



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 201 761** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁷ **A 61 K 38/08**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2001126947/14, 05.10.2001

(24) Дата начала действия патента: 05.10.2001

(46) Дата публикации: 10.04.2003

(56) Ссылки: Science. - 1979, vol.205, p.886. RU 2171116 C1, 27.07.2001. RU 2099078 C1, 20.12.1997. RU 2162330 C1, 27.01.2001. RU 2152799 C1, 20.07.2000.

(98) Адрес для переписки:
121165, Москва, Кутузовский пр-т, 30/32,
кв.940, С.К.Судакову

(71) Заявитель:
Научно-исследовательский институт наркологии

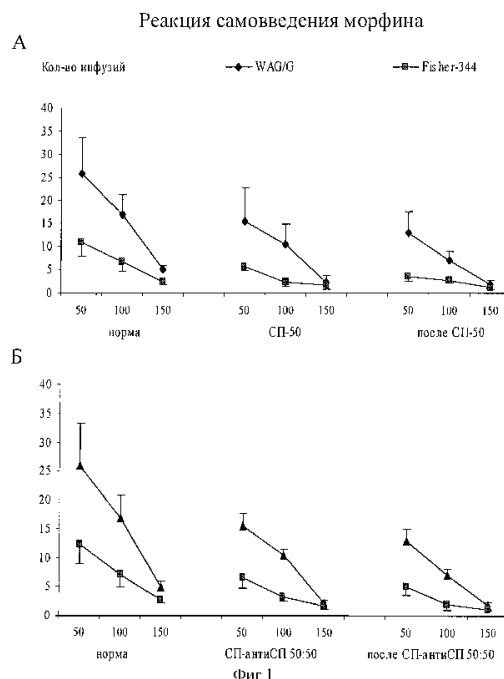
(72) Изобретатель: Судаков С.К.,
Медведева О.Ф., Русакова И.В., Фигурин И.Б.

(73) Патентообладатель:
Научно-исследовательский институт наркологии

(54) СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОПИЙНОЙ НАРКОМАНИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к наркологии, и касается разработки средств против патологического влечения и абстинентного синдрома при опийной наркомании. Для расширения арсенала лечебных средств пептидное соединение СП - Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂ с низкими терапевтическими возможностями используется в композиции с АнтиСП - Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-D-Pro-(spiro- γ lactam)-Trp-NH₂. Изобретение позволяет существенно повысить эффективность лечения опийной наркомании. 3 ил.



RU 2 201 761 C1

RU 2 201 761 C1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 201 761** ⁽¹³⁾ **C1**
 (51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 38/08**

RUSSIAN AGENCY
 FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

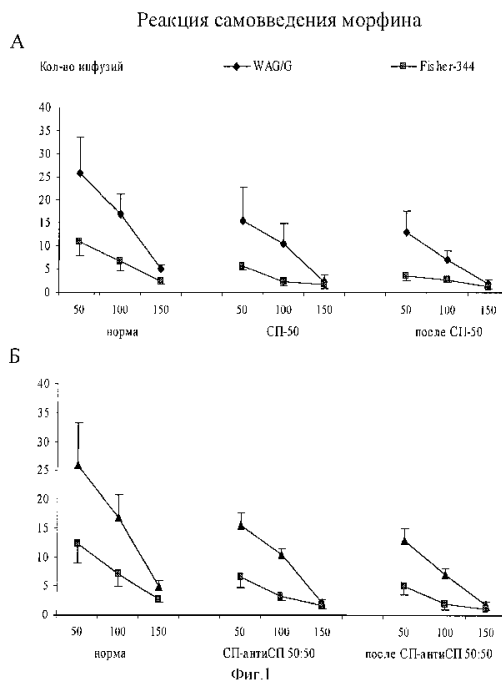
(21), (22) Application: 2001126947/14 , 05.10.2001
 (24) Effective date for property rights: 05.10.2001
 (46) Date of publication: 10.04.2003
 (98) Mail address:
 121165, Moskva, Kutuzovskij pr-t, 30/32,
 kv.940, С.К.Судakovu

(71) Applicant:
 Nauchno-issledovatel'skij institut narkologii
 (72) Inventor: Sudakov S.K.,
 Medvedeva O.F., Rusakova I.V., Figurina I.B.
 (73) Proprietor:
 Nauchno-issledovatel'skij institut narkologii

(54) **PREPARATION FOR TREATING OPIUM NARCOMANIA**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, narcology. SUBSTANCE: innovation deals with elaborating preparations against pathological addiction and abstinence syndrome in case of opium narcomania. For increasing the number of curative preparations the following peptide compound CP - Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂ of low therapeutic properties should be used in composition with AntiCP - Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-D-Pro-(spiro-gammala ctam)- Trp-NH₂. The innovation enables to considerably increase efficiency in treating opium narcomania. EFFECT: higher efficiency of therapy. 3 dwg, 3 ex



RU 2 201 761 C1

RU 2 201 761 C1

Изобретение относится к медицине и биологии, в частности к наркологии, к средствам.

Известно, что введение пептидного соединения Субстанции П -Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂(СП) (соединение описано в журн. Science, 1979, Vol. 205, p.886) приводит к подавлению реакции самовведения морфина у крыс, имеющих изначально сниженный уровень данного нейропептида в мозге (в журн. Бюлл. эксперим. биологии и медицины 2001, т. 132, 10).

Недостатками этого средства является то, что не наблюдается достоверного снижения влечения к морфину у крыс с изначально высоким уровнем СП, а также отсутствие влияния на потребление высоких концентраций морфина. Кроме того, ряд авторов указывает на возможность усиления опийного абстинентного синдрома при введении СП. Поэтому применение СП для лечения опийной наркомании до сих пор представлялось нецелесообразным.

Техническим результатом изобретения является расширение арсенала патогенетических средств для лечения патологического влечения и купирования абстинентного синдрома при опийных наркоманиях и повышения эффективности лечения.

Этот результат достигается тем, что это средство дополнительно содержит пептидный антагонист NK1-рецепторов - Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-D-Pro-(spiro-γ lactam)-Trp-NH₂ (АнтиСП) (Вг. J. Pharmacol. 1990, Vol.99, Suppl. , 62P).

Не вытекает из известного уровня техники, что дополнительное применение пептидного антагониста АнтиСП усиливает лечебные свойства СП. Такое применение принципиально ново и является результатом длительных экспериментальных и теоретических исследований.

На фиг.1 представлено изменение реакции самовведения морфина у крыс линии WAG/G и F-344 в норме, на фоне и после действия СП в дозе 50 мкг/кг (А) или СП-АнтиСП в дозах 50:50 мкг/кг. По оси ординат - количество инфузий морфина, полученных за сеанс. По оси абсцисс - дни, в которые животные получали соответственно по 50, 100 или 150 мкг морфина за одну инфузию.

На фиг.2 представлено изменение реакции самовведения морфина у крыс линии WAG/G и F-344 в норме, на фоне и после действия СП в дозе 25 мкг/кг (А) или СП-АнтиСП в дозах 25:50 мкг/кг. По оси ординат - количество инфузий морфина, полученных за сеанс. По оси абсцисс - дни, в которые животные получали соответственно по 50, 100 или 150 мкг морфина за одну инфузию.

На фиг. 3 представлен суммарный индекс абстиненции у контрольных крыс (1), морфин-зависимых крыс (2), морфин-зависимых крыс, которым вводили СП (3), АнтиСП (4) и СП-АнтиСП (4).

Предлагаемое решение подтверждается следующими примерами.

Пример 1.

Влияние СП-АнтиСП в дозах по 50 мкг/кг на поведение внутривенного самовведения морфина крысами.

Эксперименты проведены на 40 крысах-самцах линии Fischer-344 и 40 крысах

линии WAG/G. Использовали животных весом около 200 г в начале эксперимента. В течение недели до начала и во время эксперимента крысы содержались в индивидуальных боксах, длиной 25, шириной 11 и высотой 20 см при постоянной температуре 21 °С, и световым периодом с 8:00 до 20:00. В начале крысы имели свободный доступ к питьевой воде и питались стандартным комбинированным кормом. За 2 дня до начала первого этапа эксперимента крыс лишали пищи.

Первый этап эксперимента заключался в том, что крыс, после 48-часовой пищевой депривации, на 50 мин помещали в инструментальную камеру (Lafayette Instruments Inc., США), где в результате нажатия крысой на рычаг в кормушку поступала гранула корма (P.S. Noyes Company Inc., США), весом 45 мг. Причем сразу после поступления корма в кормушку наступал латентный период на 17 с, в течение которого нажатия на рычаг не приводили к получению корма. Латентный период сопровождался выключением света в экспериментальной камере. В течение первых двух дней крысы получали гранулу корма после одного нажатия на педаль. В последующие два дня - после двух нажатий. В следующие три дня корм поступал в кормушку после трех, а в течение последующих пяти дней - пяти нажатий. Таким образом, первый этап заканчивали через 12 дней, когда у всех крыс было сформировано стойкое пищедобывательное поведение. Во время первого этапа животные получали вне часовой экспериментальной процедуры 12 г корма.

На тринадцатый, четырнадцатый и пятнадцатый день 8 крысам каждой линии за 15 мин до очередного сеанса пищедобывательного поведения вводили внутривенно по 50 мкг/кг СП и 50 мкг/кг АнтиСП, а еще 8 крысам каждой линии - изотонический раствор хлорида натрия в качестве контроля. После этого у этих животных повторяли сеансы пищедобывательного поведения еще три дня.

После окончания первого этапа остальных 24 крысам каждой линии под кетаминным наркозом (100 мг/кг) были имплантированы двухкомпонентные синтетические катетеры через отверстие в яремной вене. Внутривенная часть представляла из себя силиконовую трубочку (Dow Coming Corp., США) наружным диаметром 1,2 мм и длиной 25 мм. Кончик катетера находился в области верхней полой вены. Остальная часть катетера была сделана из виниловой трубки (Dural Plastic and Engineering, Австралия), наружным диаметром 1,0 мм и длиной 55 мм, с одной стороны специальным переходником (Small Parts Inc., США) соединенной с внутривенным участком, а другой - закрепленной на наружной стороне кожи шеи животного со стороны спины.

После восстановительного периода (7 сут), в течение которого крысы находились в индивидуальных боксах со свободным доступом к пище и воде, крыс помещали на 50 мин в те же экспериментальные камеры, в которых осуществлялось пищедобывательное поведение. Свободный конец вживленного катетера соединяли через жидкостной крутящийся контакт с точным насосом (Harvard Apparatus, США). Пятикратное нажатие на педаль приводило к тому, что

через вживленный катетер в верхнюю полую вену оперированных крыс (по 16 крыс каждой линии) поступало 100 мкг морфина гидрохлорида, растворенного в 0,05 мл изотонического раствора хлорида натрия. Крысы помещались в экспериментальные установки для изучения поведения внутривенного самовведения морфина в течение 9 дней. За это время все крысы формировали поведение со стабильным потреблением морфина. На 10-й, 11-й и 12-й день, в результате пятикратного нажатия педали в экспериментальной камере, крысы получали по 50, 100 или 150 мкг морфина соответственно. В следующие три дня данные процедуры повторяли, однако 8 животным каждой линии за 15 мин до начала ежедневной сессии вводили внутривенно по 50 мкг/кг СП и 50 мкг/кг АнтиСП, 8 животным каждой линии вводили только 50 мкг/кг СП, а 8 контрольным крысам каждой линии - изотонический раствор хлорида натрия. В следующие три дня повторяли регистрацию поведения самовведения, также используя три дозы морфина.

Результаты экспериментов обрабатывали, используя t-критерий Стьюдента.

Крысы обеих линий легко переучивались получать вместо пищевого подкрепления инъекции морфина. Однако крысы линии Fischer-344 в первый день замены подкрепления осуществляли значительно большее количество нажатий на педаль ($27,2 \pm 4,25$), чем крысы линии WAG/G ($18,85 \pm 2,75$). В последующие дни частота нажатий на педаль крысами линии Fischer-344 постепенно уменьшалась, а у крыс линии WAG/G существенно не изменялась. К концу второй недели от начала самовведения морфина крысы обеих линий потребляли стабильное количество морфина за каждый ежедневный сеанс. Количество нажатий на педаль за один сеанс у крыс линии WAG/G было достоверно больше, чем у крыс линии Fischer-344 (соответственно - $17,5 \pm 4,5$ и $6,65 \pm 2,0$). Уменьшение дозы морфина, получаемой крысой в одной инъекции до 50 мкг, приводило к увеличению количества инъекций, а увеличение дозы до 150 мкг, соответственно снижало количество нажатий на педаль. Введение СП приводило к подавлению потребления морфина, однако достоверным было снижение самовведения только малых доз крысами линии Fischer-344. Введение СП незначительно изменяло самовведение морфина крысами линии WAG/G, а также самовведение средних и больших доз морфина. Введение СП-АнтиСП приводило к существенному подавлению потребления морфина во всех дозах у крыс обеих линий (фиг. 1). Введение изотонического раствора контрольным крысам не оказывало никакого влияния на самовведение крысами раствора морфина. Также не было выявлено никакого влияния СП-АнтиСП на пищедобывательное поведение крыс.

Полученные результаты показывают, что введение крысам СП-АнтиСП в соотношении 50мкг/кг : 50мкг/кг приводит к подавлению реакции внутривенного самовведения морфина, что указывает на угнетение их влечения к морфину. Действие СП-АнтиСП специфично для самовведения морфина и не зависит от генотипа животного.

Пример 2.

Влияние СП-АнтиСП 25мкг/кг-50мкг/кг на поведение внутривенного самовведения морфина крысами.

5 Эксперименты проведены на 40 крысах-самцах линии Fischer-344 и 40 крысах линии WAG/G. Использовали животных весом около 200 г в начале эксперимента. В течение недели до начала и во время эксперимента крысы содержались в индивидуальных боксах, длиной 25, шириной 11 и высотой 20 см при постоянной температуре 21 °С, и световым периодом с 8:00 до 20:00. Вначале крысы имели свободный доступ к питьевой воде и питались стандартным комбинированным кормом. За 2 дня до начала первого этапа эксперимента крыс лишали пищи.

10 Первый этап эксперимента заключался в том, что крыс после 48-часовой пищевой депривации на 50 мин помещали в инструментальную камеру (Lafayette Instruments Inc., США), где в результате нажатия крысой на рычаг в кормушку поступала гранула корма (P.S. Noyes Company Inc., США), весом 45 мг. Крыс обучали пищедобывательному поведению по схеме, описанной в примере 1.

25 На тринадцатый, четырнадцатый и пятнадцатый день 8 крысам каждой линии за 15 мин до очередного сеанса пищедобывательного поведения вводили внутривенно по 25 мкг/кг СП и 50 мкг/кг АнтиСП, а еще 8 крысам каждой линии - изотонический раствор хлорида натрия в качестве контроля. После этого у этих животных повторяли сеансы

30 пищедобывательного поведения еще три дня. После окончания первого этапа остальным 24 крысам каждой линии под кетаминным наркозом (100 мг/кг) были имплантированы двухкомпонентные синтетические катетеры через отверстие в яремной вене. После восстановительного периода (7 сут), в течение которого крыс обучали поведению внутривенного самовведения морфина по методике, описанной в примере 1. На 10-й, 11-й и 12-й день, в результате пятикратного нажатия педали в экспериментальной камере, крысы получали по 50, 100 или 150 мкг морфина соответственно. В следующие три дня данные процедуры повторяли, однако 8 животным каждой линии за 15 мин до начала

35 ежедневной сессии вводили внутривенно по 25 мкг/кг СП и 50 мкг/кг АнтиСП, 8 животным каждой линии вводили только 25 мкг/кг СП, а 8 контрольным крысам каждой

40 линии - изотонический раствор хлорида натрия. В следующие три дня повторяли регистрацию поведения самовведения, также используя три дозы морфина. Результаты экспериментов обрабатывали, используя t-критерий Стьюдента.

55 Крысы обеих линий легко переучивались получать вместо пищевого подкрепления инъекции морфина. Как уже было описано в примере 1, крысы линии Fischer-344 в первый день замены подкрепления осуществляли

60 значительно большее количество нажатий на педаль ($25,9 \pm 3,15$), чем крысы линии WAG/G ($17,15 \pm 2,0$). В последующие дни частота нажатий на педаль крысами линии Fischer-344 постепенно уменьшалась, а у крыс линии WAG/G существенно не изменялась. К концу второй недели от начала самовведения морфина крысы обеих линий потребляли

стабильное количество морфина за каждый ежедневный сеанс. Количество нажатий на педаль за один сеанс у крыс линии WAG/G было достоверно больше, чем у крыс линии Fischer-344 (соответственно - $17,0 \pm 4,3$ и $6,2 \pm 2,1$). Уменьшение дозы морфина, получаемой крысой в одной инъекции до 50 мкг, приводило к увеличению количества инъекций, а увеличение дозы до 150 мг соответственно снижало количество нажатий на педаль. Введение СП в дозе 25 мкг/кг практически не изменяло поведение внутривенного самовведения ни у крыс линии WAG/G, ни у крыс линии Fischer-344. Введение СП-АнтиСП приводило к существенному подавлению потребления морфина во всех дозах у крыс обеих линий. В дни, когда осуществлялись инъекции СП-АнтиСП, и особенно в три последующих дня, наблюдалось практически полное подавление поведения внутривенного самовведения морфина крысами (фиг. 2). Введение изотонического раствора контрольным крысам не оказывало никакого влияния на самовведение крысами раствора морфина. Также не было выявлено никакого влияния СП-АнтиСП на пищедобывательное поведение крыс.

Полученные результаты показывают, что введение крысам СП-АнтиСП в соотношении 25мкг/кг-50мкг/кг приводит к подавлению реакции внутривенного самовведения морфина, что указывает на угнетение их влечения к морфину. Действие СП-АнтиСП специфично для самовведения морфина и не зависит от генотипа животного.

Композицию СП-АнтиСП в соотношении 1:2 можно считать более эффективной, чем при соотношении 1:1 так как при снижении дозы СП наблюдается усиление влияния на влечение к морфину.

Пример 3.

Влияние СП-АнтиСП в дозе 25мкг/кг-50мкг/кг на синдром отмены морфина у морфинзависимых крыс.

Эксперименты проведены на 50 крысах линии Wistar, самцах, весом в начале экспериментов 180-200 г. Крыс содержали в условиях искусственного освещения (12 ч в сутки), постоянного доступа к стандартному комбинированному корму и воде в клетках по 8-10 животных.

Крысам вводили морфин гидрохлорид в течение 8 дней в дозах, возраставших от 10 до 60 мг/кг, 2 раза в день с интервалом 12 ч. 10 Контрольным крысам вместо морфина вводили дважды в день равный объем раствора хлорида натрия. Через 6 ч после последней инъекции животным производили "провокацию" абстинентного синдрома инъекцией антагониста опиоидных рецепторов, налоксона, в дозе 1 мг/кг. Через 10 мин после этого крыс индивидуально помещали в автоматизированную установку "открытое поле" на 3 мин для регистрации появления специфических абстинентных реакций: отряхиваний, нарушения дыхания, птоза, корчей, скрежета зубами и диареи.

В экспериментах принимало участие 5 групп животных по 10 крыс в каждой группе. За 1 ч перед помещением в "открытое поле" группе "здоровых" крыс, не получавших морфин, так же как и контрольным

"морфинизированным" крысам внутривенно вводили 1 мл/кг изотонического раствора хлорида натрия. Крысам третьей группы внутривенно вводили 25 мкг/кг СП. Крысам четвертой группы вводили 50 мкг/кг АнтиСП. Животным пятой группы внутривенно вводили 25 мкг/кг СП и 50 мкг/кг АнтиСП.

Подсчитывали суммарный показатель абстиненции (сумму имеющихся признаков) и частоту встречаемости признаков индивидуально у каждой крысы. Различия считали достоверными при $p < 0,05$, вычисляя t-критерий для непарных случаев.

В результате экспериментов было установлено, что у животных контрольной группы наблюдались признаки синдрома отмены морфина разной степени выраженности. Средний суммарный показатель, характеризующий все исследуемые общеповеденческие и специфические реакции животных, в контрольной группе был равен $9,7 \pm 1,8$. "Здоровые" крысы, которым вместо морфина вводили изотонический раствор хлорида натрия, также имели определенное значение суммарного показателя ($2,0 \pm 0,45$) за счет таких неспецифических признаков, как встряхивания лапами или головой, редко птоза и скрежета зубами. Введение СП в дозе 25 мкг/кг не приводило к достоверному изменению выраженности абстинентного синдрома, имелась тенденция к его усилению (фиг.3). Введение АнтиСП за 1 ч до тестирования приводило к тому, что проявление абстиненции у этих животных было выражено меньше, чем у контрольных. Средний суммарный показатель был равен $5,67 \pm 1,12$, что на 42% меньше, чем в контроле ($p < 0,05$). Уменьшение суммарного показателя синдрома отмены происходило, в основном, за счет таких показателей, как отряхивания "мокрой собаки", встряхивания головой и лапами, диспноэ, птоз и скрежет зубами. Внутривенное введение СП-АнтиСП вызывало еще большее уменьшение выраженности синдрома отмены: суммарный показатель был равен $2,26 \pm 0,45$. Средний суммарный показатель у группы крыс, получивших инъекцию СП-АнтиСП был в 4,3 раза меньше, чем в контрольной группе и практически не отличался от показателя "здоровых" животных, не получавших морфин.

Таким образом, введение СП-АнтиСП в дозах 25:50 мкг/кг существенно купирует опийный абстинентный синдром у морфинзависимых крыс.

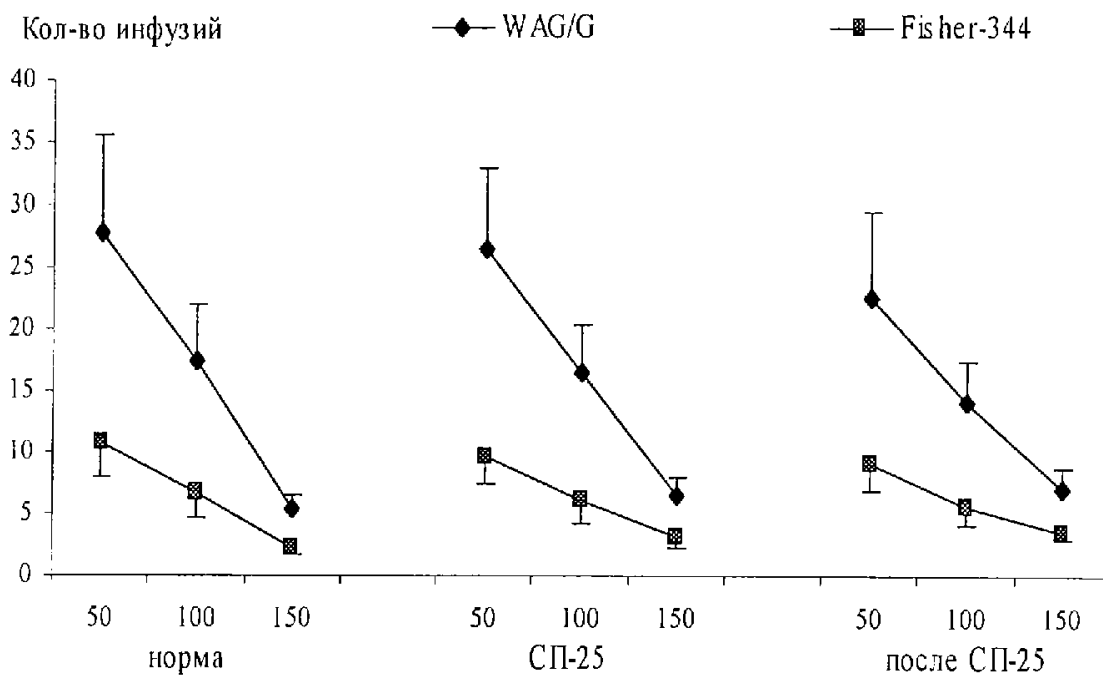
Предлагаемое нами техническое решение, основанное на сочетании агонистов с антагонистами, является новым подходом в комплексном патогенетическом лечении опийной наркомании, особенно на ранних стадиях лечения, что способствует расширению арсенала подобных средств.

Формула изобретения:

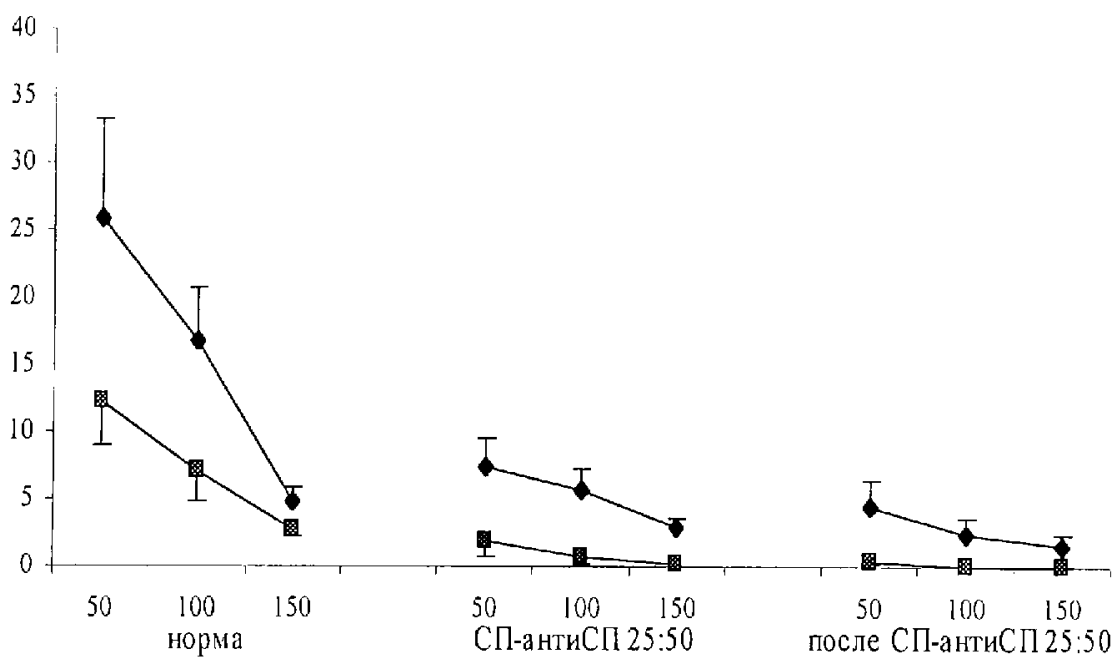
Средство для лечения опийной наркомании, содержащее СП - Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂, отличающееся тем, что оно дополнительно содержит АнтиСП-Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-D-Pro-(spiro- γ -lactam)-Trp-NH₂.

Реакция самовведения морфина

А



Б

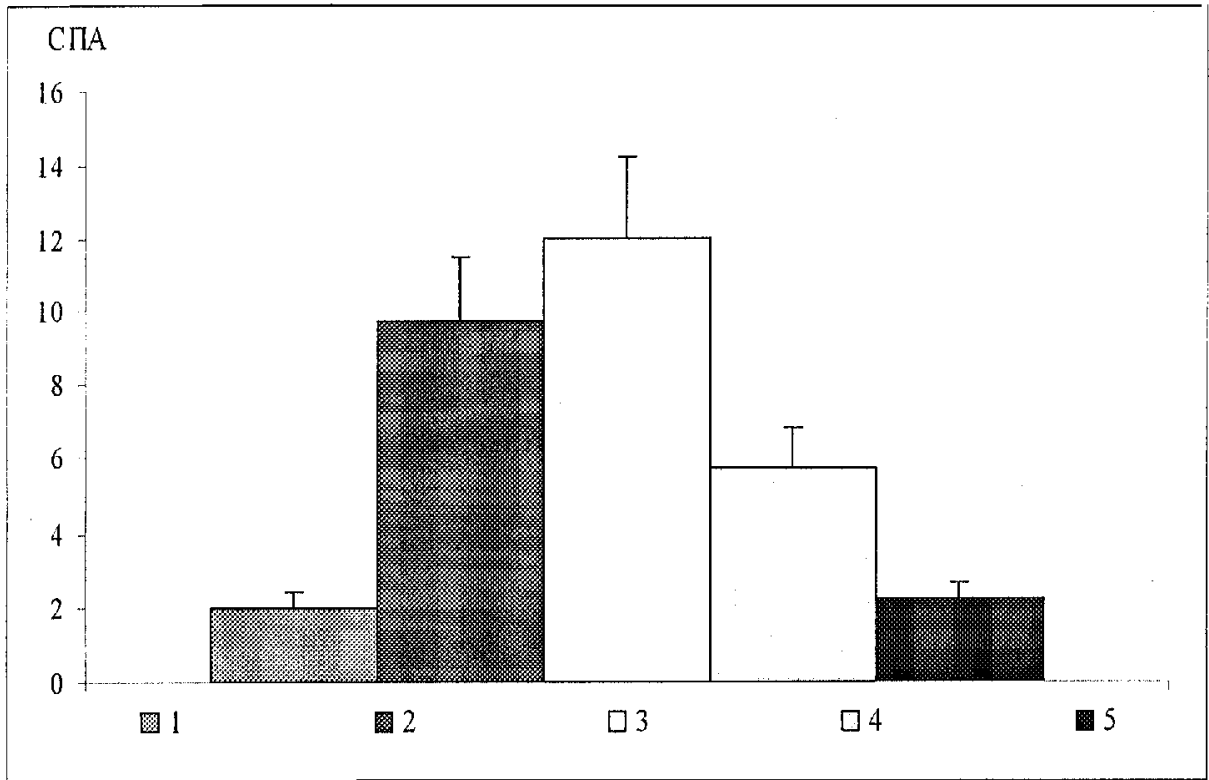


Фиг.2

RU 2201761 C1

RU 2201761 C1

Суммарный показатель абстиненции



Фиг.3

RU 2201761 C1

RU 2201761 C1