

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037591**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.04.19

(51) Int. Cl. *A61K 31/19* (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)

(21) Номер заявки
201892223

(22) Дата подачи заявки
2017.03.30

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРОРАЛЬНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ФОРМЫ С НЕМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ, СОДЕРЖАЩЕЙ ГИДРОКСИМАСЛЯНУЮ КИСЛОТУ ИЛИ ОДНУ ИЗ ЕЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫХ СОЛЕЙ, ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ ОТКАЗА ОТ АЛКОГОЛЯ**

(31) **16/00554**

(56) WO-A1-2011119839
WO-A1-2011139271
US-A1-2010112056
WO-A2-2006053186

(32) **2016.04.01**

(33) **FR**

(43) **2019.03.29**

(86) **PCT/FR2017/000060**

(87) **WO 2017/168059 2017.10.05**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДЕБРЕЖА Э АССОСЬЕ ФАРМА (FR)

(72) Изобретатель:
Гиро Жюльен (FR)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Изобретение относится к применению пероральной фармацевтической формы гидроксимасляной кислоты (GHB) или одной из ее терапевтически приемлемых солей с немедленным высвобождением, содержащей стандартную дозу GHB или одной из ее терапевтически приемлемых солей, для поддержания отказа от алкоголя у пациентов, страдающих от алкоголизма. Такие стандартные дозы содержат от 0,37 до 1,75 г GHB, чаще в виде оксибата натрия. Когда фармацевтическая форма представлена в виде гранул, такие гранулы имеют следующий состав (мас.% относительно общей массы гранул): активный ингредиент (оксибат натрия): 50-60%; шипучий агент: 5-15%; разбавитель: 2-18%; связующее вещество: 3-10%; субстрат (твердая сердцевина гранулы): 15-25%; вещество покрытия/корригент/подслащивающий агент/лубликант: 3-6%. Изобретение пригодно для поддержания отказа от алкоголя пациентов со слабой или умеренной алкогольной зависимостью или с тяжелой или очень тяжелой алкогольной зависимостью, страдающих или не страдающих от заболевания печени.

037591
B1

037591
B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к немедленному высвобождению, стандартным дозам GHB или одной из ее терапевтически приемлемых солей, вводимым пероральным путем, и их применению для поддержания отказа от алкоголя.

Уровень техники

Оксидат натрия, который является наиболее широко используемой солью гидроксимасляной кислоты (GHB), используют для терапевтических целей при лечении следующих патологий:

алкогольная зависимость: лечение абстинентного алкогольного синдрома и поддержание отказа от алкоголя у пациентов, зависимых от алкоголя;
нарколепсия у пациентов, страдающих от катаплексии;
обезболивание.

Это перечислено в Конвенции 1971 г. о психотропных веществах.

Для терапевтического применения важно, что оптимальная дозировка оксидата натрия должна хорошо определяться для увеличения отношения польза-риск и для того, чтобы избежать любого риска пере- или недодозировки.

Лечение алкогольной зависимости происходит в две фазы.

Во время первой фазы пациентов отучают и необязательно лечат в случае тяжелого абстинентного алкогольного синдрома. Абстинентный алкогольный синдром обычно используют для описания группы симптомов, которые имеют место при постепенном или резком прекращении потребления алкоголя пациентами, зависимыми от алкоголя. Эти симптомы сводятся как к психическим, поведенческим, так и физическим побочным действиям. В большинстве случаев синдром устраняется спонтанно или двух-, трехдневным лечением, но смертность не равна нулю (Soci t  Francaise d'Alcoologie, 2006). Его лечат противосудорожными средствами, антипсихотическими средствами или оксидатом натрия.

После отучивания необходима фаза поддерживаемого воздержания для улучшения состояния здоровья пациента и для того, чтобы избежать появления патологий, связанных с алкоголизмом. Как оказывается, воздержание является единственным эффективным способом для остановки или ослабления физиологических нарушений от алкоголизма. Оно также является единственным средством для ослабления влияния на физическое здоровье, так как в многочисленных публикациях показано, что риски появления связанной с алкоголем заболеваемости и смертности являются функцией уровня дневного потребления алкоголя.

Лечение для поддерживаемой абстиненции состоит из психологического контроля и фармакологического лечения в течение периодов в несколько месяцев.

В Италии и Австрии оксидат натрия показан и используется при лечении алкогольного абстинентного синдрома на протяжении более 20 и 15 лет соответственно. Его эффективность при таких показаниях и его безопасное применение исследованы в многочисленных клинических испытаниях и опубликованы, и лечение получили несколько сот тысяч пациентов.

В статье, написанной Addolorato, Lorenzo Leggio, Anna Ferrulli, Fabio Caputo and Antonio Gasbarrini (Expert Opinion on Investigational Drugs., 2009; 18 (5): 675-686), подтверждается польза GHB при лечении пациентов, зависимых от алкоголя.

В этой статье эффективные дозы изменяются от 50 до 100 мг/кг в сутки (разделенные на три введения) как функция показателя, а именно абстинентного алкогольного синдрома или поддерживаемой абстиненции.

В заявке на патент WO 2011/119839 описывается фармацевтическая композиция с регулируемым высвобождением, но не немедленным высвобождением, в то время как при лечении абстинентного алкогольного синдрома необходим последний тип. Кроме того, эта заявка относится к применению GHB для лечения нарколепсии и фибромиалгии, что весьма далеко от лечения, предназначенного для поддержания отказа от алкоголя.

В заявке на патент WO 2011/139271 описывается фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением, но относится к лечению нарколепсии.

В заявке на патент США US 2010/112056 также описывается фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением, но она относится к лечению нарколепсии, фибромиалгии и расстройств сна.

В заявке на патент WO 2006/053186 описывается фармацевтическая композиция, предназначенная для лечения аномальных движений.

Согласно более позднему исследованию K. Skala et al. (Expert Opin. Pharmacoter., 2013; 15 (2)), рекомендованная доза в области поддержания отказа от алкоголя составляет 50 мг/кг, разделенная на три введения в сутки.

На основании всех клинических испытаний органы здравоохранения Австрии и Италии разрешили выписку оксидата натрия для поддержания абстиненции в дозировке 50 мг/кг/сутки, разделенной на три введения, которая может возрастать до 100 мг/кг/сутки.

Что касается нарколепсии, лекарственное средство с использованием оксидата натрия в качестве активного ингредиента и продаваемое под названием XYREM® рекомендовано в дозировке 4,5-9 г в су-

тки, принимаемое в двух отдельных дозах на ночь. Кроме того, в различных патентах, например в международной заявке WO 2010/053691 или заявке на патент США US 2014/0348917, обе от JAZZ Pharmaceuticals Inc., описывается применение GHB для лечения нарколепсии.

Подобным образом, в патенте США US 8591922 (Jazz Pharmaceuticals) описывается применение GHB при лечении различных расстройств сна (в частности, апноэ, нарколепсии, катаплексии, инсомнии, бессонницы).

Следует отметить, что Европейский патент EP 1017381 (Orphan Medical Inc.) относится к производным бутиратам, включая оксидат натрия, используемым при лечении фибромиалгии и синдрома хронической усталости. Тем не менее, так как оксидат натрия не показывает положительного отношения польза-риск при лечении фибромиалгии и синдрома хронической усталости, нет показания для таких патологий и поэтому в теории для этой цели не используется.

Независимо от выбранных показаний, известно, что у больных, страдающих от умеренного или тяжелого заболевания печени, основные фармакокинетические параметры GHB или одной из ее солей возрастают на коэффициент, достигающий 120% для одной вводимой дозы, по сравнению с пациентами, не страдающими от заболевания печени (Ferrara et al., 1996). В результате для таких пациентов показано деление пополам дозы GHB или ее солей по сравнению с рекомендованной дозировкой для пациентов, не страдающих от заболевания печени.

В зависимости от дозировки и, следовательно, показаний для рассмотрения GHB не действует на одни и те же рецепторы центральной нервной системы вследствие различной дозировки активного ингредиента; для лечения алкогольной зависимости ее всегда вычисляют как функцию массы пациента.

Оказывается, GHB предпочтительнее действует на рецептор GABA-B (гамма-аминомасляная кислота), но прямо или косвенно модулирует активность других нейротрансмиттеров, в частности допаминергической, серотонинергической, опиоидной, холинергической, норадренергической, глутаматергической систем (Pardi et al., 2006).

В таблице ниже суммированы эти различные параметры как функция показания.

	Алкогольная зависимость	Нарколепсия	Обезболивание
Дозировка	50-100 мг/кг/сутки	4,5-9 г/сутки	> 10 г
Способ введения	Пероральный путь, 3 раза в день	Пероральный путь, 2 раза за ночь	Внутривенная инъекция
Рецепторы/нейротрансмиттеры, преимущественно затрагиваемые при рассматриваемых дозах	Допаминаергические	GABA	GABA
Фармацевтические действия	Стимулятор и анксиолитик, способный имитировать действия алкоголя	Восстановление качества стадии REM сна Седативное средство	Обезболивающее вспомогательное средство

Из таблицы следует, что действие GHB колеблется от простого стимулирующего действия до седативного эффекта и обезболивания как функция используемой дозы.

Раскрытие и подробное описание изобретения

В настоящем изобретении GHB находит применение при лечении расстройств, связанных с алкоголем.

Конкретнее, применение GHB согласно настоящему изобретению относится к поддержанию отказа от алкоголя.

В случае такого показания на известном уровне техники всегда вводят дозировки GHB, выраженные в мг/кг, т.е. связанные с массой пациента. Такие дозировки могут означать, что оптимальная доза является функцией массы пациента. Кроме того, научная литература не предоставляет какого-либо обоснования оправдания дозы, связанной с массой пациента, что означает, что точный выбор дозы является по существу эмпирическим, что необязательно соответствует потребностям пациента.

Идея против такой практики, заявитель обнаружил совершенно неожиданно, что не существует корреляции между эффективной дозой и массой пациента, и что проблемы отказа от алкоголя могут быть лучше устранены не дальнейшим обращением к массе пациента, но к ежедневному употреблению алкоголя пациентом, независимо от массы пациента.

В последней фазе клинических испытаний Ib/III, включающей 496 пациентов, четыре дозы оксидата натрия сравнивали с плацебо для выяснения того, является ли существующая дозировка (50 мг/кг/сутки, возможно возросшая до 100 мг/кг/сутки) оптимальной в смысле эффективности, безопасности и переносимости. Проверяли следующие дозы: 0,75 г оксидата натрия три раза ежедневно - т.е. 2,25 г

в день (99 пациентов); 1,25 г оксидата натрия три раза ежедневно - т.е. 3,75 г в день (99 пациентов); 1,75 г оксидата натрия три раза ежедневно - т.е. 5,25 г в день (99 пациентов); 2,25 г оксидата натрия три раза ежедневно - т.е. 6,75 г в день (100 пациентов); группа плацебо (99 пациентов).

Стандартные дозы, упакованные в саше, вводили пероральным путем в твердой форме, чаще в форме гранул.

Эффективность измеряли по проценту дней отказа (PDA), сниженного ежедневного употребления алкоголя (TAC) и числу дней запоя (HDD). Попытались анализировать корреляцию между эффективностью лечения и дозой в мг/кг/сутки. В связи с этим проводят конверсию в мг/кг/сутки с использованием следующей формулы: стандартная доза оксидата натрия в г×3 /масса пациента.

Результаты для всей популяции, которую лечили оксидатом натрия (397 пациентов), приводятся на фиг. 1, иллюстрирующей зависимость эффективности от дозы в мг/кг.

На основании результатов, показанных на этом чертеже, отсутствует соотношение между эффективностью лечения, выраженного в проценте дней отказа, и отношением доза/масса. Коэффициент корреляции R^2 приближается к 0 (весьма точно составляет 0,0014), показывая, что не существует корреляции между эффективностью и отношением доза/масса; что касается угла наклона прямой линии, его можно считать равным нулю (незначимо отрицательным).

Такое наблюдение, сделанное на большом числе пациентов, идет против уровня техники.

В остальной части настоящего описания делается обращение к двум категориям больных алкоголизмом:

пациентам со слабой до умеренной алкогольной зависимостью;

пациентам с тяжелой - очень тяжелой алкогольной зависимостью.

Эти категории являются функцией ежедневного употребления алкоголя этими различными пациентами, как показано в таблице ниже.

Категория пациентов	Ежедневное потребление алкоголя	
	Мужчины	Женщины
Слабая алкогольная зависимость	1 – 40 г/день	1 – 20 г/день
Умеренная алкогольная зависимость	41 – 60 г/день	21 – 40 г/день
Тяжелая алкогольная зависимость	61 – 100 г/день	41 – 60 г/день
Очень тяжелая алкогольная зависимость	> 101 г/день	> 61 г/день

Такие величины соответствуют различным уровням опасности для здоровья пациента в связи с ежедневным употреблением алкоголя - слабому, умеренному, высокому и очень высокому - определенным ВОЗ в документе "WHO/MSD/MSB/00.4".

При небольшом изменении от одной страны к другой стандартная рюмка по существу соответствует 10-12 г чистого спирта.

В связи с анализом результатов фазы IIb/III клинических испытаний, приведенных выше, заявитель открыл совершенно неожиданно, что оптимальная доза оксидата натрия для поддержания отказа зависит от уровня потребления алкоголя перед отлучиванием.

Низкие дозы (независимые от массы) являются наиболее эффективными для пациентов со слабой или умеренной алкогольной зависимостью, и более высокие дозы являются оптимальными для пациентов с тяжелой или очень тяжелой алкогольной зависимостью; оптимальные дозы, раскрытые заявителем, показаны для того, чтобы их значимо отличить от доз, обычно рекомендуемых на известном уровне техники, а именно, 50-100 мг/кг/сутки в трех отдельных дозах. Также заявитель сумел показать, что передозировка или недодозировка относительно дозировки, определенной заявителем, может существенно снизить эффективность лечения и усилить его побочное действие.

Следовательно, применение дозировки, определенной заявителем, вызывает улучшение эффективности лечения, предупреждает передозировку, которая может генерировать побочное действие, и упрощает оказание помощи пациентам, зависимым от алкоголя, для которых далее не требуется принимать в расчет их массу для регулирования количества GHB или одной из ее терапевтически приемлемых солей, которые следует доставлять ежедневно.

Следовательно, настоящее изобретение относится к стандартным дозам с немедленным высвобождением, содержащим GHB или одну из ее терапевтически приемлемых солей, такую как натриевая соль, вводимым пациентам три раза ежедневно, и у которых желательно получить поддерживаемый отказ от алкоголя.

В остальной части описания термин "GHB" охватывает как гамма-гидроксимасляную кислоту, так и ее фармацевтически приемлемые соли и, в частности, ее натриевую соль, известную как оксидат натрия.

Стандартная доза GHB вводится пероральным путем в твердой, полутвердой, полужидкой или жидкой форме и имеет немедленное высвобождение, как определено ниже.

Оксидат натрия является солью слабой органической кислоты гамма-оксимасляной кислоты, имеющей рKa около 4,5, и сильного основания гидроксида натрия. Поэтому она имеет основной pH, и поэтому естественно обнаруживается в ионной форме выше pH примерно 4,5. Неизвестны активные системы для транспорта оксидата натрия. Поэтому в своей неионной форме при pH ниже его рKa (4,5), он может абсорбироваться слизистой оболочкой пищеварительной системы. Такие условия обнаружены толь-

ко в области желудка.

Средний полупериод (T50%) опорожнения желудка в условиях "голодания", т.е. 30 мин до и 2 ч после еды, составляет 15-20 мин. Поэтому предполагается фармацевтическая форма, доставляющая активный ингредиент, по существу абсорбируемый только в верхней части пищеварительного тракта, которая высвобождает этот продукт за время, совместимое со временем опорожнения желудка.

С целью определения форм с немедленным высвобождением Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США описывает физические характеристики, которым должна удовлетворять модель высвобождения *in vitro* (испытание на растворение твердых лекарственных форм с немедленным высвобождением).

Также оксидат натрия отнесен к классу 1 Биофармацевтической классификационной системы (БКС), т.е. продуктам высокорастворимым и с высокой степенью проникновения, в этом случае определение в условиях с вышеуказанным pH.

Для включения предела безопасности руководство FDA логично рекомендует стандарт высвобождения более 85% активного вещества в среду с pH 1 (0,1 N HCl) - pH в желудке, в условиях "голодания" в пределах 15 мин, обращая внимание на ограничительную связь с опорожнением желудка.

Что касается гранул, упомянутых выше как пример, то они включают активный ингредиент (ГНВ или одну из ее терапевтически приемлемых солей); шипучий агент, такой как бикарбонат натрия; разбавитель, такой как алюмосиликат магния, например продукт, продаваемый под торговым наименованием Neusilin®; связующее вещество, такое как повидон; субстрат, такой как образованный сахарными шариками (сахароза, смешанная с крахмалом); вещество покрытия, например, включающее гипромеллозу, стеариновую кислоту и тальк, необязательно корригент и подслащивающий агент.

Различные ингредиенты, иные чем активный ингредиент, а именно шипучий агент, разбавитель, связующее вещество, субстрат, вещество покрытия, корригент и подслащивающий агент выбирают среди агентов, перечисленных в международной заявке WO 2012/107652 от имени заявителя; подобным образом, способ получения указанных гранул может являться способом, описанным в указанной международной заявке.

Преимущественно такие гранулы имеют следующий состав (мас.% относительно общей массы гранулы):

активный ингредиент (оксидат натрия): 50-60%;
 шипучий агент: 5-15%;
 разбавитель: 2-18%;
 связующее вещество: 3-10%;
 субстрат (твердая сердцевина гранулы): 15-25%;
 вещество покрытия/корригент/подслащивающий агент/лубрикант: 3-6%.
 Конкретнее, такие гранулы имеют следующий состав (мас.% относительно общей массы гранулы):
 оксидат натрия: 56,02%;
 бикарбонат натрия: 8,40%;
 алюмосиликат магния: 5,04%;
 повидон: 5,60%;
 сахарные шарики: 19,60% (в соотношении 62,5%-91,5% сахарозы на 8,5%-37,5% крахмала);
 вещество покрытия: 0,95% гипромеллозы, 0,10% стеариновой кислоты, 0,05% корригента, 0,83% сукралозы (подслащивающий агент) и 3,34% талька.

Преимущественно такие гранулы упаковывают в саше, в частности, по ложке, помогая персоналу и пациенту избежать опасности ошибки в дозировке, например, в то же время облегчая безопасное хранение и перевозку.

Без отхода от объема настоящего изобретения также могут быть предусмотрены иные, чем только что описанная форма "гранул", фармацевтические формы (твердые, полутвердые, полужидкие или жидкие), также пероральные с немедленным высвобождением, при условии, что такие формы имеют фармакокинетический профиль, схожий с профилем указанных гранул.

Если такой профиль отсутствует, заявитель наблюдал падение биодоступности активного вещества, несовместимое с поддерживаемой эффективностью.

В следующих далее таблицах сравнивается поведение *in vitro* и *in vivo* формы с немедленным высвобождением (SMO.IR) и формы не с немедленным высвобождением (SMO.SR). Это перекрестное испытание проводили на 12 здоровых волонтерах.

В случае фармацевтической формы оксидата натрия, которая считается биоэквивалентной согласно руководству ЕМА по исследованиям биоэквивалентности и способна соответствовать характеристикам эффективности, критические фармакокинетические параметры (C_{Max} и AUC) должны лежать в интервале 80-125% от параметров эталонного продукта. Когда величина T_{Max} является критической, что является случаем для быстродействующих форм с немедленным высвобождением, эти величины не должны

проявлять статистически значимого различия.

PK параметры (среднее +/- стандартное отклонение)	SMO.IR Доза оксибата натрия 1,75 г	SMO.SR Доза оксибата натрия 1,75 г
CMax (мкг/мл)	54,5 +/- 15,7	31,3 +/- 20,7
TMax (час)	0,50	1,25
AUC t (мкг/мл*час)	70 +/- 46	52 +/- 39
T ½ (час)	0,56 +/- 0,26	0,56 +/- 0,26
MRT	1,20 +/- 0,47	1,78 +/- 0,45

T^{1/2}: полупериод элиминации, представляющий время элиминации 50% абсорбированных молекул.

Для того чтобы оценить воздействие на пациентов двух композиций одного и того же активного вещества, предпочтительно сравнивать MRT (среднее время пребывания), которое представляет собой среднее время пребывания в организме одной молекулы оксибата натрия, и которое в этом случае принимается в расчет кинетику абсорбции.

Несмотря на логически эквивалентные величины элиминации T^{1/2}, MRT формы SR существенно возрастает и объясняется более низкой абсорбцией.

Наиболее важным параметром в настоящем изобретении (разработка твердой формы с немедленным высвобождением) является TMax. TMax формы с немедленным высвобождением (30 мин) когерентно со средними временами опорожнения желудка и допускает получение оптимальных величин AUC и CMax (без потери продукта) и, следовательно, регулируемое воздействие на пациента. Форма, которая не имеет немедленного высвобождения (SMO.SR), может вызывать снижение воздействия (значимо уменьшенных AUC и CMax) и утрату эффективности.

Заявитель нашел следующие далее величины AUC и CMax, которые зависят от используемой дозы, для доз 0,37, 0,75, 1,25 и 1,75 г.

	0.37 г		0.75 г		1.25 г		1.75 г	
	Среднее	Станд. откл.	Среднее	Станд. откл.	Среднее	Станд. откл.	Среднее	Станд. откл.
CMax (мкг/мл)	11,5	3,3	23	6,7	39	11,2	54,5	15,7
AUCt (мкг/мл*час)	14,8	9,7	30	19,7	50	32,9	70	46

Для того чтобы удовлетворять характеристикам по изобретению, фармацевтическая форма должна в идеале иметь TMax примерно 30 мин и во всех случаях не превышать 40 мин (двойной максимум полупериода опорожнения желудка при голодании, т.е. 20 мин).

Фиг. 2 иллюстрирует сравнение *in vitro* - *in vivo* формы с немедленным высвобождением оксибата натрия и формы не с немедленным высвобождением оксибата натрия; из чертежа следует, что кинетика высвобождения *in vitro* и кинетика абсорбции *in vivo* показывают одинаковый наклон. Поэтому модель растворения *in vitro* предсказывает PK поведение композиций.

В рамках данного контекста фармацевтические формы должны в идеале проявлять высвобождение активного ингредиента *in vitro* свыше 90% за 15 мин и в любом случае более 85% для того, чтобы соответствовать определениям форм с немедленным высвобождением в действии (руководство FDA по разработке форм с немедленным высвобождением).

Анализ данных испытания на вышеуказанной фазе Пв/Пш показывает статистически весьма значимое взаимодействие (p=0,0012) между эффективностью лечения, ежедневным уровнем потребления алкоголя и стандартной дозой оксибата натрия, принимаемого три раза в день.

Для двух анализируемых категорий пациентов (ср. категории, описанные выше) линейная и квадратическая модели показывают статистически значимые соотношения между уровнем эффективности и дозой оксибата натрия, получаемой пациентами.

Пациенты с тяжелой или очень тяжелой алкогольной зависимостью.

Для пациентов с тяжелой или очень тяжелой алкогольной зависимостью без заболевания печени такие статистические модели показывают, что эффективность оксибата натрия при поддержании абстиненции возрастает поступательно, когда возрастают стандартные дозы, вводимые три раза в день, причем статистически значимый результат достигают с дозой 1,75 г (p<0,05). Это иллюстрирует фиг. 3. Полиномиальные регрессионные модели также показывают, что оптимум у пациентов с тяжелой или очень тяжелой алкогольной зависимостью без заболевания печени достигается с дозой примерно 1,5 г. С дозами выше доз 1,75 г или ниже 1,25 г эффективность заметно снижается.

Следовательно, дозы оксибата натрия между 1,25 и 1,75 г три раза в сутки имеют наивысшие результаты по эффективности. Дозу 1,50 г три раза в сутки можно считать оптимальной дозой.

Важно отметить, что дозы ниже 1,25 г или выше 1,75 г показывают результаты по эффективности до 80% ниже, чем оптимальная доза.

Пациенты со слабой или умеренной алкогольной зависимостью.

Для пациентов со слабой или умеренной алкогольной зависимостью без заболевания печени статистические модели показывают, что оптимальная эффективность достигается с дозой 0,75 г три раза в сутки, с последующим снижением эффективности с дозами оксибата натрия выше 1,25 г три раза в сутки.

Следовательно, для пациентов со слабой или умеренной алкогольной зависимостью без заболевания печени стандартные дозы оксибата натрия между 0,75 и 1,25 г три раза в сутки имеют наивысшие результаты по эффективности, и стандартная доза 0,75 г три раза в сутки представляет собой оптимальную дозу.

Дозы выше 1,25 г показывают падение эффективности вероятно до примерно 20% эффективности оптимальной дозы.

Зависимость реакции от дозы.

Как упоминалось ранее, стандартная доза по изобретению определяется как функция степени алкоголизма.

Фиг. 4 иллюстрирует зависимость от дозы, идентифицированную как функцию потребления алкоголя до отлучивания пациентов без заболевания печени.

Для пациентов со слабой или умеренной алкогольной зависимостью без заболевания печени доза 0,75 г три раза в сутки оказывается оптимальной дозой.

Для пациентов с тяжелой или очень тяжелой алкогольной зависимостью без заболевания печени доза 1,50 г три раза в сутки оказывается оптимальной дозой.

Как указывалось ранее, дозы следует делить пополам для пациентов, страдающих от заболевания печени. Следовательно, для таких пациентов интервалы дозы для пациентов со слабой или умеренной алкогольной зависимостью лежат между 0,37 и 0,62 г три раза в сутки и между дозами 0,62 и 0,87 г три раза в сутки для пациентов, которые имеют тяжелую или очень тяжелую алкогольную зависимость. Оптимальные дозы в указанных интервалах, т.е. 0,37 г для пациентов со слабой или умеренной алкогольной зависимостью и 0,75 г для пациентов с тяжелой или очень тяжелой алкогольной зависимостью иллюстрируются на фиг. 5.

Как упоминалось ранее, заявитель идет против уровня техники, в котором систематически рекомендуется дозировка, принимающая в расчет массу пациента.

Кроме того, показано, что неточная дозировка по сравнению с оптимальной дозировкой, определенной заявителем, может привести в значимой потере эффективности с возрастанием побочного действия, связанного с оксибатом натрия.

Также заявитель показывает на чертежах ниже, что такие ситуации с доставкой неоптимальной дозировки могут быть частыми у пациентов без заболевания печени (фиг. 6 и 7) или с заболеванием печени (фиг. 8 и 9).

Пациенты без заболевания печени.

Фиг. 6 представляет различие (%) между дозировкой, основанной на уровне техники (50 мг/кг/сутки), и дозировкой, раскрытой заявителем, для пациентов без заболевания печени. Этот чертеж показывает, что для пациента со слабой или умеренной алкогольной зависимостью без заболевания печени, весящего 75 кг, нижний предел дозировки, такой, как определяет уровень техники (50 мг/кг/сутки), может привести к передозировке порядка 40% относительно оптимальной дозировки, раскрытой и определенной заявителем. Напротив, для пациентов с тяжелой или очень тяжелой алкогольной зависимостью без заболевания печени дозировка, которую уровень техники определяет как функцию массы пациента в 50 мг/кг/сутки, будет количеством недозировки, возможно достигающей -125% относительно оптимальной дозировки, определенной заявителем.

Фиг. 7 показывает различия (выраженные в %) между верхним пределом дозировки по известному уровню техники (100 мг/кг/сутки) и дозировкой, раскрытой заявителем. Этот чертеж показывает, что для пациента со слабой или умеренной алкогольной зависимостью без заболевания печени верхний предел дозировки, определенный по уровню техники (100 мг/кг/сутки), может привести к передозировке порядка 44-80% относительно оптимальной дозировки, раскрытой и определенной заявителем. Напротив, для пациентов с тяжелой или очень тяжелой алкогольной зависимостью без заболевания печени дозировка, которую уровень техники определяет в 100 мг/кг/сутки, будет количеством передозировки между 10% и 55% для пациентов, весящих более 50 кг, относительно оптимальной дозировки, определенной заявителем.

Пациенты с заболеванием печени.

Фиг. 8 показывает различие (%) между дозировкой, основанной на уровне техники (50 мг/кг/сутки), и дозировкой, раскрытой заявителем, для пациентов с заболеванием печени. Этот чертеж показывает, что для пациента со слабой или умеренной алкогольной зависимостью, страдающего от заболевания печени, нижний предел дозировки, определенный уровнем техники (50 мг/кг/сутки), может привести к передозировке порядка 45-80% относительно оптимальной дозировки, раскрытой и определенной заявителем. Напротив, для пациентов с тяжелой или очень тяжелой алкогольной зависимостью и страдающих от заболевания печени дозировка, которую уровень техники определяет в 50 мг/кг/сутки, будет количеством передозировки между 10 и 55% для пациентов, весящих более 50 кг, относительно оптимальной дози-

ровки, определенной заявителем.

Фиг. 9 показывает различия (выраженные в %) между верхним пределом дозировки по известному уровню техники (100 мг/кг/сутки) и дозировкой, раскрытой заявителем, для пациента с заболеванием печени. Этот чертеж показывает, что для пациентов со слабой или умеренной алкогольной зависимостью, страдающих от заболевания печени, верхний предел дозировки, определенный по уровню техники (100 мг/кг/сутки), может привести к передозировке порядка 72-89% относительно оптимальной дозировки, раскрытой и определенной заявителем. Для пациентов с тяжелой или очень тяжелой алкогольной зависимостью, страдающих от заболевания печени, дозировка, которую уровень техники определяет в 100 мг/кг/сутки, будет количеством передозировки между 44 и 78% относительно оптимальной дозировки, определенной заявителем.

Из вышеизложенного следует, что стандартные дозы по изобретению меняются от 0,37 до 1,75 г по три дозы ежедневно, и более узкие интервалы и оптимальные дозы определяют, принимая в расчет как степень алкоголизма у пациента (слабая или умеренная с одной стороны или тяжелая или очень тяжелая с другой стороны), так и факт, что этот пациент страдает или не страдает от заболевания печени.

В итоге заявитель определил, что для пациентов со слабой или умеренной алкогольной зависимостью и не страдающих от заболевания печени, стандартная доза 0,75-1,25 г три раза в сутки дает превосходные результаты. Ниже 0,75 г результаты оказываются недостаточно убедительными. Кроме того, дозы свыше 1,25 г три раза в сутки показывают существенно меньшую эффективность у пациентов со слабой или умеренной алкогольной зависимостью. Наилучшие результаты получают со стандартной дозой 0,75 г, принимаемой три раза в сутки.

Для пациентов со слабой или умеренной алкогольной зависимостью и страдающих от заболевания печени, стандартные дозы в интервале 0,37-0,62 г, принимаемы три раза в сутки, дают удовлетворительные результаты, при условии, что доза 0,37 г три раза в сутки оказывается оптимальной дозой.

Что касается пациентов с тяжелой или очень тяжелой алкогольной зависимостью и не страдающих от заболевания печени, заявитель сумел показать, что стандартная доза 1,25-1,75 г, принимаемая три раза в сутки, дает наилучшие результаты; доза ниже 1,25 г недостаточна для пациентов, у которых тяжелая или очень тяжелая алкогольная зависимость, и это даже более показательно, чем только что упоминалось для пациентов со слабой или умеренной алкогольной зависимостью. Выше 1,75 г эффективность существенно снижается, и побочные действия становятся более многочисленными и частыми, в частности седативное действие с тошнотой и заметной усталостью пациента; заявитель сумел показать, что оптимальная доза для пациентов с тяжелой или очень тяжелой алкогольной зависимостью без заболевания печени составляет 1,50 г, принимаемая три раза в сутки.

Для пациентов с таким уровнем потребления алкоголя и страдающих от заболевания печени рекомендованные дозы колеблются от 0,62 до 0,87 г, принимаемые три раза в сутки, причем оптимальная доза составляет 0,75 г три раза в сутки.

Наконец, что очень необычно, пациенту, к которому применяют обычный метод (дозировка, определенная как функция массы), можно доставить подходящую дозу, такую как рекомендованная заявителем.

В связи с этим заявитель сумел показать, что обычный метод может давать большие передозировки или недозировки, вероятно достигающие более 10 крат от оптимальной дозы, определенной заявителем.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение пероральной фармацевтической формы с немедленным высвобождением, содержащей стандартную дозу гидроксимапной кислоты (ГНВ) или одной из ее терапевтически приемлемых солей, где фармацевтическая форма характеризуется тем, что стандартная доза ГНВ или одной из ее терапевтически приемлемых солей составляет от 0,37 до 1,75 г и высвобождение активного ингредиента *in vitro* превышает 85% за 15 мин в среде при pH 1 (0.1 N HCl), для поддержания отказа от алкоголя у пациентов, страдающих от алкоголизма.

2. Применение по п.1, отличающееся тем, что фармацевтически приемлемая соль является оксибатом натрия.

3. Применение по п.1, отличающееся тем, что *in vitro* высвобождение активного ингредиента *in vitro* превышает 90% за 15 мин.

4. Применение по п.1, отличающееся тем, что стандартная доза составляет от 0,62 до 0,87 г.

5. Применение по п.1, отличающееся тем, что стандартная доза составляет от 0,75 до 1,25 г.

6. Применение по п.4 или 5, отличающееся тем, что стандартная доза составляет 0,75 г.

7. Применение по п.1, отличающееся тем, что стандартная доза составляет от 0,37 до 0,62 г.

8. Применение по п.7, отличающееся тем, что стандартная доза составляет 0,37 г.

9. Применение по п.1, отличающееся тем, что стандартная доза составляет от 1,25 до 1,75 г.

10. Применение по п.9, отличающееся тем, что стандартная доза составляет 1,50 г.

11. Применение по любому из пп.1-10, отличающееся тем, что пероральная фармацевтическая фор-

ма является твердой, полутвердой, полужидкой или жидкой, причем эти различные формы имеют одинаковый фармакокинетический профиль.

12. Применение по п.11, отличающееся тем, что указанная пероральная фармацевтическая форма имеет T_{Max} меньше 40 мин и предпочтительно меньше 30 мин.

13. Применение по п.11 или 12, отличающееся тем, что указанная пероральная фармацевтическая форма состоит из гранул.

14. Применение по п.13, отличающееся тем, что указанные гранулы имеют следующий состав (приведенный относительно массы гранул): активный ингредиент: 50-60%; шипучий агент: 5-15%; разбавитель: 2-18%; связующее вещество: 3-10%; субстрат (твердая сердцевина гранулы): 15-25%; вещество покрытия и, необязательно, корригент/подслащивающий агент/лубрикант: 3-6%.

15. Применение по п.14, отличающееся тем, что указанные гранулы имеют следующий состав (приведенный относительно массы гранул): оксидат натрия (активный ингредиент): 56,02%; бикарбонат натрия (шипучий агент): 8,40%; алюмосиликат магния (разбавитель): 5,04%; повидон (связующее вещество): 5,60%; сахарные шарики (субстрат): 19,66% (в соотношении 62,5-91,5% сахарозы на 8,5-37,5% крахмала); вещество покрытия: 0,95% гипромеллозы, 0,10% стеариновой кислоты, 0,05% корригента, 0,83% сукралозы (подслащивающий агент) и 3,34% талька.

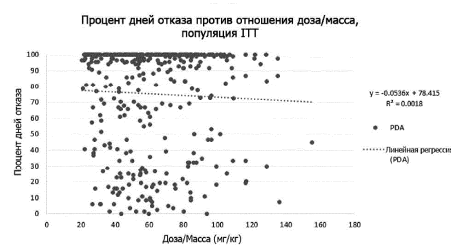
16. Применение по любому из пп.1-15, отличающееся тем, что для получения у пациента отказа от алкоголя принимают ежедневно три стандартные дозы.

17. Применение по п.16, отличающееся тем, что указанные стандартные дозы являются для пациента дозами по п.5 и предпочтительно по п.6, когда указанный пациент имеет слабую или умеренную алкогольную зависимость без заболевания печени.

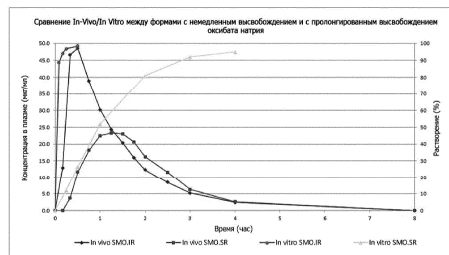
18. Применение по п.17, отличающееся тем, что указанные стандартные дозы являются для пациента дозами по п.7 и предпочтительно по п.8, когда указанный пациент имеет слабую или умеренную алкогольную зависимость с заболеванием печени.

19. Применение по п.17, отличающееся тем, что указанные стандартные дозы являются для пациента дозами по п.9 и предпочтительно по п.10, когда указанный пациент имеет тяжелую или очень тяжелую алкогольную зависимость без заболевания печени.

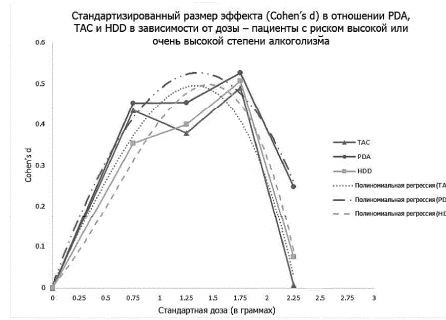
20. Применение по п.16, отличающееся тем, что указанные стандартные дозы являются для пациента дозами по п.4 и предпочтительно по п.6, когда указанный пациент имеет тяжелую или очень тяжелую алкогольную зависимость с заболеванием печени.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

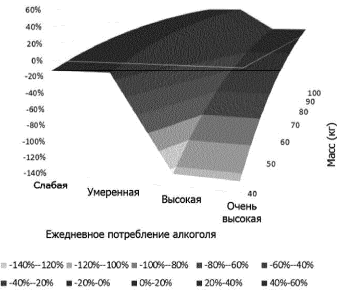


Фиг. 4



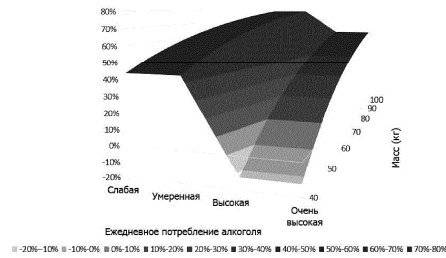
Фиг. 5

Различие между дозировкой 50 мг/кг и дозировкой на основе потребления алкоголя (в % от дозировки 50 мг/кг) – пациенты без повреждений печени



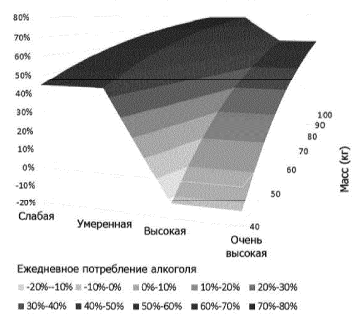
Фиг. 6

Различие между дозировкой 100 мг/кг и дозировкой на основе потребления алкоголя (в % от дозировки 100 мг/кг) – пациенты без повреждения печени



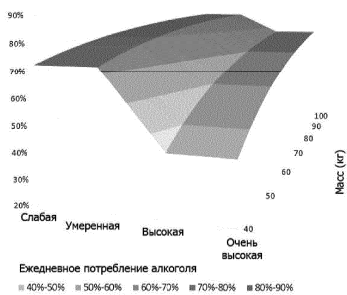
Фиг. 7

Различие между дозой 50 мг/кг и дозой на основе потребления алкоголя
(в % от дозы 50 мг/кг) – пациенты с повреждением печени



Фиг. 8

Различие между дозой 100 мг/кг и дозой на основе потребления алкоголя
(в % от дозы 100 мг/кг) – пациенты с повреждением печени



Фиг. 9

