



УКРАЇНА

(19) UA (11) 43385 (13) C2

(51) 7 A61K31/05, A61K31/137,
A61P25/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ДЕФІЦИТУ УВАГИ/ГІПЕРАКТИВНОСТІ

(21) 97073620
(22) 04 01 1996
(31) 08/371 341
(32) 11 01 1995
(33) US
(24) 17 12 2001
(86) PCT/US96/00091, 04 01 1996
(46) 17 12 2001, Бюл. № 11, 2001 р.
(72) Хілайгенстейн Джон Х., US, Толлефсон Гарі Д., US
(73) ЕЛІ ЛІЛЛІ ЕНД КОМПАНІ, US
(56) RYAN, NEAL D. Heterocyclic Antidepressants in Children and Adolescents. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 1990, Vol 1, № 1, pages 21-22, 30.
GREEN, WAYNE H. Nonstimulant Drugs in the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America. October 1992, Vol 1, № 2, pages 451 and 457.
WONG et al. A New Inhibitor of Norepinephrine Uptake Devoid of Affinity for Receptors in Rat Brain. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 26 March 1982, Vol 222, № 1, pages 61 and 64.
Gehlert et al. Localization of rat brain binding sites for [3H]tomoxetine, an enantiomerically pure ligand for norepinephrine reuptake sites. Neuroscience Letters, 23 Jul 1993, 157(2), pages 203-206.
(57) 1. Спосіб лікування синдрому дефіциту уваги/гіперактивності, що включає введення пацієнту, який потребує такого лікування, ефективної кількості томоксетину.
2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що лікуванню підлягає синдром дефіциту уваги/гіперактивності з переважанням компонента неуваги.
3. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що лікуванню підлягає синдром дефіциту уваги/гіперактивності з переважанням компонента гіперактивності/імпульсивності.

4. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що лікуванню підлягає комбінований синдром дефіциту уваги/гіперактивності.
5. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що пацієнтом є доросла людина.
6. Спосіб за п. 5, який відрізняється тим, що лікуванню підлягає синдром дефіциту уваги/гіперактивності з переважанням компонента неуваги.
7. Спосіб за п. 5, який відрізняється тим, що лікуванню підлягає синдром дефіциту уваги/гіперактивності з переважанням компонента гіперактивності/імпульсивності.
8. Спосіб за п. 5, який відрізняється тим, що лікуванню підлягає комбінований синдром дефіциту уваги/гіперактивності.
9. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що пацієнтом є підліток.
10. Спосіб за п. 9, який відрізняється тим, що лікуванню підлягає синдром дефіциту уваги/гіперактивності з переважанням компонента неуваги.
11. Спосіб за п. 9, який відрізняється тим, що лікуванню підлягає синдром дефіциту уваги/гіперактивності з переважанням компонента гіперактивності/імпульсивності.
12. Спосіб за п. 9, який відрізняється тим, що лікуванню підлягає комбінований синдром дефіциту уваги/гіперактивності.
13. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що пацієнтом є дитина.
14. Спосіб за п. 13, який відрізняється тим, що лікуванню підлягає синдром дефіциту уваги/гіперактивності з переважанням компонента неуваги.
15. Спосіб за п. 13, який відрізняється тим, що лікуванню підлягає синдром дефіциту уваги/гіперактивності з переважанням компонента гіперактивності/імпульсивності.
16. Спосіб за п. 13, який відрізняється тим, що лікуванню підлягає комбінований синдром дефіциту уваги/гіперактивності.

Даний винахід має відношення до областей фармацевтичної хімії і психіатрії і забезпечує спосіб лікування психічного розпаду, відомого як синдром дефіциту уваги/гіперактивності.

Протягом останніх десятиріч визнається, що значна кількість дітей є стійко гіперактивною і вони можуть фіксувати свою увагу так нетривало, що не встигають в школі і часто зазнають труднощів у особистих взаємовідносинах. Раніше таких дітей,

без сумніву, визнавали непоправними, карали і навіть вмищували в спеціальні установи. Проте, досить давно зрозуміли, що ці діти не можуть контролювати свою гіперактивність і неувагу, і медицина розпочала спроби надання ним допомоги. Деякий час для лікування таких дітей застосовували метилфенідат (Ritalin™), і він часто значно поліпшував їх здатність діяти і співіснувати з іншими людьми в школі і вдома. Однак у цього лікарського засобу є вади, такі як необхідність прийому декілька разів на день і виникнення ефекту зворотної дії по мірі поступового зникнення дії кожної дози. Крім того, у деяких пацієнтів ці ліки викликають сонливість і втрату апетиту. Метилфенідат володіє як норадренергічною, так і дофамінергічною активністю.

У деяких випадках синдрому дефіциту уваги/гіперактивності (attention-deficit/hyperactivity disorder-ADHD) застосовують також імипрамін, дезіпрамін, нортриптилін, аміриптилін і кломіпрамін. Ці трициклічні ліки, однак, мають ряд фізіологічних механізмів і як клас мають тенденцію викликати ряд побічних ефектів і вимагають ретельного спостереження і підбору доз.

У останнє десятиріччя психіатри прийшли до розуміння того, що ADHD являє собою розлад не тільки дитячого віку, але часто триває і у дорослої людини. Очевидно, що гіперактивність і малий час фіксації уваги створюють серйозні перешкоди у дорослому житті людини, але лише недавно такі пацієнти набули можливості лікуватися.

Необхідність безпечного і зручного лікування ADHD, придатного як для дітей, так і для дорослих, і що не мають вад метилфенідату, залишається проблемою в психіатрії.

Даний винахід забезпечує спосіб лікування синдрому дефіциту уваги/гіперактивності, який включає введення пацієнту, потребуючому такого лікування, ефективної кількості томоксетину.

Даний винахід також забезпечує використання томоксетину для виробництва лікарського засобу для лікування синдрому дефіциту уваги/гіперактивності, і використання томоксетину для лікування синдрому дефіциту уваги/гіперактивності.

Томоксетин є добре відомим лікарським засобом з хімічною назвою (R)-(-)-N-метил-3-(2-метилфенокси)-3-фенілпропіламін. Він постійно застосовується в формі солі, і ці солі також включаються в термін "томоксетин", що використовується в даному документі. Дивись, наприклад, Gehlert et al, Neuroscience Letters 157, 203-06 (1993), для обговорення механізму дії томоксетину як інгібітора зворотного захоплення норадреналіну. Томоксетин досить активний в тому, що стосується цієї функції, і, більше за те, практично не має іншої дії на центральну нервову систему в концентраціях або дозах, при яких він ефективно інгібує зворотне захоплення норадреналіну. Так, він практично не має побічних ефектів і з повною основою вважається селективним лікарським засобом.

Томоксетин є виключно безпечним лікарським засобом, а його вживання при ADHD як у дорослих, так і у дітей, є чудовим лікуванням цього розладу внаслідок поліпшених показників його безпеки. Крім цього томоксетин ефективний у відносно малих дозах, як буде обговорюватися нижче, і

може безпечно і ефективно призначатися один раз в день. Таким чином, повністю усуваються незручності, пов'язані з багаторазовим прийомом ліків пацієнтами, особливо дітьми і неорганізованими дорослими. Ефективна доза томоксетину при ADHD знаходиться в межах від близько 5 мг в день до близько 100 мг в день. Переважна доза для дорослих знаходиться в межах від близько 10 до близько 80 мг в день, і найбільш переважна доза для дорослих знаходиться в межах від близько 20 до близько 60 мг в день. Зрозуміло, доза для дітей менша, і знаходиться в межах від близько 5 мг в день до близько 70 мг в день, більш краще, від близько 10 до близько 60 мг в день, і ще більш краще, від близько 10 до близько 50 мг в день. Оптимальну дозу для кожного пацієнта, як звичайно, має підібрати лікуючий лікар, беручи до уваги габарити пацієнта, інші лікарські засоби, які йому потрібні, важкість розладу і всі інші обставини пацієнта.

Оскільки томоксетин добре всмоктується при пероральному прийомі і вимагає тільки одного прийому в день, немає причин (або їх мало), внаслідок яких його потрібно вводити яким-небудь іншим шляхом, крім перорального. Його можна отримувати в формі чистих стабільних кристалів, і, таким чином, його легко виготовляти у вигляді звичайних пероральних фармацевтичних форм, таких як таблетки, капсули, суспензії і т.п. При його виготовленні застосовні звичайні фармацевтичні способи. Його можна вводити, якщо є на те причини при специфічних обставинах, і у вигляді інших фармацевтичних форм, таких як розчини для ін'єкцій, ін'єкції уповільненого всмоктування, супозиторії і т.п., які добре відомі і вивчені фармацевтами. Але все ж практично завжди краще вводити томоксетин у вигляді таблетки або капсули, і тому рекомендуються саме ці фармацевтичні форми.

Пацієнти, страждаючи ADHD, досить легко виявляються, і більшість людей мало контактують з дітьми, якщо навіть не є дорослими, у яких є деякі або всі симптоми цього розладу. Самим кращим описом цього розладу є діагностичні критерії ADHD, опубліковані Американською асоціацією психіатрів в Diagnostic and Statistical Manual Disorders, четверте видання (1994), які приводяться нижче.

Діагностичні критерії синдрому дефіциту уваги/гіперактивності

A. Один з (1) або (2)

(1) шість або більш наведених далі симптомів неувважності зберігаються протягом принаймні 6 місяців в мірі, яка заважає адаптації і не узгоджується з рівнем розвитку

Неувважність

(a) часто не здатний зосередитися на деталях або робить при виконанні шкільних завдань, роботи або іншої діяльності помилки по недбалості,

(b) часто зазнає труднощів в підтримці уваги при виконанні завдань або гри,

(c) при прямому зверненні до нього часто створюється враження, що він не слухає,

(d) часто не слідує інструкціям і не здатний закінчити шкільне завдання, домашню роботу або обов'язки на робочому місці (не із-за протидіючої поведінки або нездатності зрозуміти інструкції),

(е) часто зазнає труднощів, організуючи завдання і яку-небудь діяльність,

(ф) часто уникає, відчуває нелюбов або неохоче бере участь в завданнях, які вимагають тривалого розумового зусилля (таких як шкільні або домашні завдання),

(г) часто втрачає речі, необхідні для виконання завдань або якої-небудь діяльності (наприклад, іграшки, шкільні завдання, олівці, книги або інструменти),

(h) часто відволікається на зовнішні подразники,

(i) часто забудькуватий в тому, що стосується повсякденної діяльності

(2) шість або більш наведених далі симптомів гіперактивності/імпульсивності зберігаються протягом принаймні 6 місяців в мірі, яка заважає адаптації і не узгодиться з рівнем розвитку

Гіперактивність

(а) часто неспокійно рухає руками або ногами або совається при сидінні,

(b) часто покидає своє місце в класі або в інших ситуаціях, в яких потрібне тривале сидіння на місці,

(с) часто пустує або видається в невідповідних ситуаціях (у підлітків або дорослих може обмежуватися суб'єктивними відчуттями невтомності),

(d) часто зазнає труднощів, беручи участь в спокійних іграх або інших видах діяльності,

(е) часто знаходиться "у вічному русі" або діє "неначе всередині моторчик",

(f) часто занадто багато говорить

Імпульсивність

(g) часто "випалює" відповіді перш ніж повністю вислухає запитання,

(h) часто зазнає труднощів при очікуванні де-небудь своєї черги,

(i) часто перебиває або нав'язується навколишнім (наприклад, втручається в розмови або ігри)

В Деякі симптоми гіперактивності/імпульсивності або неуважності, які приводили до зриву, коли мали місце у віці до 7 років

С Деякі зриви із-за цих симптомів мають місце в двох або більш місяцях (наприклад, в школі (або на роботі) і вдома)

Д Повинні бути чіткі свідчення клінічно значущого зриву в соціальній, учбовій або виробничій діяльності

Е Ці симптоми не проявляються винятково під час течії всеосяжного еволюційного розладу, шизофренії або іншого психотического захворювання і не пояснюються більше іншим душевним розладом (наприклад, розладом настрою, тривожним розладом, дисоціативним розладом або розладом особистості)

Як можна бачити, ADHD є розладом, що складається з двох компонентів дефіциту уваги і гіперактивності, які є до деякої міри незалежними

Лікування томоксетином ефективно у пацієнтів, які передусім страждають від кожного з компонентів або від комбінованого розладу

У той час як ADHD все ще розглядається, головним чином, як розлад дитячого віку, в даний час є розуміння того, що багато які пацієнти, страждаючи ADHD, а саме 50%, продовжують страждати цим розладом по мірі дорослості, через підлітковий вік і до дорослого стану Biederman і його колеги всебічно вивчали дорослих пацієнтів, страждаючих ADHD, і знайшли безліч випадків Дивись, наприклад, Biederman et al, Am J Psychiatry 150, 1792-98 (1993) Вони встановили, що у випадку ADHD дорослих часто виявляються серед батьків і дорослих братів або сестер дітей, страждаючих ADHD Таким чином, представляється, що це захворювання не тільки переходить у доросле життя пацієнта, але і є спадковим

Стаття Biederman et al, яка цитувалася щойно, а також інша стаття тих же авторів, Am J Psychiatry 148, 564-77 (1991), описують вивчення пацієнтів, страждаючих ADHD, у яких було також одне або більше за інші психічні розлади Ці автори вказують, що подібна супутня психічна патологія досить поширена серед пацієнтів, страждаючих ADHD, і, зрозуміло, утрудняє діагностування і лікування таких пацієнтів Томоксетин ефективний для лікування ADHD, навіть коли ситуація пацієнта ускладнюється супутніми одним або більш додатковими розладами

Простий перелік вищенаведених діагностичних критеріїв говорить про серйозність проблеми ADHD, і шкоди, який він завдає пацієнту Людина, страждаюча помірно важким ADHD, практично повністю не здатна концентруватися і, отже, не здатна робити скільки-небудь значущу роботу або вчитися, постійно роздратовує людей навколо його або її і набридає їм внаслідок своєї некорисної імпульсивної діяльності, яку викликає цей розлад, спричиняє додаткові витрати своїй сім'ї по прибиранню і відновленню пошкоджень і руйнування, викликаних ним або нею У шкільному віці такий пацієнт може значно заважати вчителю виконувати поставлені перед класом задачі, оскільки дитина, страждаюча ADHD, постійно дезорганізує клас, відволікає інших дітей і витрачає на себе зусилля вчителя Таким чином абсолютно очевидно, що потрібне вдосконалене лікування ADHD і що даний винахід, відповідно, важливий для безпеки людей

Спосіб за даним винаходом ефективний для лікування пацієнтів-дітей, підлітків і дорослих, і значної різниці в симптомах або деталях схеми лікування у пацієнтів різних вікових груп не існує Загалом, однак, для цілей даного винаходу дитиною вважається пацієнт молодше за вік статевого дозрівання, підлітком вважається пацієнт з віку статевого дозрівання до приблизно 18 років і дорослим вважається пацієнт у віці 18 років і старше

Тираж 50 екз
Відкрите акціонерне товариство «Патент»
Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101
(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03
