



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 86951

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/519

A61P 25/18 (2009.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ДЕЗОКСИПЕГАНІНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ШИЗОФРЕНІЧНИХ ПСИХОЗІВ

1

(21) а200605674
(22) 08.11.2004
(24) 10.06.2009
(86) РСТ/ЕР2004/012605, 08.11.2004
(31) 103 54 893.9
(32) 24.11.2003
(33) DE
(46) 10.06.2009, Бюл.№ 11, 2009 р.
(72) МООРМАНН ЙОАХІМ, DE, ОПІТЦ КЛАУС, DE, ВІНТЕРХОФФ ХІЛЬКЕ, DE
(73) ХФ АРЦНАЙМІТТЕЛЬФОРШУНГ ГМБХ, DE
(56) Вовин Р.Я. и др. "Коррекция апатоабулических проявлений процессуального дефекта холинотропными препаратами", Невропатология № 2, февраль 1991
US 5,633,238 A 27.05.1997
Кабаченко Е. Н. К истории 21 женского психиатрического отделения // История Сабуровой дачи. Успехи психиатрии, неврологии, нейрохирургии и наркологии: Сборник научных работ Украинского НИИ клинической и экспериментальной неврологии и психиатрии и Харьковской городской клинической психиатрической больницы № 15 (Сабуровой дачи) / Под общ. ред. И.И. Кутько, П.Т. Петрюка. - Харьков, 1996. - Т. 3. - С. 30-34
(57) 1. Застосування дезоксипеганіну у формі вільної основи або у формі кислотнo-адитивної солі, або похідної дезоксипеганіну за умови, що вказана похідна є одночасно інгібітором ацетилхолінстерази і моноаміноксидази, для виготовлення лікарського засобу для лікування шизофренічного психозу, який пов'язаний із підвищеною активністю моноаміноксидази та/або зниженням функцій (зниженням активності або зменшенням експресії) нікотинових ацетилхолінових рецепторів, де згаданий лікарський засіб має депо-дію.
2. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що лікарський засіб містить активну речовину, дезоксипеганін, у пропорціях 0,1-90 ваг. %, переважно 2-20 ваг. %, у розрахунку на вільний дезоксипеганін.
3. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що вказаний лікарський засіб є лікарським засобом, який можна вводити перорально.
4. Застосування за будь-яким з пунктів 1 або 2, яке **відрізняється** тим, що вказаний лікарський засіб є

2

лікарським засобом, який можна вводити парентерально.

5. Застосування за п. 4, яке **відрізняється** тим, що вказаний лікарський засіб є лікарським засобом, який можна вводити трансдермально.

6. Застосування дезоксипеганіну у формі вільної основи або у формі кислотнo-адитивної солі, або похідної дезоксипеганіну за умови, що вказана похідна є одночасно інгібітором ацетилхолінстерази і моноаміноксидази, для лікування шизофренічного психозу, який пов'язаний із підвищеною активністю моноаміноксидази та/або зниженням функцій (зниженням активності або зменшенням експресії) нікотинових ацетилхолінових рецепторів, дезоксипеганін вводять в фармацевтичній рецептурі, яка містить активну речовину у пропорціях 0,10-90 ваг. %, переважно 2-20 ваг. %, у розрахунку на вільний дезоксипеганін, і де дезоксипеганін вводять в фармацевтичній рецептурі, яка має депо-дію.

7. Застосування за п. 6, яке **відрізняється** тим, що денна доза для введення знаходиться в проміжку від 0,1 до 100 мг, переважно від 10 до 50 мг.

8. Застосування за п. 6, яке **відрізняється** тим, що дезоксипеганін вводять перорально.

9. Застосування за п. 6, яке **відрізняється** тим, що дезоксипеганін вводять парентерально.

10. Застосування за п. 9, яке **відрізняється** тим, що дезоксипеганін вводять трансдермально.

11. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що вказані нікотинові ацетилхолінові рецептори є нікотиновими ацетилхоліновими рецепторами підтипу альфа-7.

12. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що вказану похідну дезоксипеганіну за умови, що вона є одночасно інгібітором ацетилхолінстерази і моноаміноксидази, вибирають з групи, яка включає 7-бромдезоксипеганін, 7-бром-6-гідрокси-5-метоксидезоксипеганін, 7-хлор-6-гідрокси-5-метоксидезоксипеганін, 7-фтор-6-гідрокси-5-метоксидезоксипеганін, 7-йод-6-гідрокси-5-метоксидезоксипеганін, 1,2,3,9-тетрагідро-6,7-метилендіоксипіроло[2,1-b]хіназолін і 2,3-дигідро-6,7-диметоксипіроло[2,1-b]хіназолін-9(1H)-он.

(13) C2

(11) 86951

(19) UA

Шизофренія є глибинним ендегенним психіатричним захворюванням (психозом), який супроводжується змінами в процесах мислення, сприйняття і поведінці хворого.

У випадку шизофренічного психозу зміни можуть відбуватись у практично кожній психічній функції. У всіх пацієнтів, що страждають на шизофренію, спостерігають велику кількість симптомів, що мають різний ступень вираження. В цілому, при захворюваннях шизофренічного спектра розрізняють основні симптоми і додаткові симптоми.

Серед основних симптомів, що є розладами, безпосередньо обумовленими шизофренічним психозом, є блокування процесів мислення, розлади настрою (афективні розлади) і стимулів, втрати контакту з оточуючою дійсністю (аутизм), а також так звані "я-розлади", що передбачають розщеплення особистості.

До додаткових симптомів, тобто розладів, які можуть розвиватись у пацієнтів, що страждають на шизофренію, разом із основними симптомами, відносять марення, галюцинації, манірність і мегаломанію.

Психотичні пацієнти втрачають здатність до емоційного і інтелектуального контакту з іншими людьми, а також здатність реалістично оцінювати поточні події з огляду на їх зміст і значущість. Основним є те, що шизофреніки не думають логічно, пов'язуючи причини і наслідки подій в дійсному світі. Наприклад, шизофренічні пацієнти можуть мати дивні марення, які не мають зв'язку з реальністю. Шизофреніки також страждають на галюцинації, серед яких слухові є найбільш розповсюдженими.

Окрім зазначеного вище блокування процесів мислення, при шизофренії велика кількість хворих також страждає на серйозні емоційні розлади, і хворі часто страждають на втрату контакту та божань спілкування з іншими людьми.

Вищевказані симптоми шизофренії слід відрізняти від емоційних розладів, які виникають не тільки у зв'язку з шизофренією. Серед таких "не-шизофренічних" симптомів є почуття тривоги, напруги, збудження, вини, депресія, дезорієнтація і психосоматичні симптоми.

Види скарг при шизофренії та інших емоційних розладах дуже подібні і їх часто неможливо розрізнити. Тому був розроблений каталог із спеціальними рекомендаціями для діагностики шизофренії на основі відсутності або наявності певних моделей поведінки, які легко виявити. Відповідно до рекомендацій Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) (Німецького товариства психіатрії, психотерапії і невропатології) принаймні один явний симптом із групи симптомів, що включає:

1. звучання думок; відчуття прийому, передачі думок, або їх віднімання;

2. марення управління, марення впливу ззовні, почуття здійсненого стосовно рухів тіла, думок, дій або почуттів; маячне сприйняття;

3. голоси у формі діалогу та голоси, що коментують дії хворого; і

4. тривалі, невідповідні певній культурі та повністю нереалістичні марення - необхідний для діагностування шизофренії, або необхідна наявність принаймні двох симптомів, що входять в групу, яка включає

5. тривалі галюцинації усіх органів сприйняття;

6. блокування думок або вклинення думок інших у потік думок;

7. кататонічні симптоми, такі як збудження, стереотипії поз; негативізм або ступор; та

8. "негативні" симптоми, такі як очевидна апатія, обривистість мовлення; сплюснені або неадекватні афекти.

При цьому слід також брати до уваги, що причини шизофренічних симптомів слід також відрізняти від інших причин, що могли обумовити виникнення симптому, таких як, наприклад, зловживання наркотичними і лікарськими засобами, пухлини мозку і інші неврологічні захворювання.

Було підраховано, що 1% населення в світі хворе на класичну шизофренію, тобто психоз у такій формі передбачає таку важку та очевидну симптоматику, що не викликає сумнівів при діагностуванні.

Точні причини шизофренічних розладів все ще невідомі, але хімічні речовини, що є засобами передачі (месенджерами) нервових сигналів, (нейротрансмітери) відіграють важливу роль. Раніше вважали, що шизофренія була наслідком надмірної експресії нейротрансмітера допаміну. Але наступні дослідження виявили, що частина шляхів передачі сигналів допаміну є занадто активними. Було доведено, наприклад, що нейролептики, які застосовують для лікування шизофренії, нейтралізують дію допаміну в мозку шляхом зв'язування із постсинаптичними допаміновими рецепторами.

У великій кількості відповідних досліджень у хворих, що страждають на шизофренію, спостерігали зменшену або незмінену активність моноаміноксидази у порівнянні із нешизофренічними пробами, що відповідає гіпотезі надмірної експресії шляху трансдукції допамінового сигналу. На противагу більшості досліджень, Левін і Мельцер змогли довести суттєвий безпосередній взаємозв'язок між негативними симптомами і впливом моноаміноксидази з тромбоцитів чоловіків, хворих на шизофренію, які не проходили медикаментозну терапію [Lewine, R.J. and Meltzer, H.Y., Psychiatry Res. 12, 99-109 (1984)]. Шільдкраут та його колеги також виявили підвищену активність моноаміноксидази в тромбоцитах пацієнтів, хворих на шизофренію, що страждали на депресію [Schildkraut et al., Schizophr. Bull. 6, 220-225(1980); Schildkraut et al., Am J Psychiatry 135, 110-112(1978)].

Окрім вищезазначеного, нещодавні спостереження в ході епідеміологічних аналізів та поведінкових досліджень дають підстави припустити, що нейрональні нікотинні рецептори (nAChRs) також відіграють роль в патогенезі неврологічних розла-

дів, включаючи шизофренію. Наприклад, доповідали про зменшення нікотинових ацетилхолінових рецепторів у шизофреніків, і, зокрема, існує думка, що нікотинові ацетилхолінові рецептори підтипу альфа-7 мають певне відношення до шизофренічного розладу. Ці спостереження зумовили інтерес до алостеричних модуляторів нікотинових ацетилхолінових рецепторів, таких як, наприклад, галантамін, для лікування неврологічних розладів, які можуть бути пов'язаними із зміною функції або експресії нікотинових ацетилхолінових рецепторів [Deutsch, S.I. et al., Life Sciences 73, 2333-2361 (2003)].

Поряд із психотерапевтичною терапією, фармакотерапія антипсихотичними засобами, в основному нейролептиками, є базисом лікування шизофренічних психозів. Шляхом введення психофармакологічних агентів можна полегшувати симптоми шизофренії. Нейролептики можуть зменшувати напругу і дати можливість пацієнту контактувати з іншими людьми за межами його марень настільки, що прогноз є сприятливим для більшості, ніж 50% хворих на шизофренію. Ці пацієнти знову стають здатними інтегрувати себе в соціальне середовище, а також знову працювати. Але, в той же час, психофармакологічні агенти не здатні вилікувати шизофренію.

Окрім того, недоліком існуючих фармакотерапій є виникнення значних побічних ефектів. Нейролептики мають довгий перелік серйозних побічних ефектів, таких як рухові розлади, мимовільні сипання м'язів, притуплення почуттів, в'ялість, загальмованість, а також набрання ваги, більшість з яких, правда, зникають після припинення вживання медикаменту, за винятком мимовільних сипань м'язів; але той факт, що такі побічні ефекти мають місце, зумовлює проблему необхідності удосконалення фармакотерапевтичних агентів, які мають меншу кількість побічних ефектів, або у яких такі ефекти не є такими вираженими, або одержання таких фармакотерапевтичних агентів, які не тільки пригнічують симптоми шизофренічних психозів, але і можуть лікувати захворювання.

Тож, метою цього винаходу є одержання активних речовин для розробки покращених психофармакологічних агентів для лікування шизофренічних психозів.

Відповідно до винаходу мета досягається шляхом застосування дезоксипеганіну для лікування шизофренії або застосування дезоксипеганіну для виробництва медикаментів для лікування шизофренії.

Дезоксипеганін (1,2,3,9-тетрагідропіроло[2,1-b]хіназолін) є алкалоїдом із молекулярною формулою $C_{11}H_{12}N_2$, який знаходиться в рослинах родини *Zygophyllaceae*. Дезоксипеганін переважно одержують шляхом виділення з гармали звичайної (*Peganum harmala*), або шляхом хімічного синтезу. Він відомий в галузі фармацевтики з літератури і, зокрема, з описів до патентів.

DE-A 199 06 978, відповідно WO 00/48582, описує ліки на основі дезоксипеганіну для лікування звикання або залежності від лікарських засобів.

DE-A 199 06 979, відповідно WO 00/48445, описує ліки на основі дезоксипеганіну для лікування нікотинової залежності.

DE-A 199 06 975, відповідно WO 00/48599, описує застосування дезоксипеганіну для лікування деменції при хворобі Альцгеймера.

DE-A 101 63 667, відповідно WO 03/053445 описує застосування дезоксипеганіну для лікування клінічної депресії.

На основі його фармакологічних властивостей, дезоксипеганін включений в групу зворотнодіючих інгібіторів холінергази. Той факт, що дезоксипеганін не тільки інгібує ацетилхолінстеразу, але також моноаміноксидази, в цілому відомий із вищевказаних публікацій. В усіх цих публікаціях дезоксипеганін у якості інгібітора моноаміноксидази описаний лише з точки зору його додаткових властивостей, які спрямовані на посилення інгібування ацетилхолінстерази дезоксипеганіном, причому остання інгібуюча дія вважається найбільш важливою.

Через його механізм подвійної дії, стверджують, що дезоксипеганін призначений переважно для застосування при лікуванні шизофренічних психозів, або для застосування при виробництві лікарських засобів для лікування шизофренічного психозу, який пов'язаний із підвищеною активністю моноаміноксидази та/або зниженням функцій (зниженою активністю або зниженою експресією) нікотинових ацетилхолінових рецепторів, зокрема підтипу альфа-7.

Дезоксипеганін можна вводити перорально або парентерально. Для перорального ведення можна використати такі форми як таблетки, покриті таблетки, капсули, пігулки. Також є придатними рідкі або напіврідкі дозовані форми, наприклад як розчини для пиття, в яких агент присутній у формі розчину або суспензії. Розчинниками або суспендуючими агентами, придатними для використання, є вода, водне середовище або фармакологічно прийнятні масла (рослинні або мінеральні масла).

Лікарські засоби, що містять дезоксипеганін, переважно одержують у формі депо-лікарського засобу, які здатні доставляти агент в тіло контрольованим способом і протягом тривалого проміжку часу.

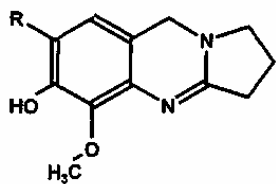
Окрім того, за винаходом дезоксипеганін можна вводити ректально (тобто шляхом введення супозиторій), вдиханням (вдиханням через аерозоль із заданою концентрацією і розподілом розміру часточок), трансдермально (за допомогою пластирів, що містять активний агент, розчинів для втирання, гелів і т.д.), трансмукозально (тобто шляхом абсорбції через ротові або носові слизові оболонки, причому активний агент вивільняється в ротовій порожнині після розчинення в слині, або вводиться в ніс за допомогою спреїв і т.п.), за допомогою імплантованих носіїв (які вивільняють активний агент пасивно-осмотично, або контролювано за допомогою мінінасосів і подібно), внутрішньовенними, внутрішньом'язовими, або підшкірними ін'єкціями, а також інтрацеребровентрикулярно.

Щодо парентерального введення, особливо переважно використовувати трансдермальні або

трансмукозальні дозовані форми для введення дезоксипеганіну відповідно до винаходу, зокрема адгезивні трансдермальні терапевтичні системи (пластирі з активним агентом) як описано відносно дезоксипеганіну в DE-A 199 06 977. Цим досягають доставки агента пацієнту, який проходить лікування, контрольованим способом протягом тривалого проміжку часу через шкіру.

Відповідно до винаходу, для лікувальних цілей дезоксипеганін можна застосовувати у формі його вільної основи і кислотно-адитивної солі; переважними солями є гідрохлорид дезоксипеганіну і гідібромід дезоксипеганіну. Окрім того, також можна застосовувати солі інших фармакологічно активних кислот, наприклад цитратну, тратратну або ацетатну сіль.

Має усвідомлюватись, що, разом із дезоксипеганіном, його похідні, описані в літературі, вищевказана також стосуватиметься і цих похідних за умови, що вони одночасно є інгібіторами ацетилхолінстерази і моноаміноксидаз. Ними є 7-бромдезокси-пеганін, описаний в Synthetic Communs. 25(4), 569-572 (1995), а також 7-галло-6-гідрокси-5-метоксидезокси-пеганіни, описані в Drug Des. Disc. 14, 1-14 (1996), які мають загальну формулу



R = Br, Cl, F або I

7-Бром-6-гідрокси-5-метоксидезокси-пеганін

7-Хлор-6-гідрокси-5-метоксидезокси-пеганіну

7-Фтор-6-гідрокси-5-метоксидезокси-пеганін

7-Йод-6-гідрокси-5-метоксидезокси-пеганін

Окрім того, також можна застосовувати похідні дезоксипеганіну, описані в Ind. J. Chem. 24B, 789-790 (1985), а саме 1,2,3,9-тетрагідро-6,7-

метилендіоксипіроло[2,1-b]хіназолін і 2,3-дигідро-6,7-диметоксипіроло[2,1-b]хіназолін-9(1 H)-он.

Фармацевтичні форми, які можуть використовуватись за даним винаходом для введення дезоксипеганіну, можуть містити одну або більшу кількість добавок:

- антиоксиданти, синергітичні агенти, стабілізуючі агенти;
- консерванти;
- модифікатори смаку;
- барвники;
- розчинники, солюбілізатори;
- поверхнево-активні речовини (емульсифікатори, солюбілізатори, зволожуючі агенти, протипіючі агенти);
- агенти, що модулюють в'язкість і густину, гелеутворюючі засоби;
- промотори абсорбції;
- адсорбенти, гігроскопічні засоби, змашуючі агенти;
- агенти, що впливають на дезінтеграцію та розчинення, наповнювачі (розширювачі), пептизатори;
- агенти, що затримують вивільнення.

Цей перелік не є вичерпним; придатні фізіологічно активні речовини відомі фахівцям.

Дезоксипеганін переважно вводять в фармацевтичній рецептурі, яка містить агент в пропорціях від 0,1 до 90 ваг.%, особливо переважно у пропорціях 2-20 ваг.%, причому у кожному випадку дезоксипеганін вираховують у його вільній формі. Фармацевтичні рецептури, які місять дезоксипеганін і які застосовують відповідно до винаходу, можуть додатково містити допоміжні речовини, такі як неактивні компоненти, або ад'юванти, екципієнти, або носії та/або стабілізатори у кількостях, відомих фахівцям.

Денна доза знаходить переважно у проміжку 0,1-100 мг, а саме 10-50 мг. Вона повинна відповідно доводитись в залежності від певних вимог у кожному випадку окремо.