



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **76254** (13) **C2**  
(51) **МПК (2006)**  
**A61K 31/519**  
**A61P 25/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ ДЕЗОКСИПЕГАНІНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КЛІНІЧНОЇ ДЕПРЕСІЇ**

1

(21) 20040604815  
(22) 14.12.2002  
(24) 17.07.2006  
(86) РСТ/EP02/14274, 14.12.2002  
(31) 101 63 667.9  
(32) 21.12.2001  
(33) DE  
(46) 17.07.2006, Бюл. № 7, 2006 р.  
(72) Моорманн Йоахім, DE, Мукке Херманн, AT  
(73) ХФ АРЦНАЙМІТТЕЛЬФОРШУНГ ГМБХ, DE  
(56) WO, A, 00/48599, 24.08.2000  
WO, A, 00/48582, 24.08.2000  
WO, A, 00/48600, 24.08.2000  
WO, A, 00/48445, 24.08.2000  
WO, A, 00/48579, 24.08.2000  
(57) 1. Застосування дезоксипеганіну як вільної основи або кислотно-адитивної солі для лікування клінічної депресії.  
2. Застосування за пунктом 1, яке **відрізняється** тим, що згадана депресія є рефракторною.  
3. Застосування за одним з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що згадувана депресія пов'язана з деменцією.  
4. Застосування за будь-яким з пп. 1-3, яке **відрізняється** тим, що депресія пов'язана із зловживанням речовин, які викликають залежність, або наркотиків.  
5. Застосування за будь-яким з пп. 1-4, яке **відрізняється** тим, що згадуваним зловживанням речовинами, які викликають залежність, є зловживання нікотинном або алкоголем.  
6. Застосування за будь-яким з пп. 1-5, яке **відрізняється** тим, що добова доза знаходиться в діапазоні від 0,1 до 100 мг, переважно від 10 до 50 мг.  
7. Застосування за будь-яким з пп. 1-6, яке **відрізняється** тим, що дезоксипеганін призначається у фармацевтичному препараті, який містить активний агент у кількості від 0,1 до 90 % від ваги, переважно від 2 до 20 % від ваги в перерахуванні на вільний дезоксипеганін.  
8. Застосування за пунктом 7, яке **відрізняється** тим, що дезоксипеганін призначається у фармацевтичному препараті депонованої дії.

2

9. Застосування за пунктом 7 або 8, яке **відрізняється** тим, що дезоксипеганін призначається перорально.  
10. Застосування за пунктом 7 або 8, яке **відрізняється** тим, що дезоксипеганін призначається парентерально.  
11. Застосування за пунктом 10, яке **відрізняється** тим, що дезоксипеганін призначається трансдермально.  
12. Застосування дезоксипеганіну, як вільної основи або кислотно-адитивної солі для виробництва медикаменту для лікування клінічної депресії.  
13. Застосування за пунктом 12, яке **відрізняється** тим, що згадуваною клінічною депресією є рефракторна депресія.  
14. Застосування за пунктом 12 або 13, яке **відрізняється** тим, що згадуваною депресією є депресія, пов'язана з деменцією.  
15. Застосування за будь-яким з пунктів 12-14, яке **відрізняється** тим, що згадуваною депресією є депресія, пов'язана із зловживанням речовинами, які викликають залежність, або наркотиків.  
16. Застосування за будь-яким з пунктів 12-15, яке **відрізняється** тим, що згадуваним зловживанням речовинами, які викликають залежність, є зловживання нікотинном або алкоголем.  
17. Застосування за будь-яким з пунктів 12-16, яке **відрізняється** тим, що згадуваний лікарський засіб містить активний агент дезоксипеганін у кількості від 0,1 до 90 % від ваги, переважно від 2 до 20 % від ваги в перерахуванні на вільний дезоксипеганін.  
18. Застосування за будь-яким з пунктів 12-17, яке **відрізняється** тим, що згаданий лікарський засіб має депоновану дію.  
19. Застосування за будь-яким з пунктів 12-18, яке **відрізняється** тим, що згаданий лікарський засіб є медикаментом перорального призначення.  
20. Застосування за будь-яким з пунктів 12-18, яке **відрізняється** тим, що згаданий лікарський засіб є медикаментом парентерального призначення.  
21. Застосування за пунктом 12, яке **відрізняється** тим, що згаданий лікарський засіб є медикаментом трансдермального призначення.

(19) **UA** (11) **76254** (13) **C2**

Представлений винахід стосується застосування дезоксипеганіну для виробництва ліків, призначених для лікування клінічної депресії, особливо депресії, пов'язаної з деменцією або зловживанням нікотиним і/або алкоголем.

Уніполярна депресія (на відміну від біполярного розладу, раніше відомого як маніакально-депресивний розлад) відповідно до Міжнародної класифікації захворювань (ICD-10) і Американського діагностичного і статистичного довідника (DSM-IV) є синдромом, що характеризується комбінацією пригнічення настрою, загальною відсутністю стимулів і інтересів часто з одночасним неспокоєм, розладами сну і вилученням із соціуму. Крім страждання пацієнта і ризику самогубства, депресія через витрати на лікування та непрацездатність надає значних збитків національній економіці, що, наприклад, у 1990р. ймовірно склало у США приблизно 43,7 тисяч мільйонів доларів.

Депресія є, безумовно, найбільш поширеною психічною хворобою. Короткий огляд сотень великих епідеміологічних досліджень показує, що 10-25% жінок і 5-12% чоловіків страждають від депресії принаймні один раз у житті. В промислово розвинених країнах приблизно 5% населення страждає від депресії в будь-який час; тут можна припустити, що 15-25% усіх пацієнтів, хто звертається до лікаря загального профілю або в лікарню, страждають від депресії. В цілому світі це стосується кожного десятого з таких пацієнтів.

Депресія є хворобою з високим і прогресивним співвідношенням рецидиву, що, крім того, безупинно зростає. Ймовірність рецидиву збільшується від 50% після депресивного епізоду до 70% - після двох, і 90% - після трьох таких епізодів. ВООЗ припускає, що у 2020 5,7% населення світу буде страждати від депресії - співвідношення, що не набагато відрізняється від серцево-судинних хвороб. Базуючись на цій інформації можна оцінити, що в будь-який час 150 мільйонів людей страждає від клінічної депресії [Mucke HAM.: Next-Generation CNS Therapeutics. Decision Resources, Inc/ [Waltham, Mass., США], 2001].

У багатьох дослідженнях доведено, що існує взаємозв'язок між трьома суміжними захворюваннями: депресією, зловживанням алкоголем і зловживанням нікотиним [див., наприклад, J. Hamalainen та ін.; J. Epidemiol. Community Health 2001; 55 (8): 573-576]. Травми життєвого досвіду і хронічний стрес - два істотних етіологічних фактори депресії - також суттєво пов'язані з формуванням манер споживання алкоголю і нікотину [H.J. Little Alcohol Res. Здоров'я 2000; 24 (4): 215-224].

Найбільш ефективними ліками для лікування клінічної депресії є так звані "трициклічні антидепресанти" - трициклічні сполуки, які блокують нейрональні рецептори серотоніну і норепінефрину і інгібують реабсорбцію цих нейромедіаторів у відповідних нейронах і, таким чином, мають тенденцію нормалізувати їх інтрасинаптичну концентрацію, яка зменшується у випадку депресії. На сьогоднішній день трициклічні антидепресанти усе ще широко застосовуються, хоча їх використання пов'язане зі значними побічними ефектами, особливо серцево-судинними.

Селективні інгібітори реабсорбції (зворотного захвату) серотоніну (SSRIs) почали використовуватися з середини 1980-х. Як клас, SSRIs не є такими високоефективними, як типові трициклічні антидепресанти і демонструють повну дію тільки після 1-2 тижнів, але їх побічні ефекти значно менші, і їх набагато нижча гостра токсичність фактично унеможливорює суїцид на фоні прийому SSRIs. З цієї причини, SSRIs часто стали антидепресантами першого вибору.

Однак, крім побічних ефектів і трициклічні, і SSRIs мають значні недоліки в лікуванні депресії. Приблизно 30% усіх пацієнтів не реагує на будь-який із двох класів антидепресантів адекватним способом (так звана рефрактерна до лікування депресія). Крім того, немає жодної активної субстанції, яка була б здатна вирішувати проблему у пацієнта з депресією, який зловживає алкоголем, також як і зменшувати алкогольну залежність. Для пацієнта з депресією, який багато палить, на сьогоднішній день маєтись тільки один активний агент (Бупропіон, GlaxoSmithKline) однак, тільки у формі двох окремих і різнодозових препаратів, один з яких (Wellbutrin®), затверджений тільки для лікування депресії, і інший (Zyban®) - винятково для лікування тютюнової залежності.

Альтернативою трициклічним антидепресантам і інгібіторам реабсорбції серотоніну (SSRIs) є інгібітори моноамінооксидази (MAO). Вони є класом активних агентів, що були відомі приблизно 50 років і, які шляхом інгібування деградації усіх "нейротрансмітерних моноамінів" (включно допаміну) збільшують їх концентрацію в мозку. Перші активні речовини цього класу інгібують обидва підтипи моноамінооксидази (A і B), частково незворотною способом. Унаслідок пошкодження печінки з одного боку і гіпертензивного кризу, викликаного блокуванням деградації тираміну, який знаходиться в продуктах харчування (наприклад, у сири) з іншого боку, інгібітори MAO були замінені на користь трициклічних.

Отже, усе ще існує значна потреба в антидепресантах, особливо в тих, котрі є більш прийнятними як для лікування рефрактерної депресії, так і, у окремих випадках, для лікування пацієнтів з депресією на фоні алкогольної та нікотинової залежності, ніж наявні у продажу на сьогоднішній день.

Таким чином, задачею даного винаходу було створення такого лікарського засобу для лікування деменції, особливо рефрактерної деменції, який є більш прийнятним навіть у випадках пацієнтів з депресією на фоні алкогольної або нікотинової залежності, і який не має вищезгаданих недоліків на відміну від комерційно доступних активних агентів.

Деоксипеганін (1,2,3,9-тетрагідропірол[2,1-b]хіназолін) - алкалоїд молекулярної формули  $C_{13}H_{12}N_2$ , що є присутнім у рослинах сімейства Zygophyllaceae. Деоксипеганін переважно отримують виділенням з Syrian rue (Peganum harmala) або хімічним синтезом. Це відомо з літератури фармацевтичної галузі і, зокрема, з описів патентів.

DE-A 19906978, відповідно WO 00/48582, описує ліки на основі дезоксипеганіну для лікування

медикаментозної залежності і наркоманії.

DE-A 19906975, відповідно WO 00/48599, описує використання дезоксипеганіну для лікування деманції Альцгеймера.

DE-A 19906979, відповідно WO 00/48445, описує ліки на основі дезоксипеганіну для лікування ніотинової залежності.

На основі його фармакологічних властивостей, дезоксипеганін включений у групу зворотних інгібіторів холінергастери. Факт, що дезоксипеганін не тільки інгібує ацетилхолінергастери, але також і моноамінооксидази, відомий з цих публікацій, але ці документи не роблять ніякої різниці між двома підтипами моноамінооксидаз А і В. Насамперед, інгібування моноамінооксидази постійно описується як просто додаткова дія, яка призначена, щоб підсилити інгібування ацетилхолінергастери дезоксипеганіном, останнє інгібування, розцінюється як найбільш важливе; наприклад, у відповідних заявках чітко згадано, що перевага одночасного інгібування ацетилхолінергастери і моноамінооксидази компенсує - щодо одиниці ваги - більш низьке інгібування холінергастери (порівняно з фізостигміном - потужним інгібітором холінергастери). Нарешті, жоден з цих документів не вказує на депресію як на можливу галузь застосування.

В процесі подальших фармакологічних досліджень, несподівано було виявлено, що дезоксипеганін дійсно інгібує ацетилхолінергастери, як описано у вищезгаданих документах, але основна кількісна дія *in vitro* полягає в селективному інгібуванні моноамінооксидази типу А (МАО-А), причому фермент типу В суттєво не інгібується. Згаданих побічних ефектів перших поколінь інгібіторів моноамінооксидази можна в значній мірі уникати селективними зворотними інгібіторами моноамінооксидази.

Крім того, було знайдено, що дезоксипеганін у відповідному експерименті на тваринах показує дуже потужну антидепресивну і психостимулювальну дію - ці дані, відносяться до вищезгаданих подвійних даних, але є цілком несподіваними щодо сучасного рівня техніки. Максимальна дія відбувається вже при дозуваннях, які на моделі холінергічної активації у тварин не показують статистично суттєвих ефектів.

Інгібувальна дія дезоксипеганіну щодо моноамінооксидази мозку пацюка (Wistar) була вимірена в діапазоні концентрацій від 10нМ до 10мкМ відповідно до методики, описаної Medvedev та ін. [Biochem Pharmacol 1994; 47 (2): 303-308] і порівняна з клорогілоном, як позитивним контролем, де в обох випадках субстратом є 95мкМ [<sup>3</sup>H] серотоніну в розчині 1% диметилсульфоксиду у 20мМ буфері дигідрофосфату калію з рН 7,4. Для дезоксипеганіну значення 1,49мкМ - результат напівмаксимальної інгібувальної дії (інгібувальна концентрація 50% = IC<sub>50</sub>). Це значення по силі дії є

майже в десять разів нижчим значення IC<sub>50</sub>, отриманого від інгібування ацетилхолінергастери в іншій *in vitro* системі. Моноамінооксидаза В, навпаки, піддавали інгібуванню тільки на 15-20% при концентрації 10мкМ.

Щоб перевірити, чи є МАО-А-інгібувальна дія *in vivo* суттєвою, дезоксипеганін був протестований у "Forced Swimming Test" (Тест примусового плавання) на пацюках [R.D. Porsolt та ін., Nature 1977; 266 (5604): 730-732]. Ця модель базується на поведінці, що називається "розпач", яка показує тварин у безнадійній ситуації, уже відомий їм: якщо їх помістити в резервуар, заповнений водою, з якого вони не можуть визволитись, вони після деякого періоду будуть відмовлятися від спроб впливти і будуть тільки робити найбільш необхідні плавальні рухи. Вимірювали час, витрачений на спробу впливти (визволитись) до того моменту, як тварини впадали в таку психомоторну інактивіацію (розглядається, як сурогат депресії); пролонгована активність відповідає антидепресивній дії.

У конкретному випадку 50 пацюків чоловічої статі (Sprague Dawley), віком приблизно 6 тижнів (від Charles River UK Ltd.) були розділені на 7 груп по 10 тварин в кожній. У перший день, після завершення періоду адаптації, кожну тварину поміщали на 10 хвилин у циліндричний резервуар, заповнений водою 25°C на приблизно 15см; це супроводжувалося трьома пероральними прийомами після однієї години, 19 годин, і 23 годин (у залежності від групи) або води (негативна контрольна група), або 15мг/кг іміпраміну гідрохлориду, або дезоксипеганіну гідрохлориду у дозах 1,0, 2,5, 7,5, 15,0 або 22,5мг/кг. Об'єм, який вводили за допомогою шлуночкового зонду, був у кожному випадку 5мл/кг ваги тіла. Через одну годину після третьої обробки, кожну тварину знову поміщали в резервуар точно на 5 хвилин і вимірювали час, витрачений на мінімальну рухливість.

Ефективний трициклічний антидепресант іміпрамін, котрий відповідно до результатів попередніх тестів має визначену максимально ефективну дію в цій системі для згаданої дози 15мг/кг, зменшував час, витрачений на мінімальну рухливість у порівнянні з водою на 56,5%-58,9%. У той час як дезоксипеганін у дозі 1мг/кг ще був неефективним, а у дозі 2,5мг/кг був лише частково ефективним, при концентраціях від 7,5мг/кг і вище у середньому на 41,4%-44,1% зменшував час, витрачений на мінімальну рухливість. Усі ці значення були статистично достовірні при рівні р<0,01. Таким чином, для всіх концентрацій ефект лікування дезоксипеганіном дійсно залишився нижчим, ніж максимальний, який можливий у цій системі, але вже в половинній дозі (7,5мг/кг), використовуваний для позитивного контролю, максимальне значення для цієї речовини було досягнуто (див. Таблицю).

Таблиця

Дія гідрохлориду дезоксипеганіну у плавальному тесті Porsolt (пацюки Sprague Dawley)

Лікування	Доза (мг/кг перорально)	Набута нерухливість (середнє значення у хв.±стандартне відхилення)	Зміни відносно контрольної групи
Негативний контроль (вода для ін'єкцій)	-	3,45±0,60 3,38±0,60	
Дезоксипеганіну гідрохлорид	1,0	3,46±0,83	+0,3%
Дезоксипеганіну гідрохлорид	2,5	2,80±1,02	-18,8%
Дезоксипеганіну гідрохлорид	7,5	1,82**±0,96 1,98**±0,83	-47,2% -41,4%
Дезоксипеганіну гідрохлорид	15,0	1,90**±0,59	-44,1%
Дезоксипеганіну гідрохлорид	22,5	1,90**±0,54	-43,8%
Позитивний контроль (іміпраміну гідрохлорид у максимальній дозі)	15	1,50**±0,49 1,39**±0,52	-56,5% -58,9%

\*\* p&lt;0,01

Оскільки такі результати можуть у принципі також бути отримані психомоторною активацією речовинами, які не мають антидепресивної дії, ефект дезоксипеганіну був також досліджений при тому ж самому діапазоні доз, у так називаному Open Field Paradigma. Тут використовують той факт, що стресом для пацюків є відкрита, освітлювана зона, і тому таких місць розташування уникають, якщо можливо. Такий експеримент, здійснюваний аналогічно, з використанням пацюків Sprague-Dawley, включаючи лікування, яке продовжувалось протягом 2 тижнів із щоденними дозами дезоксипеганіну від 2,5 до 22,5мг/кг, не виявив ніяких показників психомоторної активації, однак, внаслідок результату тесту Porsolt (максимальна дія, порівняно з іміпраміном при 7,5мг/кг) повинен інтерпретуватись як значимий.

Це тим більше дивно, оскільки подальша тестова система - у якій використовується дезоксипеганін, що інгібує дію ацетилхолінестерази, і холінергічний дефіцит пам'яті у пацюків з частково зруйнованими центральними холінергічними провідними шляхами був компенсований - демонструє чітку лінійну залежність у тому ж самому діапазоні доз, у якому при пероральній дозі 7,5мг/кг ефект був ще не статистично суттєвим, а при 22,5мг/кг ще не досяг свого максимального значення. З цього можна зробити висновок, що ефект, який спостерігається в тесті примусового плавання, досягає свого максимуму при частині дози, необхідній для максимальної активації холінергічної системи, на яку відповідно до сучасного технічного рівня не можна було б розраховувати.

Таким чином, у визнаній тваринній моделі депресії, дезоксипеганін має антидепресивний, відповідно психостимулювальний ефект, а саме, в максимальному ступені вже при дозі, яка на поведінковій моделі холінергічної компенсації усе ще демонструє абсолютний субоптимальний ефект при інших рівних умовах.

Тому дезоксипеганін є потенційно прийнятним

як антидепресант.

Призначатись дезоксипеганін може перорально або парентерально. Для перорального прийому, можуть використовуватись відомі лікарські форми, такі як таблетки, капсули та інш. Також прийнятними є рідкі або напіврідкі дозовані форми, наприклад питні розчини, де агент присутній у формі розчину або суспензії. Розчинниками або суспендувальними агентами, що можуть використовуватись, є вода, водне середовище або фармацевтично прийнятні масла (рослинні або мінеральні).

Дезоксипеганін-місткі ліки переважно створюють у формі депо, що є здатними доставляти активну речовину контрольованим способом протягом тривалого періоду.

Крім того, дезоксипеганін може також призначатись ректально, інгаляційно (вдихаючи аерозоль з певною концентрацією і розміром частинок), трансдермально (розчини, лініменти, гелі і т.д.), трансмукозально (абсорбція через слизові оболонки ротової і носової порожнини, де активна речовина вивільняється в ротовій порожнині розчиненням у слині або доставляється у носову порожнину спреєм і т.п.), за допомогою імплантованого резервуара (де вивільнення активного агента - пасивно - осмотичне або контрольоване за допомогою мініпомп), внутрішньовенно, внутрішньом'язово або підшкірно, або інтрацеребровентрикулярно.

У зв'язку з парентеральним введенням, можливе використання із певною перевагою трансдермальних або трансмукозальних дозованих форм відповідно до винаходу, зокрема адгезивних трансдермальних терапевтичних систем (пластирів), як описано для дезоксипеганіну у DE-A 19906977. Ці лікарські форми уможливають доставку активної речовини контрольованим способом протягом тривалого періоду через шкіру пацієнта.

Згідно з винаходом, дезоксипеганін може використовуватись і у формі його вільної основи і у формі кислотно-адитивної солі; Переважними со-

лями є дезоксипеганіну гідрохлорид і дезоксипеганіну гідробромід. Крім того, також можливо використовувати солі інших фармацевтично прийнятних кислот, наприклад цитрат, тартрат або ацетат.

Фармацевтичні препарати дезоксипеганіну, що використовуються в даному винаході можуть містити одну або більшу кількість наступних допоміжних речовин:

- антиоксиданти, синергісти, стабілізатори;
- консерванти;
- коригенти смаку;
- барвники;
- розчинники, солюбілізатори;
- поверхнево-активні речовини (емульгатори, солюбілізатори, змочувальні агенти, протиспіювачі);
- агенти, що впливають на в'язкість і консистенцію, гель-утворювачі;
- активатори абсорбції;
- адсорбенти, зволожувачі, агенти ковзання;

- агенти, що впливають на дезінтеграцію і розчинення, наповнювачі, пептизатори;

- агенти затримки вивільнення.

Цей перелік не є обмежувальним; фізіологічно прийнятні субстанції є відомими фахівцям.

Дезоксипеганін переважно призначається у фармацевтичних препаратах, що містять активний агент від 0,1 до 90% від ваги фармкомпозиції, особливо переважно від 2 до 20% від ваги, у кожному випадку в перерахуванні на вільний дезоксипеганін. Дезоксипеганін-місткі фармацевтичні препарати, використовувані згідно з винаходом, можуть додатково містити ад'юванти, такі як ексціпієнти, наповнювачі, носії або стабілізатори у кількостях, відомих фахівцям.

Щоденна доза переважно знаходиться в діапазоні від 0,1 до 100мг, особливо переважно від 10 до 50мг. Вона повинна бути відкоригована в залежності від індивідуальних вимог.