



УКРАЇНА

(19) UA (11) 79752 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61K 31/55
A61K 31/517
A61K 31/485
A61P 25/34 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМБІНАЦІЯ АКТИВНИХ РЕЧОВИН, ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НІКОТИНОВОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ, СПОСІБ ЛІКУВАННЯ

1

(21) 2004010209
(22) 05.07.2002
(24) 25.07.2007
(86) РСТ/EP02/07477, 05.07.2002
(31) 101 34 038.9
(32) 12.07.2001
(33) DE
(46) 25.07.2007, Бюл. №11, 2007р.
(72) Моорманн Йоахім, DE, Мукке Херманн, АТ, Опітц Клаус, DE
(73) ХФ АРЦН АЙМІТТЕЛЬФОРШУНГ ГМБХ, DE
(56) WO A 0048445 24.08.2000
(57) 1. Комбінація активних речовин, що складається із щонайменше одного інгібітора холінестерази та щонайменше одного антагоніста опіоїдного рецептора, яка відрізняється тим, що інгібітор холінестерази вибирають з групи, яка складається з галантаміну та дезоксипеганіну у формі їх вільної основи, їх солей та адитивних сполук, а також їх фармакологічно прийнятних похідних, а антагоніст системи опіоїдних рецепторів вибирають з групи, яка складається з налтрексону, а також його фармакологічно прийнятних солей, похідних та адитивних сполук, для медикаментозного лікування нікотинової залежності.
2. Комбінація активних речовин за п. 1, яка відрізняється тим, що антагоніст системи опіоїдних рецепторів вибирають з групи, яка складається з наступних: гідрохлориду налтрексону і гідроброміду налтрексону.
3. Комбінація активних речовин за п. 1, яка відрізняється тим, що вона представлена у лікарській формі, причому разова доза галантаміну, його фармакологічно прийнятних солей, адитивних сполук або похідних переважно становить 1-50мг, або разова доза дезоксипеганіну або його фармакологічно прийнятних солей, адитивних сполук або похідних переважно становить 10-500мг.
4. Комбінація активних речовин за п. 1, яка відрізняється тим, що вона представлена у лікарській формі, причому разова доза налтрексону, його фармакологічно прийнятних солей, адитивних

2

сполук або похідних переважно становить від 1 до 200 мг.
5. Комбінація активних речовин за одним із зазначених вище пунктів, яка відрізняється тим, що вона представлена у формі депо-препарату.
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. 1-8 для медикаментозного лікування нікотинової залежності.
10. Застосування комбінації активних речовин за одним з пп. 1-8 для виготовлення лікарських препаратів для медикаментозного лікування нікотинової залежності.
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, його фармакологічно прийнятних солей, адитивних сполук або похідних в лікарському препараті переважно становить 1-50мг, або разова доза дезоксипеганіну, його фармакологічно прийнятних солей, адитивних сполук або похідних переважно становить 10-500мг.
15. Застосування за одним з пп. 9 - 14, яке відрізняється тим, що разова доза налтрексону, його

(19) UA (11) 79752 (13) C2

фармакологічно прийнятних солей, адитивних сполук або похідних в лікарському препараті переважно становить від 1 до 200мг.

Даний винахід стосується комбінацій активних речовин та їх застосування для медикаментозного лікування ніотинової залежності, зокрема куріння. При цьому комбінація активних речовин складається із щонайменше одного модулятора холінергічної системи та щонайменше однієї речовини, яка модулює систему опіодних рецепторів. Крім того даний винахід стосується застосування згаданих вище комбінацій активних речовин для одержання лікарських препаратів, які сприяють лікуванню ніотинової залежності, зокрема куріння.

Ніотин та інші алкалоїди тютюну, які потрапляють в організм внаслідок паління, рідше також при жуванні або вдиханні тютюнових виробів, проявляє на центральну нервову систему збуджувальну дію, яка передусім базується на стимулюванні холінергічної та допамінергічної провідних систем. Згідно із сучасним рівнем знань це пояснюється функціональним активуванням та посиленням вираженням пресинаптичних "ніотинових" рецепторів ацетилхоліну (nAChR), на які окрім природного агоніста ацетилхоліну однаковим чином впливає також ніотин та може спричиняти багаторазове виведення відповідних медіаторів (ацетилхоліну та допаміну). Так само інгібування ензиму моноамінооксидази (MAO) тютюновими виробами викликає підвищення рівня вмісту внутрішньосинаптичного допаміну; запеклі курці проявляють зменшену на 20-40% активність MAO-A та MAO-B [див., напр., Berlin und Anthenelli, Int. J. Neuropsychopharmacol. 2001; 4(1): 33-42]. Ці обидва фактори холінергічної та допамінергічної систем значною мірою викликають бажані для курців "корисні" когнітивні ефекти та підвищують настрій [див. Volodymyret al., Nature 1997; том 390, 401-404], хоча вони безпосередньо або опосередковано модулюють і інші провідні системи, які як медіатори використовують норадреналін, серотонін, гама-аміномасляну кислоту (ГАМК) та пептиди, які діють як опіоїди, та у порівнянні з некурцями встановлюють нову змінену нейробіологічну рівновагу в організмі.

Часте та тривале куріння, як відомо, призводить до виникнення великої кількості тяжких функціональних захворювань легенів та серцево-судинної системи, пов'язаних з підвищеним рівнем смертності, а також до збільшення можливості певних ракових захворювань. У державах з розвинутою системою охорони здоров'я згідно зі статистичними даними куріння є найчастішою причиною випадків передчасної смерті. У Німеччині нараховують 11.0000 випадків смертності, спричинених ніотиною залежністю, на ліквідацію наслідків яких щорічно витрачають 80 мільярдів марок.

Через вказані вище нейрофізіологічні зміни, викликані ніотином, була зроблена спроба обме-

16. Спосіб медикаментозного лікування ніотинової залежності, який **відрізняється** тим, що призначають комбінацію активних речовин за одним з пп. 1-8.

жити куріння або запровадити лікування з метою позбавлення від куріння. Фактично успіх лікування ніотинової залежності становить 10-35% утримання від куріння, що загалом є менш ефективним порівняно з результатами лікування алкогольної залежності. Умовляння лікарів ефективно лише в 5% випадків. Фармакологічне заміщення ніотиновим пластиром успішне у 10-15% випадків, що покращується за допомогою додаткового утримання від куріння в найкращому випадку до 30-35%. Хоча слід зауважити, що трансдермальне прийняття ніотину виключає потрапляння канцерогенів з диму, що в жодному разі безпосередньо не впливає на виникнення обумовлених ніотиною залежністю ризиків серцево-судинної системи.

Придатною для орального застосування замість ніотину активною речовиною, яка не містить ніотину, є бупропіон (Zyban®, GlaxoSmithKline), який діє на норадренергічному та допамінергічному рівні та при проведенні клінічних досліджень протягом 1 року досягає 28% утримання (у порівнянні з 8% при застосуванні плацебо) та за іншими параметрами позбавлення від ніотинової залежності є не набагато ефективнішим, ніж трансдермальних ніотин.

Тому існує потреба у лікуванні, яке б базувалося не на безпосередньому заміщенні ніотину та сприяло зменшенню вживання тютюну нешкідливим для здоров'я способом та із якомога меншою кількістю побічних ефектів. Тому протягом років була зроблена велика кількість спроб фармакологічно покращити методи позбавлення від ніотинової залежності, причому поряд з холінергічними модуляторами особливу увагу приділяли опіодним антагоністам, оскільки механізми, що викликають потребу у ніотині, локалізовані в опіодній системі.

Як альтернатива лікуванню ніотинової залежності за допомогою холінергічних модуляторів у [німецькій заявці DE 43 01 782] [еквівалент європейської заявки EP 0 680 326 або американської заявки US 5 643 905] запропоновано, наприклад, застосовувати галантамін, який має зменшувати потяг до ніотину. Те саме стосується дезоксипеганіну, який заявлений з цією метою у [німецькій заявці DE 199 06 979 (еквівалент міжнародної заявки WO 00 48 445)] та на основі своєї здатності одночасно інгібувати моноамінооксидазу має особливо високий терапевтичний потенціал.

Крім того у [US 5 932 238] описана придатна для галантаміну трансдермальна терапевтична система.

Галантамін застосовують також для лікування поліомієліту, хвороби Альцгеймера та різних захворювань нервової системи, а також для лікування глаукоми.

Галантамін (4а,5,9,10,11,12-гексагідро-3-метокси-11-метил-6-Н-бензофуоро-(3а,3,2-ef)-(2)-бензазепін-6-ол) є тетрациклічним алкалоїдом, який зустрічається в деяких рослинах, зокрема у амарилісі. Його можна одержати з цих рослин відомими способами, наприклад, згідно з [DE 195 09 663 A1 або DE-PS 11 93 061] або синтетичним способом, наприклад, [Kametani та ін., Chem. Soc. C. 6, 1043-1047 (1971) або Shimizu та ін., Heterocycles 8, 277-282 (1977)].

На основі своїх фармакологічних властивостей галантамін відносять до групи інгібіторів холінергічних ферментів із зворотною дією. Одночасно галантамін стимулює також вироблення медіатора ацетилхоліну шляхом безпосереднього стимулювання пресинаптичних нікотинічних рецепторів ацетилхоліну. Аналогічне відбувається також на пресинаптичних нервових закінченнях, де він сприяє виробленню допаміну. Ці властивості галантаміну згідно з розповсюдженими теоріями повинні зменшувати потяг до нікотину незалежно від когнітивного контролю. Це є теоретичним підґрунтям документів [DE-40 10 079 та US 5 932 238], які стосуються лікування алкогольної залежності або симптомів позбавлення від алкогольної залежності, та згадується також у [німецькій заявці DE 101 29 265.1], в якій описана комбінація галантаміну та інгібіторів нейрозбуджувальних процесів при вживанні алкоголем.

Описаний для галантаміна комбінований безпосередній холінергічний та опосередкований допамінергічний ефект досягають також за допомогою речовин, які одночасно інгібують ацетилхолінергічного та моноаміноксидазу. Це, наприклад, відбувається у випадку дезоксипеганіну, який зокрема в літературі давніх часів називали також дезоксивазіцин. Крім того було запропоновано застосовувати дезоксипеганін для лікування нікотинічної залежності шляхом зменшення потреби у нікотині або для замінювального лікування наркотичної залежності, або для лікування випадків повторного вживання наркотичних речовин протягом наркологічного лікування [WO 00 48 582], а також для медикаментозного лікування зловживання алкоголем та слабощесть Альцгеймера. Крім того дезоксипеганін може також використовуватись як інгібітор хіолінергічного ферменту як антидот або профілактика при отруєнні органічними естерами фосфорної кислоти, причому він антагонізує церебральний вплив холінергічних отруйних речовин.

Дезоксипеганін (1,2,3,9-тетрагідропіроло[2,1-b]хіназолін) є алкалоїдом формули $C_{11}H_{12}N_2$, який зустрічається в рослинах сім'я парнолистних. Одержання дезоксипеганіну відбувається переважно шляхом ізолювання його із степової рути (*Rhaponticum pinnatifidum*) або шляхом синтезу.

Незважаючи на свій подвійний механізм дії, галантамін та дезоксипеганін придатні лише в незначній мірі ефективно придушувати потяг до нікотинічних речовин. Причина цього полягає в тому, що згідно з тогочасним станом знань активована регулярним курінням ендогенна опіоїдна система значно впливає на потяг до тютюну.

Антагоністи опіоїдних рецепторів, деякі з яких вже давно застосовують у клінічному лікуванні зловживання алкоголем та оплатами, були запропоновані для лікування нікотинічної залежності, наприклад, вузько використовувані активні речовини налтрексон, налоксон та налбуфін для орального застосування або у формі трансдермальних терапевтичних систем [US 6 004 970, US 4 573 995], а також налмефен [US 5 852 032]. Те саме стосується 5,9-диметилбензоморфан циклазопін [US 5 965 567, Maisonneuve und Glick, NeuroReport 1999; 10: 693-696] та пентазоцин. Вони проявляють диференційований спектр дії (на опіоїдні рецептори антагоністичну дію, а на к-опіоїдні рецептори агоністичну дію, а також модуляцію δ -рецепторів).

Оскільки найбільш показовими є результати застосування налтрексону людиною, цю речовину почали також інтенсивно досліджувати у лікуванні нікотинічної залежності. Одержані при цьому результати виявилися досить суперечливими. Хоча окремі приклади та невеликі дослідження показують, що налтрексон за певних умов може зменшувати потяг до куріння та кількість викурених за день цигарок [Psychopharmacology 1998; 140(2): 185-190 sowie J. Clin. Psychiatry 1998; 59(1): 30-31 und Pharmacol. Biochem. Behav. 2000; 66(3): 563-572], результати трьох рандомізованих клінічних досліджень приблизно 180 курців були негативними [Psychopharmacology 1995; 120(4): 418-425, Addiction 1999; 94(8): 1227-1237 und J. Addict. Dis. 1999; 18(1): 31-40]. Крім того було встановлено, що налтрексон у комбінації з нікотинічним для трансдермального застосування повинен придушувати потяг до куріння [Psychopharmacology 1999; 142(2): 139-143], а також, що налтрексон нейтралізує дію нанесеного нікотинічного пластира [Psychopharmacology 1999; 143(4): 339-346], що відповідає результатам попередніх досліджень на тваринах. Знання, одержані з електрофізіологічних експериментів *in vitro*, згідно з якими налтрексон по-різному впливає на певні підтипи нікотинічних рецепторів мозку, що відповідають за активність та вираження [Neuropharmacology 2000; 39(13), 2740-2755], можуть вважатися частковим поясненням останнього феномену, так само як і індивідуальні розбіжності при оральному прийнятті налтрексону та його концентрації в мозку.

Тому зменшення споживання тютюну не відбувається ані при прийомі модуляторів нікотинічних рецепторів, ані при прийомі використовуваних у лікуванні алкоголізму антагоністів опіоїдних рецепторів. Тому задача даного винаходу полягала в описі комбінації активних речовин для одержання лікарських препаратів, які б зменшували потребу у нікотині краще, ніж описані вище методи та які б не мали побічних ефектів, які б в свою чергу через виникнення стресу збільшували потяг до куріння.

Несподівано з'ясували, що задача, яка лежить в основі винаходу, може бути вирішена за допомогою комбінації речовин, які проявляють дію модуляторів холінергічної системи та речовин, що проявляють дію антагоністів опіоїдних рецепторів.

Згідно з винаходом можуть бути застосовані такі модулятори холінергічної системи, які поряд з

інгібіторним впливом на холінергичну проявляють також вплив на допамінергічні нервові закінчення. Це, наприклад, може відбуватися за допомогою речовин, які як інгібітори холінергичних безпосередньо стимулюють рецептори ацетилхоліну на пресинаптичних нервових закінченнях холінергічних та допамінергічних нервових закінченнях, або за допомогою речовин, які одночасно інгібують як ацетилхолінергичну, 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 холінергичної ацетилхолінергичної системи або модуляторами рецепторів ацетилхоліну або якщо вони проявляють обидві фармакологічні активності. Сюди зокрема належать:

- наведені в патентних заявках [WO-96 12 692 / EP 0 787 115 / US 6 043 359], а також [WO 97 40 049 / EP 0 897 387 та WO 0 32 199 (Waldheim Pharmazeutika GmbH або Sanodemia Pharmazeutika AG)] сполуки, до яких зокрема належать:

(-) -N-деметилгалантамін;
 (-) -(N-деметил) -N-алілгалантамін;
 (-) -(6-деметокси)-6-гідроксигалантамін (SPH-1088);
 (+/-) Н-деметилгалантамін-Н-трет-бутилкарбоксамід (SPH-1221);
 (-) Н-деметилгалантамін-Н-трет-бутилкарбоксамід;

- наведені в патентних заявках EP 0 648 771 та EP 0 653 427 (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:

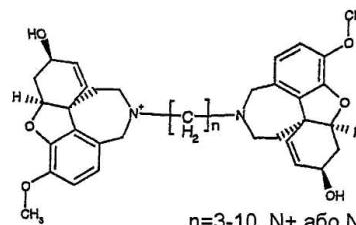
(-) -6-O-деметилгалантамін;
 (-) (6-O-ацетил)-6-O-деметилгалантамін (P11012);
 (-) -(6-O-деметил)-6-O-[(адамантан-1-іл)карбоніл]галантамін (P11149);
 (-)-(6-O-деметил)-6-O-(триетилсиліл)галантамін;
 (-)-(6-O-деметил)-6-O-(триізопропілсиліл)галантамін;
 (-)-(6-O-деметил)-6-O-(триметилсиліл)галантамін;

- наведені в патентних заявках WO 97 03 987 / EP 0 839 149 / US 5 958 903 (Societe de Conseils de Recherches et D'Applications Scientifiques, S.C.R.A.S.) сполуки, до яких зокрема належать:

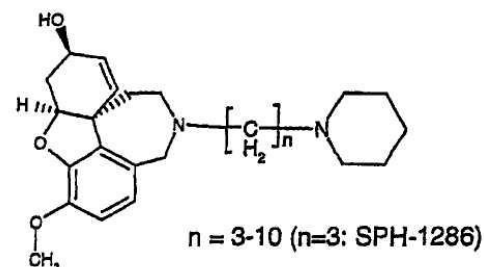
- бромгідрат (6-O-деметил)-6-O-(8'-фталімідооктил)галантамінію;
 - бромгідрат (6-O-деметил)-6-O-(4'-фталімідобутил)галантамінію;
 - бромгідрат (6-O-деметил)-6-O-(10'-фталімідододецил)галантамінію;
 - бромгідрат (6-O-деметил)-6-O-(12'-фталімідододецил)галантамінію;

- трифторацетат 10-N-деметил-10-N-(10'-фталімідобутил)галантамінію;
 - трифторацетат 10-N-деметил-10-N-(10'-фталімідододецил)галантамінію;
 - бромгідрат 10-N-деметил-10-N-(10'-фталімідооктил)галантамінію;
 - бромгідрат 10-M-деметил-10-M-(10'-фталімідододецил)галантамінію;
 - бромгідрат 10-N-деметил-10-N-(12'-фталімідододецил)галантамінію;
 - бромгідрат 10-N-деметил-10-N-(6'-пірологексил)галантамінію;

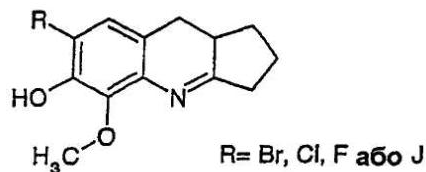
Описані в [публікації Bioorg. Med. Chem. 6(10), 1835-1850 (1998)] (-) N,N'-деметил-N,N'-біс-галантамін похідні наведеної нижче формули, причому з'єднувальна група ("алкільний місток") між атомами азоту обох молекул галантаміну може містити 3-10 CH₂-груп та одна з двох молекул галантаміну незалежно може нести на атомі азоту позитивний заряд (катион галантамінію):



- описані в [публікації J. Cerebral Blood Flow Metab. 79(Suppl. 1), S19 (1999), а також в Proteins 42, 182-191 (2001)] (-) N-деметил-14-(3-піперидинопропіл)галантамін (SPH-1286), а також їх аналоги з "алкільними місточками", які мають до 10 CH₂-груп:



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



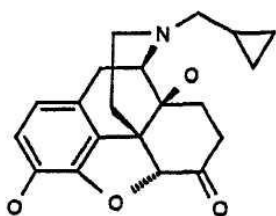
7-бром-6-гідрокси-5-метоксидезоксипеганін,
 7-хлор-6-гідрокси-5-метоксидезоксипеганін,
 7-фтор-6-гідрокси-5-метоксидезоксипеганін,
 7-йод-6-гідрокси-5-метоксидезоксипеганін.

Крім того можуть застосовуватися також описані в [Ind. J. Chem. 24B, 789-790 (1985)] похідні дезоксипеганіну, а саме 1,2,3,9-тетрагідро-6,7-метилендіоксипіроло[2,1-b]хіназолін та 2,3-дигідро-6,7-диметоксипіроло[2,1-b]хіназолін-9(1 H)-он.

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.

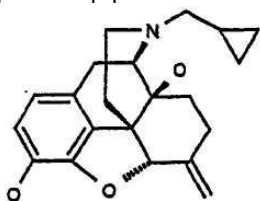
Згідно з винаходом галантамін або дезоксипеганін або одна з його фармакологічно прийнятних солей або похідних комбінують із щонайменше однією речовиною, яка проявляє антагоністичну дію на опіюїдні рецептори.

Особливо переважно задача вирішується за допомогою комбінації представників певних антагоністів опіюїдних рецепторів та фармакологічно прийнятних сполук. Сюди передусім належать:



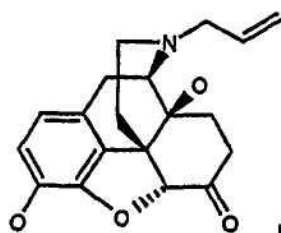
налтрексон

4,5-епокси-17-(циклопропілметил)-3,14-дигідроморфінан-6-он



налмефен

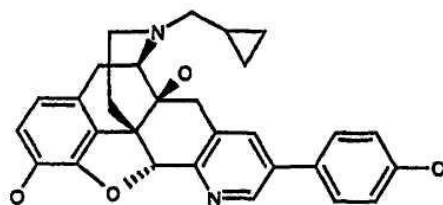
4,5-епокси-5a-17-(циклопропілметил)-6-метилморфінан-3,14-діол



налоксон

4,5-епокси-3,14-дигідрокси-17(2-профеніл)морфінан-6-он, а також налорфін та налбуфін.

Очевидно, що ці речовини можуть бути застосовані у формі їх фармакологічно прийнятних солей та адитивних сполук. Таким чином налтрексон замість часто використовуваного гідрохлориду може бути застосований також як гідро бромід і т.д. Також очевидним є те, що замість наведених вище речовин можуть бути застосовані також їх похідні, що мають схожу фармакологічну ефективність, передусім всі схожі речовини, заявлені у WO 0 112 196 (Southern Research Institute), до яких зокрема належить така похідна налтрексона:



5'-(4-хлорфеніл)-17-(циклопропілметил)-6,7-дідегідро-3,14-дигідрокси-4,5a-епоксипіридо[2',3':6,7]морфінан

Разова доза налтрексона або однієї з його фармакологічно прийнятних солей або похідних становить переважно від 1 до 200мг.

Можна також використовувати модулятор опіюїдного рецептора циклазоцин у його двох стереоізомерних формах ((+) та (-)), а також як рацемічну суміш, те саме стосується і пентазоцину. Разова доза циклазоцину або пентазоцину або однієї з його фармакологічно прийнятних солей або похідних становить переважно від 5 до 100мг.

Лікарські форми, які згідно з винаходом застосовують для прийому комбінації модуляторів холінергічної системи та речовини, яка проявляє дію антагоністу опіюїдних рецепторів або модулятора опіюїдних рецепторів, 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 фізіологічно придатні речовини вже відомі фахівцю.

Прийом комбінації модуляторів холінергічної системи та антагоністів або модуляторів опіюїдних рецепторів, може відбуватися орально або парентерально. Для орального прийому лікарські препарати можуть бути одержані у відомих препаративних формах, наприклад, у формі пігулок, драже або таблеток. 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 олії (рослинного походження або мінеральні масла).

Лікарські препарати, які містять комбінацію модуляторів холінергічної системи та антагоністів або модулятора опіюїдних рецепторів, переважно представлені у формі медикаментів у вигляді депо, які здатні забезпечувати організм цією активною речовиною навіть через тривалий період часу.

Крім того прийом комбінації модуляторів холінергічної системи та антагоністів або модулятора опіоїдних рецепторів згідно з винаходом може відбуватися також парентерально. Особливо переважно прийом комбінації модуляторів холінергічної системи та антагоністів або модулятора опіоїдних рецепторів може відбуватися 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.

Інша перевага полягає в тому, що зловживання лікарськими препаратами при парентеральному застосуванні менш ймовірне, ніж при оральному. 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, це, наприклад, сприяє уникненню ефекту першого проходження або особливому рівномірному регулюванню їх рівня в крові.

Такі трансдермальні системи, що містять комбінацію модуляторів холінергічної системи та антагоністів або модулятора опіоїдних рецепторів, 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

використовувані при цьому основні та допоміжні речовини загалом відомі фахівцю; структура таких трансдермальних терапевтичних систем описана, наприклад, в німецьких патентних заявках [DE 33 15 272 та DE 38 43 239] або в американських патентах [US 4 769 028, 5 089 267, 3 742 951, 3 797 494, 3 996 934 та 4 031 894].

Комбінація модулятора холінергічної системи та антагоністів або модулятора опіоїдних рецепторів речовини згідно з винаходом може бути застосована при позбавленні від нікотинової залежності, щоб зменшити споживання тютюну, зокрема цигарок, а також жувального тютюну.

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 10 до 100мг налтрексону, переважно у формі гідрохлориду.

Приклад 2

Медикамент для орального або трансдермального прийому, разова доза якого містить від 10мг до 500мг дезоксипеганіну у формі однієї з його фармакологічно прийнятних солей, переважно у формі гідрохлориду, або адитивних сполук та від 10 до 100мг налтрексону, переважно у формі гідрохлориду.