



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111364** (13) **C2**  
(51) МПК

**A61K 31/18** (2006.01) **A61K 31/517** (2006.01)  
**A61K 31/4045** (2006.01) **A61P 25/30** (2006.01)  
**A61K 31/451** (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2014 00601**  
(22) Дата подання заявки: **25.06.2012**  
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.04.2016**  
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **1155631**  
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **24.06.2011**  
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву: **FR**  
(41) Публікація відомостей про заяву: **10.04.2014, Бюл.№ 7**  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.04.2016, Бюл.№ 8**  
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/FR2012/051443, 25.06.2012**  
(72) Винахідник(и):  
**Бернар Філіп (FR),  
Троверо Фабріс (FR)**  
(73) Власник(и):  
**ГРІНФАРМА,  
3, allée du Titane, La Source, F-45100  
Orleans, France (FR),  
КЕ ОБС,  
13, avenue Buffon, F-45100 Orleans, France  
(FR)**  
(74) Представник:  
**Тузюк Галина Олександрівна, реєстр.  
№394**

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
AUCLAIR A ET AL: "5-HT<sub>2A</sub> and alpha<sub>1b</sub>-adrenergic receptors entirely mediate dopamine release, locomotor response and behavioural sensitization to opiates and psychostimulants", EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE, OXFORD UNIVERSITY PRESS, GB, vol. 20, 1 janvier 2004 (2004-01-01), pages 3073-3084  
JIMENEZ-RIVERA CARLOS A ET AL: "Alpha-noradrenergic receptors modulate the development and expression of cocaine sensitization", ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES BLACKWELL PUBLISHING, 9600 GARSINGTON RD, OXFORD OX4 2DQ, OXEN, UK SERIES : ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES (ISSN 0077-8923(PRINT)), 2006, pages 390-402, XP002665991  
ZHANG X Y ET AL: "Prazosin, an alpha-1 Adrenergic Antagonist, Reduces Cocaine-Induced Reinstatement of Drug-Seeking", BIOLOGICAL PSYCHIATRY, ELSEVIER SCIENCE, NEW YORK, NY, US, vol. 57, no. 10, 15 mai 2005 (2005-05-15), pages 1202-1204  
GREENWELL T N ET AL: "The alpha<sub>1</sub> adrenergic receptor antagonist prazosin reduces heroin self-administration in rats with extended access to heroin administration", PHARMACOLOGY BIOCHEMISTRY AND BEHAVIOR, ELSEVIER, US, vol. 91, no. 3, 1 janvier 2009 (2009-01-01), pages 295-302  
ANNE-SOPHIE VILLEGIER ET AL: "Involvement of alpha<sub>1</sub>-adrenergic receptors in tranlylcypromine enhancement of nicotine self-administration in rat", PSYCHOPHARMACOLOGY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 193, no. 4, 8 mai 2007 (2007-05-08), pages 457-465  
WO 2006/017861 A2, 16.02.2006  
SIMPSON T L ET AL: "A PILOT TRIAL OF THE ALPHA-1 ADRENERGIC ANTAGONIST, PRAZOSIN, FOR ALCOHOL DEPENDENCE", ALCOHOLISM: CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH, WILLIAMS AND WILKINGS, BALTIMORE, MD, US, vol. 33, no. 2, 1 fevrier 2009 (2009-02-01), pages 255-263

UA 111364 C2

## (54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ФІЗИЧНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ В ЛЮДИНИ

(57) Реферат:

Винахід стосується фармацевтичної композиції для лікування фізичної залежності людей, що складається з двох активних інгредієнтів:

- сполуки, що має антагоністичну активність щодо 5-HT<sub>2</sub> рецепторів серотоніну, яка вибрана з ципрогептадину і
- сполуки, що має антагоністичну активність щодо альфа-1-норадренергічних рецепторів, вибрана з групи, що складається з празозину, альфузозину, теразозину, тамсулозину, силодозину і доксазозину. Винахід також стосується фармацевтичного продукту.

Даний винахід стосується фармацевтичної композиції для лікування залежності в людини.

З 1975 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає "залежність" як "психічний, а іноді і фізичний стан в результаті взаємодії живого організму з певним препаратом, що характеризується поведінковими та іншими реакціями, які потребують безперервного приймання препарату або з певною періодичністю для отримання його впливу на психіку, а іноді для уникнення дискомфорту, що виникає за його відсутності (відміни)".

На практиці стан залежності спричинюється не тільки так званими речовинами, що викликають "звикання", але й може бути результатом поведінкових явищ, що пов'язані безпосередньо з людьми. Таким чином, залежність може бути або фізична і/або психічна.

Фізична залежність, як правило, визначається як стан, при якому організм звикає до наявності певного продукту як свого власного, що спричинює в деяких випадках серйозні фізичні розлади у разі відміни прийому (не присутніх продуктів в організмі), безліч з цих розладів входять до абстинентного синдрому. Фізична залежність виникає в результаті механізмів адаптації організму до тривалого використання і може супроводжуватися залежністю (так звана "толерантність"), коли виникає необхідність збільшення дози, щоб отримувати необхідний вплив. До фізичних відносять залежності від психостимуляторів, опіатів, бензодіазепінів та тютюну.

Психічна залежність поділяється на дві категорії:

- "психологічна" залежність, що характеризується обов'язковим і наполегливим бажанням до споживання (тягою), що іноді призводить до психосоматичних проявів (істинні фізичні болі без фізіологічних на те причин).

У психологічній залежності набагато більше спільного з особистісними характеристиками (емоційний стан, спосіб життя), ніж з дійсними продуктами. Прикладами досить поширених психологічних залежностей є залежність від роботи, фізичної або інтелектуальної діяльності, яка іноді може спричиняти перенапруження. Це все зазвичай характеризується терміном "трудоголік";

- "Поведінкова" залежність, яка відповідає стимуляції, що генерується звичками або навколишнім середовищем та слугує фактором для рецидиву. Наприклад, залежності від ігор.

Фармакологічне лікування явища залежності є однією з основних проблем громадської охорони здоров'я, так як за багато років було розроблено всього кілька способів лікування.

Протягом дуже довгого часу, лікування залежностей від різних речовин, що викликають залежність в основному проводилося за допомогою вилучення та припинення споживання. Ця терапевтична стратегія зосереджувалась на зменшенні фізичних симптомів, які переводять у стан виведення до їх зупинення. Ці симптоми, які вказують на фізичну залежність залежать від спожитих продуктів: вони можуть переходити в тремтіння, нудоту, судом, безсоння і пітливість. Зняття може також викликати поведінкові розлади (тривогу, дратівливість, страх, занепокоєння...).

У контексті фізичних залежностей, фармакопея має спрямовуватись на продукти заміщення в чому і полягає основна терапевтична мета в скороченні симптомів, що спричинені виведенням.

Таким чином, для боротьби з залежністю від героїну, використовують такі речовини, як клонідин, метадон, левометадил ацетату і бупренорфін.

У випадку тютюнової залежності, часто використовують анти-депресори такі як варініклін (Чемпікс®).

У випадку алкогольної залежності, використовується налтрексон, опіатний антагоніст і акампрокат, ліганд рецептора NMDA.

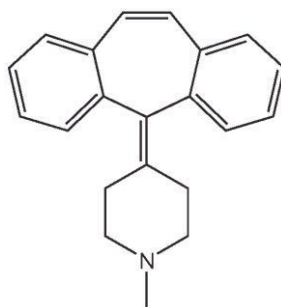
Тим не менше, використання цих речовин часто супроводжується значними побічними ефектами, такими як нудота, порушення сну або навіть нічними страхами, головними болями і т. д. Крім того, деякі з цих речовин теж призводять до виникнення нових випадків залежності. Деякі речовини, такі як налтрексон і налмефен мають також депресивний вплив.

З іншого боку, є дуже мало або навіть практично немає речовин, що можуть протидіяти станам психічної залежності. Тому як такі стани психічної залежності є складними і дуже часто стають причиною рецидивів.

Наприклад, жоден лікарський засіб не показав достатньої ефективності проти кокаїнової залежності, яка на додаток до фізичної залежності, також призводить до сильної психічної залежності.

Отже, до сьогодні існує необхідність розроблення нового способу лікування для боротьби з фізичними або психічними станами залежності.

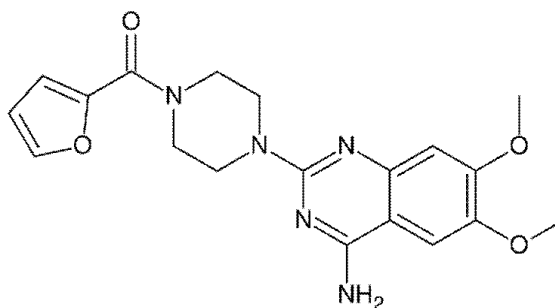
Ципрогептадин характеризується 4 - (5Н - дибензо [а, д] циклогептен - 5 - іліден) - 1 - метилпіперидин гідрохлорид формули:



Цей активний інгредієнт може мати антагоністичну активність проти 5-HT<sub>2</sub> рецепторів серотоніну і, як правило, використовується як антигістамін/антихолінергічний та антисеротонін. Даний інгредієнт доступний під торговою маркою Періактин®, що рекомендується для симптоматичного лікування різних алергічних реакцій.

5

Празозин характеризується 2 - [4 - (2- фуроіл) піперазин - 1 -іл] -6,7 - діметоксіхіназолін - 4 - амін формули:

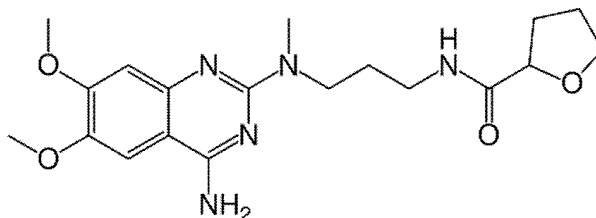


Цей активний інгредієнт відомий своєю антагоністичною активністю щодо альфа- 1 - рецепторів норадренергической і зазвичай використовується як гіпотензивний агент. Доступний під торговою маркою Мініпресс®, що рекомендується для лікування артеріальної гіпертензії та застійної недостатності лівого шлуночка, але і в симптоматичне лікування феномен Рейно (примітивні або вторинні) і деякі функціональні прояви, пов'язані з доброякісною гіпертрофією передміхурової залози.

10

15

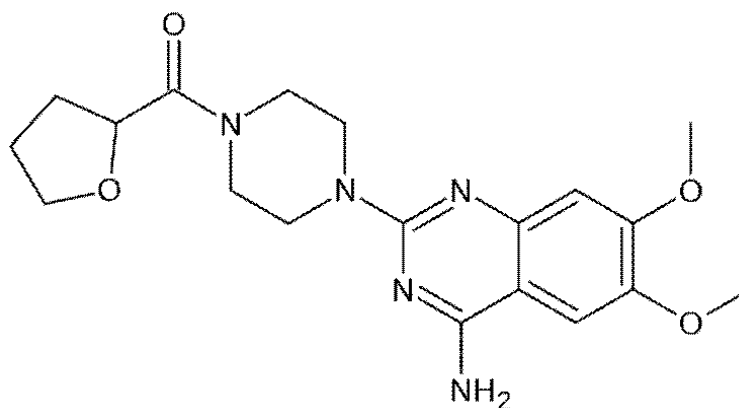
Альфузозин характеризується N- [3-[(4-аміно- 6,7- диметокси - хіназолін -2-іл) - метил- аміно] пропіл] тетрагідрофуран - 2 – карбоксамід формули:



Це активний інгредієнт відомий своєю антагоністичною активністю щодо альфа- 1 - норадренергічних рецепторів. Доступний під торговою маркою Оріон®, рекомендується для лікування функціональних симптомів доброякісної гіпертрофії передміхурової залози.

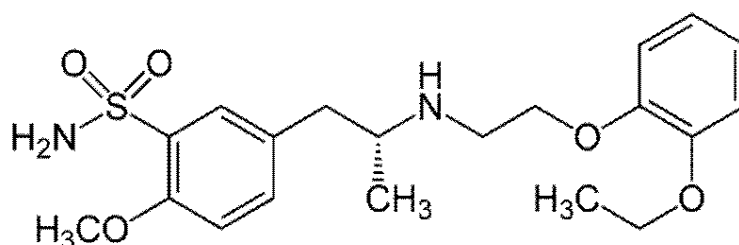
20

Теразосин характеризується 6, 7 - диметокси - 2 - [4 - (тетрагідрофуран - 2 - ілкарбоніл) піперазин -1 -іл] хіназолін - 4 - амін формули:



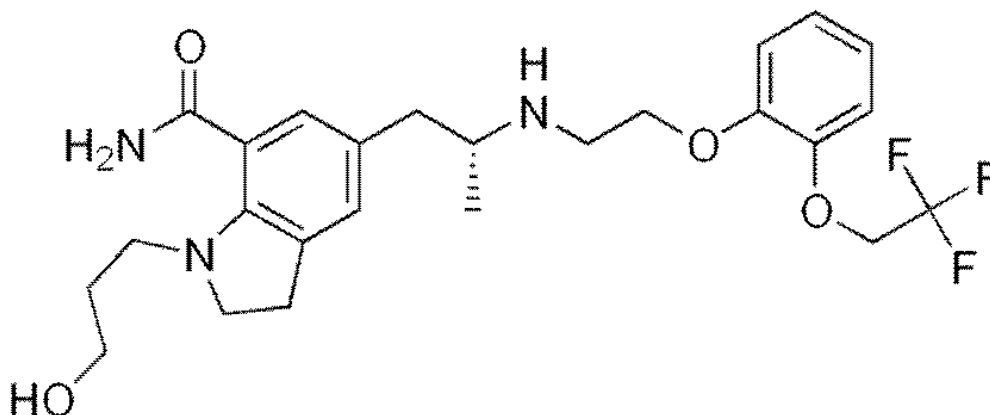
5 Це активний інгредієнт відомий своєю антагоністичної активності щодо альфа 1 - норадренергічних рецепторів. Доступний під торговими марками Хітрин® або Дисальфа®, що рекомендуються для лікування функціональних симптомів доброякісної гіпертрофії передміхурової залози.

Тамсулозин характеризується (R) -5 - (2 - (2- (2-15 етоксифенокси) етиламіно) пропіл)- 2 - метоксibenзолсульфонамідом формули:



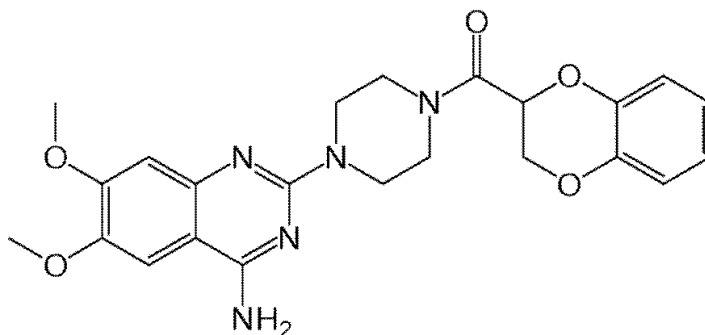
10 Цей активний інгредієнт відомий своєю антагоністичної активності проти альфа 1 - норадренергічних рецепторів. Доступний під торговими марками Джосір® або Емікс®, що рекомендуються для лікування функціональних симптомів доброякісної гіпертрофії передміхурової залози.

Силодозин характеризується 1 - (3- гідроксипропіл)-5-[(2R)- ({ 2 - [2 - [2 - (2,2,2 - трифторетоксі) феноксі]етил} аміно) пропіл] індолін - 7-5 карбоксамід формули:



15 Цей активний інгредієнт відомий своєю антагоністичною активністю щодо альфа-1-норадренергічних рецепторів; зокрема альфа1а підтипів; які можуть запобігати потенційним проблемам ортостатичної гіпотензії. Даний інгредієнт доступний під товаровими марками Урорек® або Силодікс®, що рекомендуються для лікування функціональних симптомів доброякісної гіпертрофії передміхурової залози.

20 Доксазосину характеризується (RS) -2 - {4-[(2,3 - дигідро- 1,4- бензо-2 -іл) карбоніл] піперазин - 1 -іл } -6,7 - діметоксихіназолін - 4 - амін 15 формули:



Цей активний інгредієнт відомий своєю антагоністичною активністю щодо альфа-1-норадренергічних рецепторів. Даний інгредієнт доступний під торговою маркою Доксазозин ТЕВА ЛП®, що рекомендується для лікування доброякісної гіпертрофії передміхурової залози і гіпертонії.

Заявка на патент WO2006/018538 описує застосування асоціацій активних інгредієнтів, які мають синхронну антагоністичну активність щодо альфа-1-норадренергічних рецепторів, NMDA глутаматергічного і 5-HT<sub>2</sub> серотоніну для лікування патологій центральної нервової системи, таких як залежності від препаратів, психози, тютюнова залежність, розлади пов'язані із споживанням алкоголю, шизофренія, гострий і хронічний психічний станів, слабоумство, розлади настрою, розлади уваги, порушення сну, розлади імпульсивності, гіперактивність, гострі та хронічні психічні стани, стани залежності від наркотичних речовин, таких як психостимуляторів, опіатів, бензодіазепінів або тютюну, а також залежність від ігор.

Композиція, що містить іфенпроділ і ципрогептадин є переважною, і показала активність при лікуванні залежності від амфетаміну.

Композиція, що описані і протестовані в даному винаході повинні містити одночасну антагоністичну активність щодо трьох рецепторів: альфа-1-рецепторів, норадренергічних NMDA глутаматергічних рецепторів, і 5-HT<sub>2</sub> рецепторів серотоніну.

Проте одночасна антагоністична активність щодо цих трьох рецепторів збільшує ризик появи основних побічних ефектів, особливо під час тривалого лікування.

У статті під назвою "5 – HT<sub>2A</sub> і α1b – адренергічні рецептори є повністю посередниками вивільнення допаміну, руховою реакцію і поведінковою сенсibilізацією до опіатів і психостимуляторів", Європейського журналу Нейросайнс, част. 20, ст.-ст.3073-3084, 2004, автори Ауклар та ін. наводять звіти тестів проведених на мишах з метою вивчення впливу на морфінову залежність, кокаїнову залежність або D-амфетамінову залежність з'єднань, що включають празозин та експериментальну сполуку SR46349B.

Однак, ця стаття не передбачає використання інших сполук наркотиків. Крім того авторами, не висвітлюється, ні синергія, ні демонстрація між цими активними інгредієнтами, зокрема, у мишей з підвищеною чутливістю до опіатів від першого введення сполук празозину/SR46349B.

Нарешті, експериментальні результати, представлені в цій статті підкреслюють зменшення ефекту, що спостерігався протягом довгого часу.

Таким чином, існує необхідність визначити нові фармацевтичні композиції із стійкою терапевтичною активністю і щонайменше, еквівалентом вже відомих композицій, але також, що дозволить знизити ризики серйозних побічних ефектів.

Цілковим несподівано було виявлено, що деякі сполуки, які мають антагоністичну активність щодо альфа 1 - норадренергічних рецепторів можуть використовуватись в комбінації із сполукою, що має антагоністичну активність проти 5-HT<sub>2</sub> рецепторів серотоніну при лікуванні стану залежності щонайменше з такою ж ефективністю або навіть кращою, ніж композиції, що відомі із рівня техніки.

З іншого боку, синергія активності спостерігалася також під час комбінованого використання певних сполук, що мають антагоністичну активність щодо альфа-1-рецепторів норадренергічних сполук, які мають антагоністичну активність щодо 5-HT<sub>2</sub> серотоніну рецепторів для лікування залежності в порівнянні з активністю кожної з сполук, що використовуються поодиночі. Нарешті, ефект, що спостерігається є стабільним в часі.

Таким чином, даний винахід стосується фармацевтичної композиції для лікування залежності людей, що містить два активних інгредієнти:

- сполука, що має антагоністичну активність щодо 5-HT<sub>2</sub> рецепторів серотоніну, обраних у вигляді ципрогептадину; і

- сполука, що має антагоністичну активність щодо альфа-1-рецепторів норадренергічних, що вибрані з празозину, альфузозину, теразозину, тамсулозину, сілодозину і доксазозину.

Фармацевтична композиція згідно винаходу зменшує ризики, пов'язані з виникненням серйозних побічних ефектів, що мають одночасну антагоністичну активність щодо альфа- 1 - норадренергічних і 5-HT<sub>2</sub> рецепторів серотоніну, при збереженні ефективності, щонайменше до тих фармацевтичних композицій, що відомі своєю одночасною антагоністичною активністю щодо альфа 1 - норадренергічних, 5-HT<sub>2</sub> серотонінових і NMDA глутаматергічних рецепторів. Крім того, композиція згідно винаходу підкреслює несподівану синергію між активними інгредієнтами. Нарешті, ефект, який спостерігається є стабільним з плином часу.

У рамках даного винаходу:

- під терміном "залежність" мається на увазі будь-яка фізична і/або психічна залежність;

- під терміном "фізична залежність" мається на увазі будь-який стан, при якому організм звикає до присутності продукту і розлади спричиняються у разі відсутності (не наявності продукту в організмі). Наприклад, фізична залежність від психостимуляторів, таких як кокаїн або амфетамін, залежність від опіатів, залежність від бензодіазепінів, залежність від алкоголю або залежність від тютюну;

- під терміном "психічна залежність" мається на увазі будь-яка психологічна або поведінкова залежність;

- під терміном "психологічна залежність" мається на увазі будь-яке обов'язкове і наполегливе бажання споживати речовину (потяг), які іноді можуть призводити до психосоматичних проявів (істинних фізичних болів без фізіологічних на те причин).

- під терміном "поведінкова" залежність мається на увазі будь-яка залежність, що відповідає стимуляціям, які генеруються за допомогою звичок або через вплив навколишнього середовища. Прикладом поведінкової залежності є залежність від ігор;

- під терміном "щоденне введення" мається на увазі введення раз на день або кожні 24 години, і

- під терміном "безперервний режим" мається на увазі безперервне терапевтичне лікування пацієнта в тому числі за рахунок послідовного введення одного або декількох терапевтичних композицій (де необхідно проводиться мульти-терапія згідно винаходу), однакова або різна, кожна із власним терапевтичним режимом (числом щоденних введень та кількістю днів прийому протягом заданого періоду, наприклад тижня) і таким чином, в необмеженому вигляді і непослідовно одна від одної в часі, тобто, без перерви в лікуванні;

- під терміном "фармацевтично прийнятна сіль" мається на увазі активний інгредієнт будь-якої додаткової солі активного інгредієнта з мінеральною або органічною кислотою під дією такої кислоти в органічному або водному розчиннику, такому як спирт, кетон, простий ефір або хлорований розчинник, і який є прийнятним з фармацевтичної точки зору;

- під терміном "фармацевтично прийнятний похідний" мається на увазі активний інгредієнт будь-які "проліки" або "метаболіт" активного інгредієнта, а також їх фармацевтично прийнятна сіль;

- під терміном "проліки" мається на увазі активний інгредієнт, який є будь-якою сполукою, де біотрансформації при відведенні у організм утворюють активний інгредієнт;

- під терміном "метаболіт" мається на увазі активний інгредієнт будь-якого проміжного продукту отриманого в результаті перетворення активного інгредієнта в організмі під час процесу обміну речовин;

- Ципрогептадин характеризується (5 Н- дибензо [а, д] циклогептен - 5- іліден)-1-метилпіперидин, а також його фармацевтично прийнятною сіллю або похідною,

- Празозин характеризується 2 - [4 - (2- фуру) піперазин - 1 -іл] -6,7 - диметоксихіназолін - 4 - аміну, а також його фармацевтично прийнятною сіллю або похідною;

альфузозин характеризується N- [3 - [(4 -аміно- 6,7- диметокси - хіназолін - 2 -іл) -метил-аміно] пропіл] тетрагідрофуран - 2 -карбоксамід, а також його фармацевтично прийнятною сіллю або похідною;

- теразозин характеризується 6,7 - диметокси - 2 - [4 - (тетрагідрофуран - 2 -ілкарбоніл) піперазин -1-іл] хіназолін - 4 - амін, а також його фармацевтично прийнятною сіллю або похідною;

- тамсулозин характеризується (R) -5 - (2 - (2 - (2-5 етоксифенокси) етиламіно) пропив) - 2 - метоксibenзолсульфонамід, а також його фармацевтично прийнятною сіллю або похідною;

- силодозин характеризується 1 - (3- гідроксипропіл) -5 - [(2R) - ({2-[2-[2 - (2,2,2 - трифторетокси) феноксидетил]аміно}пропіл]індолін-7-10 карбоксаміду, а також його фармацевтично прийнятною сіллю або похідною, і-

доксазозину характеризується (RS)-2-{4 - [(2,3 - дигідро- 1,4- бензодіоксин- 2-іл) карбоніл] піперазин -1-іл} -6,7 -диметоксихіназолін -4 - аміну, а також його фармацевтично прийнятною сіллю або похідною.

Фармацевтична композиція згідно даного винаходу містить активні інгредієнти в „,кількості, для забезпечення необхідного терапевтичного ефекту, тобто, достатнього для лікування стану залежності у пацієнта.

Переважно, така щоденна кількість активних інгредієнтів використовується для приготування фармацевтичної композиції згідно винаходу:

- від 0,04 до 20 мг ципрогептадин, переважно від 0,4 до 10 мг ципрогептадину;
- від 0,025 до 20 мг празозину, переважно від 0,25 до 10 мг празозину;
- від 0,075 до 10 мг альфузозину, переважно від 0,75 до 7.5 мг альфузозину;
- від 0,01 до 5 мг теразозину, переважно від 0,1 до 2,5 мг теразозину;
- від 0,004 до 0,4 мг тамсулозину, переважно від 0,04 до 0,4 мг тамсулозину;
- від 0,05 до 30 мг силодозину, переважно від 0,5 до 30 мг силодозину;
- від 0,025 до 10 мг доксазозину, переважно від 0,25 до 10 мг доксазозину.

Більш переважно, даний винахід стосується фармацевтичної композиції, де сполука має антагоністичну активність щодо альфа- 1 - норадренергічних рецепторів, що обираються із празозину, альфузозину, теразозину і тамсулозину. Переважно даний винахід стосується фармацевтичної композиції, де сполука, що має антагоністичну активність щодо альфа-1-норадренергічних рецепторів празозину. Фармацевтична композиція згідно даного винаходу може утворюватись в будь-якій галеновій формі, яка підходить для її введення. Зокрема, для перорального введення композиції згідно цього винаходу можуть виготовлятися з покриттям або без покриттям, шипучими, розчинними, диспергованими у ротовій порожнині, шлунково-резистентними або зміненими формами таблеток; драже; капсулами, що вкриті жорсткою оболонкою (або гелеві капсули); капсули, що вкриті м'якою оболонкою, гранули, пілюлями; таблетками; пастилками. Для назального введення композиція може виготовлятися у вигляді спрею або порошку для інгаляції. Для системного введення композиція згідно даного винаходу може виготовлятися у вигляді стерильного ліофілізованого порошку для ін'єкцій. Фармацевтична композиція згідно даного винаходу може, містити, на додаток до активних інгредієнтів, будь - який ад'ювант з фармацевтично прийнятної композиції відомої фахівцю в даній галузі і необхідним для препаратів для виготовлення фармацевтичної композиції у необхідній формі.

Фармацевтична композиція згідно даного винаходу може використовуватись для лікування будь-якого типу залежностей в людей. Переважно фармацевтична композиція згідно даного винаходу містить празозин, альфузозин, теразозин або тамсулозин в якості сполуки, що має антагоністичну активність щодо альфа-1- норадренергічних рецепторів, що використовується для лікування будь-якої залежності людини, крім алкогольної залежності. Фармацевтична композиція згідно даного винаходу може вводиться від одного до максимум чотирьох разів на день.

Фармацевтична композиція згідно винаходу може вводиться в будь-який час доби, до, під час або після їжі, що не впливає на ефективність лікування.

Фармацевтична композиція згідно винаходу може вводиться пацієнту один або кілька разів на тиждень. Таким чином, даний винахід також стосується фармацевтичної композиції для введення від одного до семи днів на тиждень пацієнтові зі станом залежності.

Композиція згідно даного винаходу може вводиться згідно безперервного введення.

Інше завдання даного винаходу також стосується використання фармацевтичної композиції, для виготовлення лікарського засобу для лікування залежності в людей.

Інше завдання даного винаходу також стосується використання фармацевтичної композиції для виготовлення лікарського засобу при лікуванні залежностей людей за допомогою лікарського засобу, що вводиться від одного до чотирьох разів за день.

Інше завдання даного винаходу також стосується використання фармацевтичної композиції для виготовлення лікарського засобу при лікуванні залежностей людей за допомогою лікарського засобу, що вводиться щодня від одного до семи разів на тиждень.

Даний винахід також стосується способу лікування залежності людей шляхом введення фармацевтичної композиції.

Даний винахід також стосується способу лікування залежності людей шляхом введення від одного до чотирьох разів щодня, фармацевтичної композиції.

Даний винахід також стосується способу лікування залежності людей шляхом введення (прийому) від одного до семи днів на тиждень фармацевтичної композиції, введення проводиться у або не у відповідності з безперервним графіком.

Два активних інгредієнти, що утворюють нову фармацевтичну композицію згідно винаходу можна вводити у вигляді унітарної фармацевтичної композиції, що містить два активних інгредієнти робить можливим введення композиції пацієнтові за допомогою разової дози.



Проте, роздільне введення двох активних інгредієнтів, що входять до складу нової фармацевтичної композиції згідно винаходу також можуть розглядатись.

Таким чином, даний винахід також стосується фармацевтичного продукту, що містить:

5 - сполуку, що має антагоністичну активність щодо 5-HT<sub>2</sub> рецепторів серотоніну, обраних у якості ципрогептадину; і

- сполуки, що має антагоністичною активність щодо альфа 1 - норадренергічних рецепторів, що вибрані з групи, празозину, альфузозину, теразозину, тамсулозину, силодозину і доксазозину; як комбінований продукт (або фармацевтичний набір) для одночасного, відокремленого або розподіленого за часом введення для лікування залежності в людей.

10 Фармацевтичний продукт згідно винаходу, звичайно, вводиться відповідно до однієї з раніше визначених моделей введення. Таким чином, даний винахід також стосується фармацевтичного продукту, що містить:

- сполука, що має антагоністичну активність щодо 5-HT<sub>2</sub> рецепторів серотоніну, обраних у якості ципрогептадину; і

15 - сполука, що має антагоністичну активність щодо альфа 1 - норадренергічних рецепторів, що вибрані з празозину, альфузозину, теразозину, тамсулозину, силодозину і доксазозину;

у вигляді комбінованого препарату (або фармацевтичного набору) для одночасного, відокремленого або розподіленого за часом введення від одного до чотирьох разів на день для лікування залежностей у людей.

20 Фармацевтичний продукт згідно винаходу може вводиться відповідно до визначених моделей введення.

Таким чином, даний винахід також стосується фармацевтичного продукту, що містить:

- сполука, що має антагоністичну активність щодо 5-HT<sub>2</sub> рецепторів серотоніну, обраних у якості ципрогептадину; і

25 - сполука, що має антагоністичну активність щодо альфа- 1 - норадренергічних рецепторів, що вибрана з празозину, альфузозину, теразозину, тамсулозину, силодозину і доксазозину;

в якості комбінованого продукту (або фармацевтичного набору) для одночасного щоденного введення відокремленого або розподіленого за часом введення від одного до семи разів на тиждень для лікування залежностей у людей.

30 Даний винахід продемонстрований в необмеженому вигляді за допомогою наступних прикладів.

Приклад 1 - Залежність від D- амфетаміну

Експериментальний протокол

Миші (n=10/група) відповідно одержані для кожної групи

35 - контрольна група: 1 щоденне введення сольового розчину протягом 5 днів (контролюється),

- D - амфетамін група: 1 щоденне введення сольового розчину протягом 4 днів, потім вводять D - амфетамін (2 мг/кг) на 5 -й день,

40 - 5xD - амфетамін група: 1 щоденне введення D-амфетаміну (2 мг/кг) протягом 5 днів (5 × D - амфетаміну).

Лікування (5 × D- амфетаміну) груп унікальним продуктом (ципрогептадином, празозином, альфузозином) або комбінацією цих продуктів, починаючи на другий день, а саме з другої ін'єкції амфетаміну.

45 Різні групи мишей утворюються згідно лікування: контроль (введення сольового розчину), празозину (празо); 0,5 мг/кг, ципрогептадину (ципро) 1 мг/кг, альфузозину (альфу) 0,5 мг/кг, празозину 0,5 мг/кг + ципрогептадин 1 мг/кг, альфузозин 0,5 мг/кг + ципрогептадин 1 мг/кг.

Кожну з груп обробляють згідно з протоколом наведеним в таблиці 1.

Таблиця 1

Групи	День 1 = сеанс 1	День 2 = сеанс 2	День 3 = сеанс 3	День 4 = сеанс 4	День 5 = сеанс перевірки
Контроль	сольовий	сольовий	сольовий	сольовий	сольовий
D-амфетамін	сольовий	сольовий	сольовий	сольовий	амф
5xD- амфетамін	амф	амф	амф	амф	амф
5xD- амфетамін + ципрогептадин1	амф	амф ципро	амф ципро	амф ципро	амф ципро
5xD- амфетамін+ празозин 0.5	амф	амф празо	амф празо	амф празо	амф празо
5xD- амфетамін+ ципрогептадин1 + празозин 0.5	амф	амф ципро+празо	амф ципро+празо	амф ципро+празо	амф ципро+празо
5xD-амфетамін + альфузозин 0.5	амф	амф альфу	амф альфу	амф альфу	амф альфу
5xD-амфетамін + ципрогептадин 1 + альфузозин 0.5	амф	амф ципро+альфу	амф ципро+альфу	амф ципро+альфу	Амф ципро+альфу

5 Миші індивідуально розміщують у відкритому полі, що утворене в прозорій коробці з оргскла (довжина = ширина = 43 см, висота = 35 см) для сеансу 90 хв. Горизонтальна діяльність (відстань перетину) і вертикальна активність (випрямлення злетів) вимірюються за допомогою двох рамок, розташованих навколо відкритого поля, що забезпечується системою інфрачервоних ламп і фотоелементів і з'єднаних з мікрокомп'ютером (LSI 10 Летика Панлеб Саентіфік Інструментс). Система дозволяє виміряти відстань перетину.

10 Рухова активність при контрольній сесії на 5 -й день виражається у відсотках від рухової активності, записаної під час першої сесії.

Одержані результати представлені в наступній таблиці 2.

Таблиця 2

Оброблена група та лікування	Сеанс перевірки (у % сеансу 1)
контроль	147
D-амфетамін	432
5xD- амфетамін	1 022
5xD- амфетамін + ципрогептадин 1	943
5xD- амфетамін + празозин 0.5	832
5xD- амфетамін + ципрогептадин 1 + празозин 0.5	401
5xD- амфетамін + альфузозин 0.5	802
5xD- амфетамін + ципрогептадин 1 + альфузозин 0.5	366

15 Одержані результати показують, що празозин або альфузозин, при введенні окремо не дозволяють боротися з розвитком амфетамінної сенсibilізації.

Те ж саме відбувається при введенні ципрогептадину окремо.

20 Однак, при введенні цих продуктів у комбінації (празозин або альфузозин в поєднанні з ципрогептадином), значно зменшує синсibilізацію. Таким чином існує, синергія діяльності між празозином або альфузозином з одного боку і ципрогептадином з іншого для лікування залежності від амфетамінів.

Приклад 2 - Залежність від D- амфетаміну  
Протокол експерименту

Миші (n=10/група) відповідно одержані для кожної групи контрольна група: 1 щоденне введення фізіологічного розчину протягом 5 днів (контролю),

D - амфетамін група: 1 щоденне введення сольового розчину протягом 4 днів з наступним введенням D-5 амфетамін (2 мг/кг) на 5 -й день,

5 5xD - амфетамін група: 1 щоденне введення D- амфетаміну (2 мг/кг) протягом 5 днів (5 × D - амфетамін).

Лікування груп (5xD - амфетаміну) з унікальним продуктом (ципрогептадином, тамсулозином, теразозин) або в поєднанні продуктів, починаючи на другий день, а саме від другої ін'єкції амфетаміну.

10 Різні групи мишей, утворюються у відповідності з процедурами: контроль (вводять сольовий розчин), ципрогептадин (ЦиПро), 0,5 мг/кг, теразозин (тера) 1 мг/кг, тамсулозин 15 (тамсу) 0,5 мг/кг, теразозин 0,5 мг/кг + Ципрогептадин 1 мг/кг, тамсулозину 0,5 мг/кг + ципрогептадин 1 мг/кг.

Кожну з груп обробляють у відповідності з наступним протоколом, що наведений у таблиці 3.

Таблиця 3

Групи	День 2 = сеанс 2	День 3 = сеанс 3	День 4 = сеанс 4	День 5 = контрольний сеанс
Контроль	Сольовий розчин	Сольовий розчин	Сольовий розчин	Сольовий розчин
D-амфетамін	Сольовий розчин	Сольовий розчин	Сольовий розчин	амфе
5xD- амфетамін	амфе	амфе	амфе	амфе
5xD- амфетамін + ципрогептадин 1	амфе ципро	амфе ципро	амфе ципро	амфе ципро
5xD- амфетамін + теразозин 0.5	амфе тера	амфе тера	амфе тера	амфе тера
5xD- амфетамін + ципрогептадин 1 + теразозин 0.5	амфе ципро+тера	амфе ципро+тера	амфе ципро+тера	амфе ципро+тера
5xD- амфетамін + тамсулозин 0.5	амфе тамсу	амфе тамсу	амфе тамсу	амфе тамсу
5xD- амфетамін + ципрогептадин 1 + тамсулозин 0.5	амфе ципро+тамсу	амфе ципро+тамсу	амфе ципро+тамсу	амфе ципро+тамсу

(відстань, що перетинається) і вертикальна активність (видовження підйомів)

15

Миші індивідуально розміщувались у відкритому полі, що утворене з прозорої коробки з оргскла (довжина = ширина = 43 см, висота = 35 см) для сеансу на 90 хв. На горизонтальній активності (відстань, що перетинається) і вертикальна активність (видовження підйомів) вимірюють, використовуючи дві рамки, що розташовані навколо відкритого поля, забезпечена системою інфрачервоних ламп і фотоелементів і з'єднаний з мікрокомп'ютером (LSI 10 Летиція Панлаб Саентіфік Інструментс). Система дозволяє виміряти відстань перетину.

20

Рухова активність при сеансі перевірки на 5 -й день виражається у відсотках від рухової активності, записаної під час першої сесії.

Отримані результати представлені в наступній таблиці 4.

25

Таблиця 4

Оброблена група та лікування	Сеанс перевірки (у % сеансу 1)
контроль	112
D- амфетамін	409
5xD- амфетамін	1 217
5xD- амфетамін + ципрогептадин 1	988
5xD- амфетамін + теразозин 0.5	856
5xD- амфетамін + ципрогептадин 1 + теразозин 0.5	479
5xD- амфетамін + тамсулозин 0.5	1 004
5xD- амфетамін + ципрогептадин 1 + тамсулозин 0.5	413

Одержані результати показують, що теразозин або тамсулозину при введенні окремо, не борються із розвитком сенсibiлізації до амфетаміну.

5 Так само, коли ципрогептадин вводять окремо. Однак, при введенні цих продуктів в комбінації (теразозин або тамсулозин в комбінації з ципрогептадином), вони сильно зменшують сенсibiлізацію. Таким чином існує, синергія діяльності між теразозином або тамсулозином з одного боку і ципрогептадином з іншого для лікування залежності від амфетамінів.

Приклад 3 - Залежність від алкоголю протокол експерименту

10 Матеріал

Модель для дослідження є споживанням алкоголю білим самцем миші клонів C57BL/6J, який має потяг до алкоголю. Протокол, що наразі використовується порівнюється з тим, що використовувались в попередніх дослідженнях.

15 (Грем та ін., 2000, Налтрексон і вживання алкоголю у мишей відсутня  $\beta$  - ендорфіну за допомогою сайт - спрямованого мутагенезу, Фармакол.,

Біохем Бехев; 67; pp. 759-766; . Фінн та ін, 2005,

Процедура для отримання високого споживання алкоголю у мишей; Психофармакологія 178; pp. 471-480; . Родос та ін, 2005,

20 Оцінка простої моделі етанолу для вживання, щоб інтоксикація в мишей C57BL/6J, Фізіологія Бехав; 54; pp. 53-63).

Продукти

Всі продукти, що використовуються для лікування поміщені в фізіологічний розчин (0,9 % NaCl), так що об'єм ін'єкції становив 10 мл/кг маси тіла.

Тестовані продукти:

25 силодозин (1 мг/кг);

доксазозин (1 мг/кг);

ципрогептадин (1 мг/кг);

ципрогептадин (1 мг/кг) + силодозин (1 мг/кг);

ципрогептадин (1 мг/кг) + доксазозин (1 мг/кг).

30 Протокол для вимірювання споживання алкоголю.

Тварин поміщають в клітку протягом всього експерименту. Вони піддаються примусовій алкоголізації, в якості єдиного напою під час 15 днів є 10 % алкоголь. Потім їх повертають назад в нормальні умови, де в якості напою є вода.

35 Різні групи мишей утворені у відповідності до процедур: контроль (введення сольового розчину), силодозин 1 мг/кг, ципрогептадин 1 мг/кг, силодозин 1 мг/кг + ципрогептадин 1 мг/кг, доксазозин 1 мг/кг + ципрогептадин 1 мг/кг,

Випробування розпочиналось через 24 години після припинення примусової алкоголізації. Протягом перших двох годин вони проходять стан невідомості (період активності), протягом якого тварини мають доступ до пляшки з водою і пляшки з алкоголем. Після цих двох годин кількість води і алкоголю вимірюється.

40 Для вимірювання кількості води і споживання алкоголю проводять декілька сеансів. Протягом перших 2 сеансів (S1 і S2) тварини отримують ін'єкції сольового розчину, потім отримують лікування (празозином, ципрогептадином, празозином + ципрогептадином) або сольовим розчином в контрольній групі при наступних сеансах (T1, T2 і T3). Лікування проводиться за 10 хвилин до початку кожного сеансу.

45 Результати

Під час сеансу із вимірювання споживання алкоголю, лікування тварин проводиться за 30 хвилин до вимірювань.

Переважні індекси (перев) виражаються в середньому значенні.

Одержані результати представлені в наступній таблиці 5.

5

Таблиця 5

Вплив лікування за допомогою ципрогептадину, силодозину, доксазозину та комбінації продуктів на алкогольну залежність (n=6 тварин у групі)

Переваги (П)	S1	S2	T1	T2	T3
Контроль	0.73	0.91	1	0.95	0.96
Силодозин (1 мг/кг)	0.71	0.85	0.99	0.8	0.74
Доксазозин (1 мг/кг)	0.82	0.84	0.87	0.73	0.82
Ципрогептадин (1 мг/кг)	0.67	0.69	0.94	0.91	0.91
Ципрогептадин (1 мг/кг) + Силодозин (1 мг/кг)	0.7	0.78	0.24	-0.17	-0.11
Ципрогептадин (1 мг/кг) + доксазозин (1 мг/кг)	0.71	0.83	-0.24	-0.54	-0.49

Переважно (П) = (Алкоголь – споживання води)/(алкоголь + споживання води)

S2 і S1: сеанси лікування сольовим розчином всіх груп T1, T2 і T3: сеанси лікування ципрогептадином, силодозином, доксазозином і комбінацією цих продуктів, при контролі вводили сольовий розчин.

Якщо  $0 < \text{Перев.} \leq 1$ : перевага алкоголю

Якщо  $\text{Перев.} = 0$ : безе переваги алкоголю проти води

Якщо  $-1 \leq \text{Перев.} < 0$ : перевага воді (тобто антипатія до алкоголю)

Дані результати показують, що на основі цієї моделі і використовуваних доз, ципрогептадин, силодозин і доксазозин при введенні окремо не роблять істотного впливу на алкогольні уподобання. Ці результати також показують, що комбінація ципрогептадину і силодозину і комбінації ципрогептадину і доксазозину робить істотний вплив на алкогольні уподобання. Варто відзначити, що застосування комбінації цих продуктів призводить до алкогольної відрази (негативної переваги).

Синергія діяльності між ципрогептадином і силодозином, а також між ципрогептадином і доксазозином повинні ставитись на перше місце.

Висновок

Ципрогептадин, силодозин і доксазозин при введенні окремо не впливають на споживання алкоголю. Однак при такій же моделі, і тих же дозах, комбінація ципрогептадину і силодозину, а також комбінація ципрогептадину і доксазозину значно знижує споживання алкоголю, таким чином є характеристикою взаємодія між сполуками.

Нарешті, ці результати показують, що дані молекули комбінації можуть протидіяти бажаним ефектам різних речовин, що викликають залежність, і, отже, таким чином знижувати стан залежності.

Приклад 4 - Залежність від нікотину

Експериментальний протокол

Миші індивідуально розміщені у відкритому полі, що складається з прозорої коробки з оргскла (довжина = ширина = 43 см, висота = 35 см) для сеансу 120 хв (сеанс звикання). горизонтальна діяльність (відстань, що перетинається) і вертикальна активність (видовження підйомів) вимірюються за допомогою двох рамок, розташованих навколо відкритого поля, що оснащені системою інфрачервоних ламп і фотоелементів і пов'язані з мікрокомп'ютером (LSI Летиція Панлеб Сайентіфікал Інструментс). Система дозволяє виміряти відстань перетину. Потім мишам протягом 4 днів щодня підшкірно вводять асоціацію транилципроміну (6 мг/кг)+ нікотин (1 мг/кг) (тобто NIC).

Рухова активність реєструється через 200 хвилин після кожного введення.

Нарешті, після 4 -денного припинення всіх обробок тваринам вводять амфетамін.

Рухову активність потім вимірюють відповідно до того ж протоколом (контрольний сеанс).

Кожну з груп обробляють відповідно до протоколу, що представлений в наступній таблиці 6. Тестовані продукти (тобто ципрогептадин, празозин, теразозин, альфузозин, тамсулозин, силодозин і доксазозин) всі вводились (окремо або у комбінації) у дозі 1 мг/кг.

Групи	День 1	День 2	День 3	День 4	3 5 го по 8 день	День 9
Контроль	Сольовий розчин	Сольовий розчин	Сольовий розчин	Сольовий розчин	0	амфе
НІК	НІК	НІК	НІК	НІК	0	амфе
НІК+ ципрогептадин	НІК + ципро	НІК + ципро	НІК + ципро	НІК + ципро	0	амфе
НІК+ празозин	НІК + праз	НІК + праз	НІК + праз	НІК + праз	0	амфе
НІК+ ципрогептадин +празозин	НІК+ципро +праз	НІК + ципро +праз	НІК + ципро +праз	НІК + ципро +праз	0	амфе
НІС+ теразозин	НІК + тера	НІК +тера	НІК + тера	НІК + тера	0	амфе
НІС+ ципрогептадин + теразозин	НІК + ципро +тера	НІК + ципро + тера	НІК + ципро + тера	НІК + ципро + тера	0	амфе
НІС+ альфузозин	НІК+альфу	НІК+альфу	НІК+альфу	НІК+альфу	0	амфе
НІС+ ципрогептадин + альфузозин	НІК+ципро +альфу	НІК+ципро +альфу	НІК+ципро +альфу	НІК+ципро +альфу	0	амфе
НІС+ тамсулозин	НІК+тамсу	НІК+тамсу	НІК+тамсу	НІК+тамсу	0	амфе
НІС+ ципрогептадин + тамсулозин	НІК+ципро +тамсу	НІК+ципро +тамсу	НІК+ципро +тамсу	НІК +ципро +тамсу	0	амфе
НІС+ силодозин	НІК + сило	НІК + сило	НІК + сило	НІК + сило	0	амфе
НІС+ ципрогептадин + силодозин	НІК+ ципро + сило	НІК + ципро + сило	НІК+ ципро + сило	НІК + ципро + сило	0	амфе
НІС+ доксазозин	НІК + докса	НІК + докса	НІК + докса	НІК + докса	0	амфе
НІС+ ципрогептадин + доксазозин	НІК +ципро +докса	НІК+ципро +докса	НІК+ципро +докса	НІК +ципро +докса	0	амфе

5

Рухова активність вимірюється за перевіркою сеансу на 9 -й день та наведена в таблиці 7.

Вона виражається у відсотковому відношенні до рухової активності, що записана при першому сеансі.

10

Групи (n = 6)	Рухова активність протягом сеансу перевірки в % по відношенню до першого сеансу)
Контроль	173
НІК	442
НІК + ципрогептадин	410
НІК + празозин	324
НІК + ципрогептадин + празозин	251
НІС + теразозин	320
НІК + ципрогептадин +теразозин	250
НІС + альфузозин	317
НІК + ципрогептадин + альфузозин	212
НІК + тамсулозин	344
НІК + ципрогептадин +тамсулозин	279
НІС + силодозин	369
НІК + ципрогептадин +силодозин	308
НІС + доксазозин	363
НІК + ципрогептадин + доксазозин	287

#### Висновок

Повторне введення нікотину в деяких експериментальних умовах призводить до збільшення на відповідь амфетаміну, який характеризує сенсibilізацію системи нейропередачі, що задіюється у відповідь.

15

Дані спостереження дозволяють підійти знайти підхід до залежності, що викликана тютюновою залежністю.

Ципрогептадин, празозин, теразозин, альфузозин, тамсулозин, силодозин і доксазозин при введенні окремо дають малий ефект на розвиток сенсibiliзації, що викликається ніотином.

У цій моделі і в тих же дозах, асоціації з ципрогептадином/празозином, ципрогептадином/теразозином, ципрогептадином/альфузозином, ципрогептадином/тамсулозином, ципрогептадин/силодозином, ципрогептадином/доксазозином значно скорочують споживання алкоголю, що характеризується синергією між активністю цих сполук. Введення цих композицій може, отже, протидіяти стану залежності, що викликаний споживанням тютюну.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція для лікування фізичної залежності в людей, що складається з двох активних інгредієнтів:
  - сполуки, що має антагоністичну активність щодо 5-HT<sub>2</sub> рецепторів серотоніну, яка вибрана з ципрогептадину, і
  - сполуки, що має антагоністичну активність щодо альфа-1-норадренергічних рецепторів, вибрана з групи, що складається з празозину, альфузозину, теразозину, тамсулозину, силодозину і доксазозину.
2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить:
  - від 0,04 до 20 мг ципрогептадину; і
  - від 0,025 до 20 мг празозину, від 0,075 до 10 мг альфузозину, від 0,01 до 5 мг теразозину, від 0,004 до 0,4 мг тамсулозину, від 0,05 до 30 мг силодозину, або від 0,025 до 10 мг доксазозину.
3. Фармацевтична композиція за п. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що сполука, що має антагоністичну активність щодо альфа-1-норадренергічних рецепторів, вибрана з празозину, альфузозину, теразозину і тамсулозину.
4. Фармацевтична композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що сполука, що має антагоністичну активність щодо альфа-1-норадренергічних рецепторів, є празозином.
5. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що сполуку вводять від 1 до 4 разів на день пацієнту зі станом залежності.
6. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-5, яка **відрізняється** тим, що сполуку вводять від 1 до 7 разів на тиждень пацієнту зі станом залежності.
7. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-6, яка **відрізняється** тим, що стан залежності є алкогольною залежністю.
8. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-6, яка **відрізняється** тим, що стан залежності є тютюновою залежністю.
9. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-6, яка **відрізняється** тим, що стан залежності є залежністю від амфетаміну.
10. Фармацевтичний продукт, що містить:
  - сполуку, що має антагоністичну активність щодо 5-HT<sub>2</sub> рецепторів серотоніну, яка вибрана з ципрогептадину; і
  - сполуку, що має антагоністичну активність щодо альфа-1-норадренергічних рецепторів, яка вибрана з празозину, альфузозину, теразозину, тамсулозину, силодозину і доксазозину;
 як комбінований продукт для одночасного, окремого або розширеного в часі введення для лікування фізичної залежності людей.

---

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601