

Даний винахід стосується способу і фармацевтичної сполуки для лікування пізньої дискінезії.

Пізня дискінезія (ПД) є довільним розладом рухів, який виникає у багатьох пацієнтів, що проходили курс лікування із застосуванням нейролептичних лікарських препаратів. Останнім часом в літературних джерелах з'явилась велика кількість статей, що досліджують наявність залежності між секрецією мелатоніну і рівнем появи симптомів ПД. Проте, до нашого відома, тільки в одному випадку зовнішнє введення мелатоніну було застосовано при таких показаннях, і при цьому було виявлено, що і лікування пінеалектомованих щурів із застосуванням галоперідолу, в результаті призвело до появи значно серйозніших розладів рухів, порівняно із контрольними щурами, що їх не оперували, і наступне застосування мелатоніну (4мг, і.п.) було пов'язано із незначним зниженням складності рухів протягом однієї години (Sabdyk, R., et al., Int. J. Neurosci., 1989,48 (3-4): 303-8). Об'єм мелатоніну, що використовувався для досягнення цього незначного результату еквівалентний більше ніж 1000мг для людини із вагою тіла 70кг, і, таким чином, не дивно, що при подальших спробах лікування ПД, запобігали введенню мелатоніну ззовні. В патенті США №5,691,324, Sandyk, R., наприклад, ПД є одним з декількох показань, пов'язаних із дефіцитом передавання серотоніну і розбалансованої функції мелатоніну, що лікувались, шляхом введення пацієнтові сполуки, що підвищувала нейротрансмісію серотоніну, із наступним впливом магнітного поля на головний мозок. Повний зміст патенту США №5,691,324 наведено тут як посилання.

Несподівано було виявлено, стосовно пізньої дискінезії, що зовнішній мелатонін має значний терапевтичний ефект для людей, в дозах, що, принаймні, на порядок менш ніжче (беручи до уваги середню вагу людини порівняно із вагою лабораторних тварин), ніж, дози, що використовувались в Int. J. Neurosci., як зазначено вище.

Короткий опис винаходу

В одному з аспектів даний винахід, надає фармацевтичну сполуку, що включає окрім, щонайменше, одного носія, розчинник або ад'ювант, принаймні одну нейролептичну сполуку в обсязі, достатньому для того, щоб мати нейролептичну дію на пацієнта, що потребує такого лікування, а також мелатонін, в обсязі, достатньому для покращання, чи запобігання появи симптомів пізньої дискінезії, що розвивається у пацієнта.

В іншому аспекті, даний винахід пропонує спосіб використання мелатоніну для виробництва медикаментів для запобігання, чи лікування симптомів пізньої дискінезії у пацієнта. Переважно, ці ліки мають фармацевтичний склад, що включає, принаймні, один з наступних додаткових компонентів (а) і (b): (а) щонайменше, один носій, розчинник чи ад'ювант. (b) щонайменше, одну нейролептичну сполуку, в об'ємі, достатньому для здійснення ефективного нейролептичного впливу на пацієнтів, що потребують подібного лікування. Надалі, згідно із даним винаходом, спосіб профілактики, чи лікування симптомів пізньої дискінезії у пацієнтів, включає введення мелатоніну пацієнтам із подібними симптомами, або пацієнтам, що схильні до виникнення подібних симптомів, в об'ємі, достатньому для покращання стану, чи запобігання виникненню симптомів пізньої дискінезії, що розвивається у пацієнта.

Детальний опис винаходу

Медикаментозний/фармацевтичний препарат може вводиться пацієнтові в будь-якій зручній формі, оскільки даний препарат є пристосованим для орального, ректального, парентерального або кризьшкірного введення.

Препарат, наприклад, може вводиться в дозованій формі. В конкретному втіленні мелатонін є сполукою контрольованого вивільнення, оскільки, вивільнення мелатоніну із заздалегідь визначеною швидкістю є переважним. Об'єм мелатоніну, що зараз використовується для лікування пізньої дискінезії буде об'ємом, що, як визначено є ефективним для досягнення цих результатів, як. вважається на даний момент, у випадку орального введення - більше 0,5мг, але не більше 100мг на добу, наприклад, 0,5-50мг, переважно; 2,5-20мг, а для парентерального або кризь-шкірного введення - в межах 0,1 і 50мг. Згідно із даним винаходом, ефективна кількість мелатоніну може бути визначена, наприклад, разом із ефективною дозою нейролептичного препарату. Даний медикаментозний/фармацевтичний препарат може) включати також, щонайменше, один модифікатор рецептору мелатоніну і/або модифікатор характеристик мелатоніну.

Коли головна концепція даного винаходу щодо або профілактики ПД із використанням мелатоніну є зрозумілою, згідно з даним винаходом, ніяких особливих винахідницьких здібностей мати не треба, щоб визначити діапазон ефективних кількостей мелатоніну для даних цілей, для різних шляхів введення. Оскільки фармацевтичний препарат включає, щонайменше, один, нейролептичний компонент, він може бути обраним, із наступних сполук, що містять, принаймні, одну із наступних кільцевих систем, а саме, піперидин, піперазин, морфолін, 5,6,7,8-тетрагідроіндол, фенотіазин і тіоксантен. Наприклад, нейролептичними сполуками є хлорпромазин, трифлуопромазин, мезорідазин, піперацитазин, тіорідазин, ацетофеназин, флуфеназин, перфеназин, трифлуоперазин, хлорпротиксен, тіотиксен, галоперідол, локзапін, моліндон (див Таблиця 1), а також клотіапін, клозапін, оланзапін, рисперідон і зуклопентісол ацетат, і їх фармацевтично прийнятні солі.

Таблиця 1

Нейролептичні сполуки

Сполука	Добова доза*		Спосіб застосування	Внутрішньом'язово Одна доза*
	можлива	звичайна		
Хлорпромазин+	25-2000	300-800	орально, парентерально, ректально,(УВ)	20-50
Трифлуопромазин+	25-300	100-150	орально, парентерально	20-60
Мезорідазин безилат	25-300	75-300	орально, парентерально	25
Піперацитазин	5-200	20-160	орально	----
Тіорідазин+	20-800	200-600	орально	----

Ацетофеназин малеат	20-600	60-120	орально	----
Флуфеназин+	0,5-30	1-20	орально, парентерально	1,25-2,5
Перфеназин	4-64	8-32	орально, парентерально(УВ)	5-10
Трифлуоперазин+	2-60	6-20	орально, парентерально	1-2
Хлорпротиксен	30-600	50-400	орально, парентерально	25-50
Тіотиксен+	6-60	6-30	орально, парентерально	2-4
Галоперідол	1-100	6-20	орально, парентерально	2-5
Локзапін сукцинат	20-250	60-100	орально, парентерально	12,5-50
Моліндон+	12-225	50-100	орально	----

*мг, +гідрохлорид УВ = уповільнене вивільнення (орально)

Далі винахід буде проілюстрований за допомогою прикладів.

Приклад 1.

Наступні інгредієнти змішували, і суміш стискали під 7мм циліндричним пресом, при вазі 2,5 тони, з метою виготовлення таблеток із регульованим вивільненням: хлорпромазин гідрохлорид (275мг/таблетку), мелатонін (5мг/таблетку), і Eudragit™ RS 100 носій із акрилової смоли (Rohm Pharma) і лактозу в ваговому співвідношенні, приблизно 1:1. Цей препарат має застосовуватись згідно з інструкціями лікаря, але за спостереженнями можна визначити зараз, що достатнім є вживання двох таблеток за дві години до сну.

Приклад 2.

Наступні інгредієнти змішували, і суміш стискали під 7мм циліндричним пресом, при вазі 2,5 тони, з метою виготовлення таблеток із регульованим вивільненням: перфеназин (10мг/таблетку), мелатонін (5мг/таблетку), і Eudragit™ RSPO носій із акрилової смоли (Rohm Pharma), лактоза і вапно водень фосфат в ваговому співвідношенні, приблизно 2:1:2. Цей препарат має застосовуватись згідно з інструкціями лікаря, але за спостереженнями можна визначити зараз, що достатнім є вживання двох таблеток за дві години до сну.

Приклад 3.

Вплив мелатоніну на пізню дискінезію був визначений при випробуваннях на людях. Були проведені випробування із залученням 22 пацієнтів, серед яких 6 були шизоафектними хворими, а 16 мають діагноз параноїдальної шизофренії. Всім пацієнтам, що протягом довгого часу проходили лікування із застосуванням нейролептичних препаратів, було поставлено діагноз згідно DSM IV. Група складалась із 11 чоловіків і 11 жінок, віком 39+15 років, діапазон від 17 до 61 року, з яких 19 пройшли випробування і їх дані були включені до результатів тестів. Випробування полягали в тому, що суб'єктам на основі випадкового, подвійно-сліпого, перехресного методу щоденно давали або 2х5мг мелатоніну в препараті контрольованого вивільнення (Circadin™, Neurim Pharmaceuticals, Ізраїль), за дві години до сну, або плацебо із ідентичним зовнішнім виглядом, протягом шести тижнів, із чотиритижневим терміном виведення плацебо між двома періодами лікування. Окрім мелатоніну або плацебо, кожний пацієнт отримував, відповідно, одну з наступних добових доз (мг) нейролептичних, або, як було в двох випадках - не нейролептичних препаратів: хлорпромазину (250), клотіапіну (20, 80 або 160), клозапіну (200, 400 або 550), галоперідолу (5, 15 або 20), оланзапіну (10 або 15), перфеназину (4, 8, 12, 32 або 32), рисперідону (4) або зуклопентіксол ацетату (4 або 20). Протягом останнього тижня кожного з періодів лікування, складність ПД вимірювали з використанням Шкали Анормальності Довільних Рухів (ШАДР) і проводили порівняння між лікуванням із застосуванням плацебо чи мелатоніну, і базовими показниками. Результати наведені в таблицях 2 і 3.

Таблиця 2

результати Т-тестів по різних параметрам ШАДР

Підшкала ШАДР	Параметр	Т-тест (t_{21})§	p
1	рухи м'язів обличчя і роту	-1	0,33
2	рухи губ і навколо ротової області	-3,92	<0,001*
3	щелепи	-1,14	0,27
4	язик	-0,81	0,43
5	долоні і руки	-1,78	0,09
6	ноги і коліна	-2,81	0,01*
7	шия і плечі	-2,49	0,02*
8	складність анормальних рухів	-1,82	0,08*
9	ускладнення в результаті анормальних рухів	-1,14	0,27
10	обізнаність пацієнта	дельта = 0	
11	проблеми із зубами	дельта = 0	

§ порівняння різниці похідні дані/приймання, плацебо проти мелатоніну

*значний результат

Таблиця 3

результати дослідження впливу мелатоніну на пізню дискінезію

Підпікала ШАДР	Інтенсивність рухів		стандарт	відхилення
	похідні дані	плацебо	похідні дані	плацебо

1	2,14(0,89)	2,00(0,82)	2,18(0,80)	1,91(0,87)
2	3,27(0,70)	3,27(0,70)	3,50(0,74)	3,00(0,98)
3	3,00(1,07)	2,73(1,12)	3,09(1,11)	2,68(1,13)
4	3,55(0,67)	3,32(0,65)	3,50(0,67)	3,18(0,80)
5	1,73(0,83)	1,64(0,79)	1,91(0,92)	1,50(0,74)
6	1,23(0,53)	1,23(0,53)	1,55(0,91)	1,27(0,63)
7	1,18(0,50)	1,14(0,47)	1,55(1,06)	1,27(0,70)
8	3,36(0,73)	3,27(0,70)	3,50(0,74)	3,27(0,88)
9	3,09(0,81)	2,95(0,79)	3,00(0,87)	2,73(0,88)
10	1,73(0,70)	1,73(0,70)	1,73(0,70)	1,73(0,70)
11	1,91(0,29)	1,91(0,29)	1,91(0,29)	1,91(0,29)

Висновок. Дані дослідження виявили значне ($p < 0.0001$, MANOVA) підвищення, тобто покращення, після вживання мелатоніну порівняно із плацебо (-3 ± 2.1 і -111.3 , відповідно).

Даний винахід описано з посиланням на певні втілення, проте спеціалістам в даній області буде зрозумілим, що, існує можливість створення великої кількості модифікацій і варіантів. Таким чином даний винахід ні в якій мірі не обмежується будь-яким чином даними втіленнями, а ідея винаходу має сприйматися виходячи із духу і в об'ємі формули винаходу, яку подано далі.