



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76753 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/505

A61K 31/485

A61K 45/00

A61P 25/30 (2006.01)

A61P 25/32 (2006.01)

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

(54) КОМБІНАЦІЯ ГАЛАНТАМІНУ АБО ДЕЗОКСИПЕГАНІНУ ТА ПРОТИЗБУДЖУВАЛЬНОГО АГЕНТА, ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ (ВАРІАНТИ) ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НАРКОТИЧНОЇ АБО ТОКСИЧНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ

1

2

(21) 20031211802

(22) 15.06.2002

(24) 15.09.2006

(86) РСТ/EP02/06630, 15.06.2002

(31) 101 29 265.1

(32) 18.06.2001

(33) DE

(46) 15.09.2006, Бюл. №9, 2006р.

(72) Моорманн Йоахім, DE, Мукке Херманн, АТ,  
Опітц Клаус, DE

(73) ХФ АРЦНАЙМІТТЕЛЬФОРШУНГ ГМБХ, DE

(56) DE A1 19906974 31.08.2000

EP A2 0449247 02.10.1991

EP A2 0424179 24.04.1991

EP A1 0945133 29.09.1999

WO A1 9954280 28.10.1999

(57) 1. Комбінація активних речовин, яка проявляє протизбуджувальну дію, для медикаментозного лікування наркотичної або токсичної залежності, зокрема лікування алкоголізму, і складається із комбінації щонайменше одного інгібітора ацетилхолінергетери та щонайменше однієї речовини, що має антизбуджувальну активність, яка відрізняється тим, що інгібітор ацетилхолінергетери вибраний з групи, до складу якої входять галантамін та дезоксипеганін, а також їх фармакологічно прийнятні солі та похідні, а речовина або одна з речовин, що мають антизбуджувальну активність, вибрана з групи, що складається з антагоніста NMDA-рецептора та модуляторів метаболічних рецепторів глутамату.

2. Комбінація активних речовин за п.1, яка відрізняється тим, що антагоніст NMDA-рецептора вибирають переважно з групи, до складу якої входять акампросат та мемантин, а також їх фармакологічно прийнятні солі та похідні.

3. Комбінація активних речовин за п.1, яка відрізняється тим, що модулятор метаболічних рецепторів глутамату вибраний з групи, що складається з 3,6-дигідро-3,5-диметил-6-(4-етоксифеніл)-2-(4-метансульфоніламінофенілсульфоніл)-2Н-1,2-оксазину або 2-(4-ацетиламінобензенсульфоніл)-

3,6-дигідро-3,5-диметил-6-(4-метоксифеніл)-2Н-1,2-оксазину; 3-(3-хлоробензоїламіно)-1-[2-(3-хлорофеніл)етил]-3-метилпіролідін-2-тіону та його фармакологічно прийнятних похідних.

4. Комбінація активних речовин за одним з пп.1-3, яка відрізняється тим, що вона представлена у формі лікарського препарату, причому разова доза галантаміну або однієї з його фармакологічно прийнятних солей або похідних переважно становить 1-50мг, або разова доза дезоксипеганіну або однієї з його фармакологічно прийнятних солей, або похідних переважно становить 10-500мг, та разова доза акампросату або однієї з його фармакологічно прийнятних солей, або похідних переважно становить 100-5000мг, або разова доза мемантину або однієї з його фармакологічно прийнятних солей, або похідних переважно становить 1-50мг, або разова доза модулятора метаболічних рецепторів глутамату або однієї з його фармакологічно прийнятних солей, або похідних переважно становить 0,1-100мг.

5. Комбінація активних речовин за одним із зазначених вище пунктів, яка відрізняється тим, що вона представлена у формі лікарського препарату, який представлений у вигляді депо.

6. Комбінація активних речовин за одним із зазначених вище пунктів, яка відрізняється тим, що вона представлена у формі лікарського препарату для орального застосування.

7. Комбінація активних речовин за одним із зазначених вище пунктів, яка відрізняється тим, що вона представлена у формі лікарського препарату для парентерального застосування.

8. Комбінація активних речовин за п.7, яка відрізняється тим, що вона представлена у формі лікарського препарату для трансдермального застосування.

9. Застосування комбінації активних речовин за одним з пп.1-3 для одержання лікарських препаратів для медикаментозного лікування наркотичної або токсичної залежності, зокрема лікування алкоголізму.

(13) C2

(11) 76753

(19) UA

10. Застосування за п.9, яке **відрізняється** тим, що лікарський препарат представлений у певній формі застосування у вигляді депо.

11. Застосування за п.9 або 10, яке **відрізняється** тим, що лікарський препарат одержують у формі препарату для орального застосування.

12. Застосування за п.9 або 10, яке **відрізняється** тим, що лікарський препарат одержують у формі препарату для парентерального застосування.

13. Застосування за п.12, яке **відрізняється** тим, що лікарський препарат одержують у формі препарату для трансдермального застосування.

14. Застосування за одним з пп.9-13, яке **відрізняється** тим, що разова доза галантаміну або однієї з його фармакологічно прийнятних солей, або

похідних в лікарському препараті переважно становить 1-50мг, або разова доза дезоксипеганіну або однієї з його фармакологічно прийнятних солей або похідних переважно становить 10-500мг, та разова доза акампросату або однієї з його фармакологічно прийнятних солей, або похідних в лікарському препараті переважно становить 100-5000мг, або разова доза мемантину або однієї з його фармакологічно прийнятних солей, або похідних переважно становить 1-50мг, або разова доза модулятора метаболічних рецепторів глутамату або однієї з його фармакологічно прийнятних солей, або похідних в лікарському препараті переважно становить 0,1-100мг.

Даний винахід стосується комбінацій активних речовин та їх застосування для медикаментозного лікування наркотичної або токсичної залежності, зокрема алкоголізму. При цьому комбінація активних речовин складається із щонайменше одного модулятора холінергічної системи та щонайменше однієї речовини, яка проявляє протизбуджувальну дію. Крім того даний винахід стосується застосування згаданих вище комбінацій активних речовин для одержання лікарських препаратів, які сприяють лікуванню зловживання наркотичними або токсичними засобами, зокрема зловживання алкоголем.

Споживання наркотичних та токсичних речовин, зокрема алкоголю призводить, як відомо, до виникнення таких симптомів, як порушення сприйняття, втрата пам'яті, розлад когнітивної здатності, загальна втрата контролю, агресивність та порушення координації рухів. Якщо токсична речовина споживається свідомо, то, незважаючи на те, що такі ефекти направлені на особу, що споживає токсичну речовину, вони також за певних обставин вважаються шкідливими. Додатковий фактор полягає в тому, що тяжкість та тривалість таких симптомів можуть варіюватися, та для споживача токсичної речовини часто важко наперед оцінити такі симптоми.

Зокрема, при хронічній залежності та постійному зловживанні токсичною речовиною існує небезпека виникнення не тільки загальновідомих пошкоджень органів, але й загроза виникнення постійних проявів порушень функцій, які, наприклад, спричиняють розлад когнітивної функції, зокрема, процесу запам'ятовування. Це може також призводити до спорадичних або постійних станів деменції. Можуть також мати місце хронічні прояви згаданих раніше психіатричних симптомів, такі, як загальна втрата контролю. Ці хронічні наслідки зловживання алкоголем, які подібним чином виникають також при інших формах залежності від токсичної речовини, являють собою значну перешкоду для успішного проведення наркологічного лікування. Так, відомо, що втрата контролю, спричинена хронічним зловживанням алкоголем, робить абстиненцію неможливою для особи, що

страждає на алкоголізм. Це є основною причиною, чому навіть алкоголіки, яких піддавали наркологічному лікуванню, схильні до рецидивів, часто із серйозними наслідками. Саме від цього спостереження походить принцип, що "контрольоване споживання алкоголю" є неможливим для особи, яка має залежність.

Крім того відомо, що існують значні індивідуальні відмінності у поведінці при споживанні токсичної речовини, з цієї причини, наприклад, алкоголік можна розділити на різні категорії. Проблема для певних споживачів алкоголю полягає в тому, що після того, як перевищується окрема індивідуальна гранична доза, виникає швидка загальна втрата контролю зі згаданими вище побічними ефектами. Особи, що страждають на алкоголізм, звичайно нездатні вчасно усвідомити, що вони вже досягли своєї граничної дози або навіть свого персонального ризику рецидиву. Втрата контролю, що при цьому відбувається, часто призводить до подальшого надлишкового споживання алкоголю. Особливо тяжко від цього страждають особи, яких вже було піддано лікуванню абстинентного синдрому, та які внаслідок цього мають рецидиви.

Загально відомо, що втрата контролю, спричинена хронічним зловживанням наркотичною речовиною, що викликає звикання, а також розлад пам'яті (та навіть деменція), часто мають серйозні наслідки для особи, що страждає на алкоголізм, та для її оточення, такі як, наприклад, нездатність до праці, нездатність планувати свою щоденну роботу, нездатність зав'язувати та підтримувати соціальні контакти, що в результаті цього призводить до соціальної ізоляції.

Прояви порушень функцій, спричинені споживанням наркотичної речовини, наприклад, пошкодження когнітивної функції, часто не зникають навіть після успішно завершеної терапії абстинентного синдрому. Додатковими психіатричними або церебральними порушеннями, що виникають при зловживанні алкоголем або зловживанні іншими токсичними речовинами, є, наприклад: перцептуальні ілюзії або галюцинації, амнезія, зміни свідомості, формальні порушення розумових здатностей, порушення пам'яті, нав'яз-



залежних від алкоголю людей на прийняття алкоголю, оскільки гостра інтоксикація алкоголем зменшує це перезбудження нервової системи. Ані галантамін, ані дезоксипеганін не впливають на хронічне нервове перезбудження, тому саме придушення потягу до алкоголю за допомогою цих речовин неможливе.

Тому задача даного винаходу полягала в описі лікарських препаратів, які б зменшували індуковане алкоголем перезбудження, при цьому значно не впливаючи на фізіологічне збудження, та які б не мали побічних ефектів, таких як, наприклад, сильне заспокоєння або розлад когнітивної здатності, з метою зменшення вживання алкоголю.

Несподівано з'ясували, що задача, яка лежить в основі винаходу, може бути вирішена за допомогою комбінації модулятора холінергічної системи та певної підгрупи речовин, які проявляють проти-збуджувальну дію.

Згідно з винаходом можуть бути застосовані такі модулятори холінергічної системи, які поряд з інгібіторним впливом на холінестеразу проявляють також вплив на нервові закінчення. Це, наприклад, може відбуватися за допомогою речовин, які як інгібітори холінестерази безпосередньо стимулюють рецептори ацетилхоліну на нервових закінченнях пресинаптичних нервових закінчень, або за допомогою речовин, які одночасно інгібують як ацетилхолінестеразу, так і моноаміноксидазу.

Як модуляторам холінергічної системи, яка має описані вище властивості, перевагу надають галантаміну або дезоксипеганіну або їх фармакологічно прийнятним похідним. Само собою зрозумілим для фахівця є той факт, що галантамін або дезоксипеганін застосовують у формі їх вільних основ або у формі їх відомих солей або похідних. Так, наприклад, замість солей або адитивних сполук галантаміну застосовують також описані в науковій літературі та в описах до патентів похідні галантаміну, якщо вони є інгібіторами ензиму холінестерази або модуляторами рецепторів ацетилхоліну або якщо вони проявляють обидві фармакологічні активності. Сюди зокрема належать:

- наведені в [патентних заявках WO-9612692/EP-0787115/US-6043359], а також [WO-9740049/EP-0897387 та WO-032199 (Waldheim Pharmazeutika GmbH або Sanochemia Pharmazeutika AG)] сполуки, до яких зокрема належать:

- (-) -N-диметилгалантамін;
- (-)-N-диметил-N-алтгалантамін;
- (-) -(6-диметокси)-6-гідроксигалантамін (SPH-1088);
- (+/-) N-диметилгалантамін-N-трет-бутилкарбоксамід (SPH-1221);
- (-) N-диметилгалантамін-N-трет-бутилкарбоксамід;

- наведені в [патентних заявках EP-0648771 та EP-0653427 (Hoechst Roussel Pharmaceuticals Inc.)], а також [Drugs Fut. 21(6), 621-635 (1996) та J. Pharmacol. Exp. Ther. 277(2), 728-738 (1996)] сполуки, до яких зокрема належать:

- (-) -6-О-диметилгалантамін;
- (-) -(6-О-ацетил)-6-О-диметилгалантамін (P11012);

(-) -(6-О-диметил)-6-О-[(адамантан-1-іл)карбоніл]галантамін (P11149);

(-) -(6-О-диметил)-6-О-(триетилсиліл) галантамін;

(-) -(6-О-диметил)-6-О-(триізопропілсиліл) галантамін;

(-) -(6-О-диметил)-6-О-(триметилсиліл) галантамін;

- наведені в [патентних заявках WO-9703987/EP-0839149/US-5958903 (Societe de Conseils de Recherches et D'Applications Scientifiques, S.C.R.A.S)] сполуки, до яких зокрема належать:

бромгідрат (6-О-диметил)-6-О-(8'-фталімід-октил)галантамінію;

бромгідрат (6-О-диметил)-6-О-(4'-фталімід-бутил)галантамінію;

бромгідрат (6-О-диметил)-6-О-(10'-фталімід-децил)галантамінію;

бромгідрат (6-О-диметил)-6-О-(12'-фталімід-додецил)галантамінію;

трифторацетат 10-N-диметил-10-N-(10'-фталімідбутил) галантамінію;

трифторацетат 10-N-диметил-10-N-(10'-фталімідгексил)галантамінію;

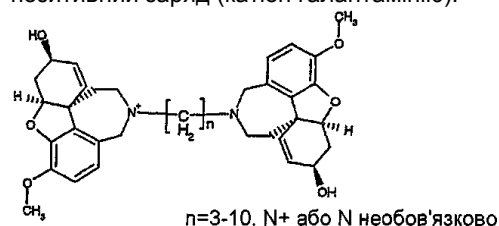
бромгідрат 10-N-диметил-10-N-(10'-фталімід-октил)галантамінію;

бромгідрат 10-N-диметил-10-N-(10'-фталімід-додецил)галантамінію;

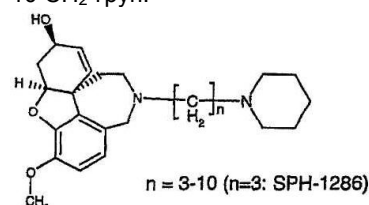
бромгідрат 10-N-диметил-10-N-(12'-фталімід-додецил)галантамінію;

бромгідрат 10-N-диметил-10-N-(6'-піроло-гексил)галантамінію;

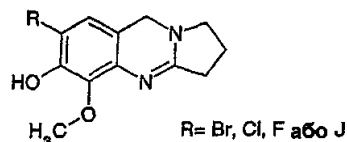
- описані в публікації Bioorg. Med. Chem. 6(10), 1835-1850 (1998) (-) N,N'-диметил-N,N'-біс-галантамін похідні наведеної нижче формули, причому з'єднувальна група ("алкільний місток") між атомами азоту обох молекул галантаміну може містити 3-10 CH<sub>2</sub>-груп та одна з двох молекул галантаміну незалежно може нести на атомі азоту позитивний заряд (катіон галантамінію):



- описані в [публікації J. Cerebral Blood Flow Metab. 19 (Suppl. 1), S19 (1999)], а також в [Proteins 42, 182-191 (2001)] (-) N-диметил-N-(3-піперидинпропіл)галантамін (SPH-1286), а також їх аналоги з "алкільними місточками", які мають до 10 CH<sub>2</sub>-груп:



В літературних джерелах замість дезоксипеганіну слід розуміти також його похідні, якщо вони одночасно є інгібіторами ацетилхолінестерази та моноамінооксидази. Сюди відносять описаний в [Synthetic Communs. 25 (4), 569-572 (1995)] 7-бромдезоксипеганін, а також описані в [Drug Des. Disc. 14, 1-14 (1996)] 7-гало-6-гідрокси-5-метоксидезоксипеганіни загальної формули



7-бром-6-гідрокси-5-метоксидезоксипеганін,  
7-хлор-6-гідрокси-5-метоксидезоксипеганін,  
7-фтор-6-гідрокси-5-метоксидезоксипеганін,  
7-йод-6-гідрокси-5-метоксидезоксипеганін.

Крім того можуть застосовуватися також описані в [Ind. J. Спет. 24В, 789-790 (1985)] похідні дезоксипеганіну.

Разова доза галантаміну або однієї з його фармакологічно прийнятних солей або похідних становить переважно від 1 до 50мг, в той час як разова доза дезоксипеганіну або однієї з його фармакологічно прийнятних солей або похідних становить переважно від 10 до 500мг.

Згідно з винаходом галантамін або дезоксипеганін або одна з його фармакологічно прийнятних солей або похідних комбінують із щонайменше однією протизапальною речовиною.

Особливо переважно задача вирішується за допомогою комбінації представників певних підгруп протизапальних та фармакологічно прийнятних сполук. Сюди належать:

- селективні, неконкурентні антагоністи активованого NMDA-рецептора, особливо сполуки класу похідних адамантану (такі як, наприклад, мемантин), та певні похідні аміноалкілциклогексану, а також

- сполуки, які поряд з антагоністичним впливом на NMDA-рецептори проявляють також посилюючий вплив на центральну габалінову систему та пом'якшуючий вплив на центральну нервову систему, причому під цими сполуками слід розуміти сполуки структурних класів лінійних аліфатичних сульфонових та аміносульфонових кислот, такі як, наприклад, похідні таурину, зокрема акампросат; та

- сполуки, які модулюють рецептори глутамату таким чином, що перезбудження зменшується описаним вище способом.

Очевидно, що замість акампросату можуть бути застосовані солі структурно споріднених з ним похідних аміноалкансульфонових кислот, які проявляють порівнянну фармакологічну ефективність, передусім всі заявлені в [WO-9937606] (Lipha S.A.) сполуки, до яких зокрема належить магнієва сіль 3-(2-метилпропанойламіно)пропансульфонові кислоти. Там саме стосується похідних мемантину, під якими слід розуміти всі похідні адамантану, які зв'язують активовану форму рецептора N-метил-D-аспартату та блокують збуджувальний вплив лігандів на нього. Зокрема сюди належать інші

похідні 1-аміноадамтану, такі як амантадини, а також аналоги мемантину, що проявляють такі самі фармакологічні властивості, наприклад, 1-аміно-1,3,3,5,5-пентаметилциклогексан (MRZ 2/579).

Крім того в фармацевтичних композиціях галантамін або дезоксипеганін або їх фармакологічно прийнятні солі або похідні комбінують разом з антагоністами різних класів центральних метаболічних рецепторів глутамату (mGluR). Як антагоністи mGluR придатними є зокрема заявлені в [WO-0026198 та WO-0026199] сполуки, такі як 3,6-дигідро-3,5-диметил-6-(4-етоксифеніл)-2-(4-метансульфоніламінофенілсульфоніл)-2Н-1,2-оксазин або 2-(4-ацетиламінобензенсульфоніл)-3,6-дигідро-3,5-диметил-6-(4-метоксифеніл)-2Н-1,2-оксазин, а також заявлений в WO-0069816 3-(3-хлорбензоїламіно)-1-[2-(3-хлорфеніл)етил]-3-метилпіролідін-2-тіон та його споріднені сполуки, названі в цьому документі.

Разова доза акампросату або однієї з його фармакологічно прийнятних солей або похідних становить переважно від 100 до 5000мг, в той час як разова доза мемантину або його фармакологічно прийнятних солей або похідних становить переважно від 1 до 50мг. Доза різних класів антагоністів центральних метаболічних рецепторів глутамату може становити від 0,1мг до 100мг на лікарський препарат.

Лікарські форми, які згідно з винаходом застосовують для прийому комбінації модуляторів холінергічної системи та речовини, яка проявляє протизбуджувальну дію, або модулятору метаболічних рецепторів глутамату, можуть містити одну або кілька наведених нижче добавок:

- антиоксиданти, синергісти, стабілізатори;
- консерванти,
- речовини, що покращують смак,
- барвники,
- розчинники, агенти розчинення,
- поверхнево-активні речовини (емульгатори, солюбілізатори, агенти, що сприяють зв'язуванню, знепінювачі),
- речовини, що впливають на в'язкість та консистенцію, гелеутворюючі речовини,
- речовини, що прискорюють ресорбцію,
- адсорбенти, регулятори вологості, змазки,
- речовини, що впливають на розпад та розчинення, наповнювачі, пептизатори,
- інгібітори вивільнення.

Цей перелік є неповним, всі необхідні речовини вже відомі фахівцю.

Прийом комбінації модуляторів холінергічної системи та речовини, яка проявляє протизбуджувальну дію, може відбуватися орально або парентерально. Для орального прийому лікарські препарати можуть бути одержані у формі пігулок, драже або пастилок. Крім того використовують також рідкі або напіврідкі форми, причому активна речовина представлена у формі розчину або суспензії. Як розчинники або суспендуючі агенти можуть бути використані вода, водні середовища або фармакологічно прийнятні масла (рослинного походження або мінеральні масла).

Лікарські препарати, які містять комбінацію модуляторів холінергічної системи та речовини, яка проявляє протизбуджувальну дію, переважно представлені у формі медикаментів у вигляді депо, які можуть забезпечувати організм цією активною речовиною навіть через тривалий період часу.

Крім того прийом комбінації модуляторів холінергічної системи та речовини, яка проявляє протизбуджувальну дію згідно з винаходом може відбуватися також парентерально. Особливо переважно прийом комбінації модуляторів холінергічної системи та речовини, яка проявляє протизбуджувальну дію, може відбуватися також трансдермально або через слизову оболонку, зокрема за допомогою клейких трансдермальних терапевтичних систем (пластирів з активною речовиною). Це дає можливість пацієнтам, що підлягають лікуванню, через шкіру одержувати активну речовину навіть через тривалий період часу.

Наступна перевага полягає в тому, що зловживання лікарськими препаратами менш ймовірно, ніж при оральному застосуванні. Завдяки попередньо визначеній площі виділення та попередньо встановленій кількості виділення активної речовини передозування пацієнтом може бути виключене. Крім того трансдермальна форма застосування завдяки іншим її властивостям є дуже вигідною, наприклад, це сприяє уникненню ефекту першого проходження або особливому рівномірному регулюванню їх рівня в крові.

Такі трансдермальні системи, що містять комбінацію модуляторів холінергічної системи та речовини, яка проявляє протизбуджувальну дію, зазвичай мають самоклеюку полімерну матрицю з активною речовиною, яка на зворотній стороні покрита непроникним для активної речовини шаром, а клейка сторона, яка виділяє активну речовину, перед нанесенням покрита розчинним захисним шаром. Одержання цих систем та використання при цьому основні та допоміжні речовини загалом відомі фахівцю; структура таких трансдермальних терапевтичних систем описана, наприклад, в німецьких патентних заявках [DE 3315272 та DE 3843239] або в американських [патентах 4769028, 5089267, 3742951, 3797494, 3996934 та 4031894].

Комбінація модулятора холінергічної системи та речовини, яка проявляє протизбуджувальну дію, згідно з винаходом може бути застосована при лікуванні наркотичної або токсичної залежності, для зменшення споживання наркотичних або токсичних засобів.

Комбінація модулятора холінергічної системи та речовини, яка проявляє протизбуджувальну дію, згідно з винаходом може бути застосована для одержання лікарських препаратів для лікування наркотичної або токсичної залежності, щоб зменшити споживання наркотичних або токсичних засобів, зокрема споживання алкоголю.

Задача винаходу вирішується, наприклад, як описано нижче, не обмежуючи при цьому обсяг охорони винаходу.

#### Приклад 1

Медикамент для орального або трансдермального прийому, разова доза якого містить від 1мг до 50мг галантаміну у формі однієї з його фармакологічно прийнятних солей, переважно у формі гідроброміду, або адитивних сполук та від 100мг до 5000мг фармакологічно прийнятної солі N-ацетилгомотаурину, переважно солі кальцію.

#### Приклад 2

Медикамент для орального або трансдермального прийому, разова доза якого містить від 1мг до 50мг галантаміну у формі однієї з його фармакологічно прийнятних солей, переважно у формі гідроброміду, або адитивних сполук та від 1мг до 50мг 1-аміно-3,5-диметиладамантану.

#### Приклад 3

Медикамент для орального або трансдермального прийому, разова доза якого містить від 1мг до 500мг дезоксипеганіну у формі однієї з його фармакологічно прийнятних солей, переважно у формі гідрохлориду, або адитивних сполук та від 100мг до 5000мг фармакологічно прийнятної солі N-ацетилгомотаурину, переважно солі кальцію.

#### Приклад 4

Медикамент для орального або трансдермального прийому, разова доза якого містить від 1мг до 500мг дезоксипеганіну у формі однієї з його фармакологічно прийнятних солей, переважно у формі гідрохлориду, або адитивних сполук та від 1мг до 50мг 1-аміно-3,5-диметиладамантану.