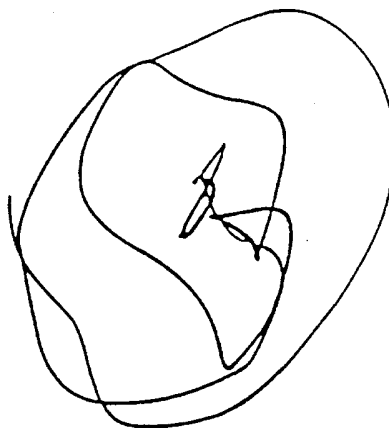
10. Antagonista $5HT_2$ receptoru nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát pro použití v léčbě dyskines.

27.05.98 826-98

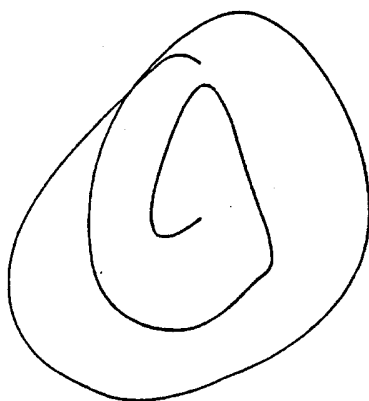
826-98



Obr.1a



Obr.1b



Obr.1c