



(19) **UA** (11) **79 605** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 20040806803, 28.03.2003

(24) Дата начала действия патента: 10.07.2007

(30) Приоритет: 02.04.2002 US 60/369,285

(46) Дата публикации: 10.07.2007 А61К 31/55
20070101СFI20070115RHUA А61К
31/192 20070101АLI20070124ВHUA
А61К 31/351
20070101СLI20070124ВHUA А61К
31/40 20070101СLI20070124ВHUA
А61К 31/405
20070101АLI20070124ВHUA А61Р
25/28 20070101АLI20070115RHUA

(86) Заявка РСТ:
РСТ/ЕР03/03324, 20030328

(72) Изобретатель:

Лилиенфельд Шон, ЗА,
Гуттерман Елейн М., US,
Гласспул Ройстон Джон, GB

(73) Патентовладелец:

ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ДЕМЕНЦИИ ИЛИ РАССТРОЙСТВА ПАМЯТИ, ПРОДУКТ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ И СРЕДСТВО УСИЛЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ГАЛАНТАМИНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины и касается способа лечения деменции или расстройств памяти, который включает применение терапевтически эффективного количества галантамина (I) и статина (II); продукта, содержащего в качестве первого активного ингредиента галантамин (I), а в качестве второго активного ингредиента статинов (II), как комбинации для одновременного, отдельного или последовательного применения

при лечении пациентов, которые страдают от болезни Альцгеймера или сопутствующих деменций; родственных фармацевтических композиций и их применения.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 10, 10.07.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **79 605** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 20040806803, 28.03.2003

(24) Effective date for property rights: 10.07.2007

(30) Priority: 02.04.2002 US 60/369,285

(46) Publication date: 10.07.2007A61K 31/55
20070101CFI20070115RHUA A61K
31/192 20070101ALI20070124BHUA
A61K 31/351
20070101CLI20070124BHUA A61K
31/40 20070101CLI20070124BHUA
A61K 31/405
20070101ALI20070124BHUA A61P
25/28 20070101ALI20070115RHUA

(86) PCT application:
PCT/EP03/03324, 20030328

(72) Inventor:

Lilienfeld Sean, ZA,
Gutterman Elane M., US,
Glasspool Royston John, GB

(73) Proprietor:

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., BE

(54) **METHOD OF DEMENTIA OR DYSMNESIA TREATMENT, PRODUCT, PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF, AND REMEDY OF INTENSIFICATION OF GALANTAMIN THERAPEUTIC EFFECT**

(57) Abstract:

The present invention relates to a method of treating dementia or a memory disorder comprising administration of a therapeutically effective amount of galantamine (I) and a statin (II). The invention further relates to products containing as first active ingredient galantamine (I) and as second active ingredient a statin (II), as combined preparations for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of patients

suffering from Alzheimer's disease or related dementias; to related pharmaceutical compositions and uses.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 10, 10.07.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 7 9 6 0 5 C 2

U A 7 9 6 0 5 C 2



(19) **UA** (11) **79 605** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
20040806803, 28.03.2003

(24) Дата набуття чинності: 10.07.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 02.04.2002 US 60/369,285

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 10.07.2007A61K 31/55
20070101CFI20070115RHUA A61K
31/192 20070101ALI20070124BHUA
A61K 31/351
20070101CLI20070124BHUA A61K
31/40 20070101CLI20070124BHUA
A61K 31/405
20070101ALI20070124BHUA A61P
25/28 20070101ALI20070115RHUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
РСТ/EP03/03324, 20030328

(72) Винахідник(и):
Лілієнфельд Шон , ZA,
Гуттерман Елейн М., US,
Гласспул Ройстон Джон, GB

(73) Власник(и):
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ДЕМЕНЦІЇ АБО РОЗЛАДУ ПАМ'ЯТІ, ПРОДУКТ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ, ТА ЗАСІБ ПІДСИЛЕННЯ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ЕФЕКТУ ГАЛАНТАМІНУ

(57) Реферат:

Винахід належить до галузі медицини і стосується: способу лікування деменції або розладів пам'яті, що включає застосування терапевтично ефективною кількості галантаміну (I) та статину (II); продукту, що містить як перший активний інгредієнт галантамін (I) та як другий

активний інгредієнт статин (II), як комбінації для одночасного, окремого або послідовного застосування при лікуванні пацієнтів, котрі потерпають від хвороби Альцгеймера або споріднених деменцій; споріднених фармацевтичних композицій та їх застосування.

UA 79605 C2

UA 79605 C2

Опис винаходу

Даний винахід стосується способу лікування деменції або розладів пам'яті, що включає застосування терапевтично ефективної кількості галантаміну (I) та статину (II). Крім того, даний винахід стосується продуктів, що містять як перший активний інгредієнт галантамін (I) та як другий активний інгредієнт статин (II), як комбіновані препарати для одночасного, окремого або послідовного застосування при лікуванні пацієнтів, котрі потерпають від хвороби Альцгеймера або споріднених деменцій; споріднених фармацевтичних композицій та їх застосування.

Хвороба Альцгеймера (AD) являє собою хронічний нейродегенеративний розлад, який характеризується втратою пам'яті та деменцією. Як і у випадку AD, деменції інших видів також асоціюються з втратою пам'яті та деменцією. Як AD, так і інші види деменції також часто супроводжуються поведінковими, психіатричними та/або психологічними симптомами, включаючи психоз, депресію, тривогу та ажитацію, та інші зміни у настрої і аутизм. Фактично, поведінкові, психіатричні та/або психологічні симптоми деменції можуть виявлятися у 60-90% пацієнтів з хворобою Альцгеймера (AD) або з іншими схожими захворюваннями, і є критично важливими, оскільки вони є джерелом значного стресу і можуть спричинити виникнення синдрому зневіри.

Зазначені поведінкові, психіатричні та/або психологічні клінічні прояви, пов'язані з деменцією або розладами пам'яті, зокрема, з хворобою Альцгеймера (AD), можуть оцінюватись за допомогою клінічно визнаних тестів, наприклад, скороченого психіатричного рейтингового тесту, оцінного некогнітивного тесту хвороби Альцгеймера, оцінки глобальної симптоматології родичами, тесту на порушення психічної рівноваги при деменції, реєстру психоневрологічних станів, тесту Корнела на депресію при деменції, реєстру ажитаційних станів Когена-Менсфілда, тесту на геріатричну депресію, рейтингового поведінкового тесту, оцінки непрацездатності при деменції, тесту по оцінці настрою при деменції та інших.

Лікування поведінкових, психіатричних та/або психологічних проявів у пацієнтів з деменцією або розладами пам'яті при первісній медико-санітарній допомозі, у лікарнях та притулках для людей похилого віку включає застосування антипсихотичних засобів, антидепресантів, анксиолітиків та протиепілептичних/протисудомних засобів, таких як карбамазепін та вальпроєва кислота.

Ацетилхолінергаза (AChE) являє собою фермент, що відіграє головну роль у холінергічній (ацетилхоліновій) нейротрансмісії. У фізіологічному плані, гідроліз ацетилхоліну до ацетату та холіну слугує для інактивації ацетилхолінових молекул, виділених із синаптичних закінчень, і таким чином зупиняє подію синаптичної сигналізації, що ініціюється виділенням ацетилхоліну (ACh) із нервового закінчення. AChE інгібітори являють собою клас сполук, котрі інгібують фермент, що руйнує ацетилхолін. Таким чином, через інгібування AChE час перебування ацетилхоліну у даному синапсису подовжується, і тому дія ацетилхоліну підсилюється. Інгібітори ацетилхолінергази включають галантамін, ривастигмін, донепезил та такрин.

Галантамін, відомий також як галансамін або (4aS, 6R, 8aS)-4a, 5, 9, 10, 11, 12-гексагідро-3-метокси-6H-бензофуоро[3a, 3, 2-ef][2]бензазепін-6-ол, являє собою природну органічну речовину, котра може бути одержана із цибулин звичайного проліска снігового та кількох видів амарилісу (Amaryllidaceae), і також може бути одержана синтетичним шляхом. Останнім часом галантамін є предметом клінічної оцінки у плані симптоматичного лікування неврологічних та поведінкових ознак, що пов'язані з хворобою Альцгеймера, і на теперішній час затверджений або знаходиться на стадії затвердження до продажу на багатьох світових ринках під торгівельною маркою REMINYL®.

Відома фармакологія галантаміну включає здатність інгібувати AChE. Терапевтична цінність AChE-інгібітора, такого як галантамін, впливає із того факту, що у мозку AD пацієнта деякі з нейронів, котрі виділяють ACh як синаптичний сигнальний месенджер (нейротрансмітер), є дисфункціональними або нефункціональними через некроз клітин або синаптичну дегенерацію. AChE інгібітори підсилюють ACh-опосередковану синаптичну активність за цих патологічних обставин шляхом подовження часу, протягом якого молекули ACh, виділені залишеними функціональними синаптичними закінченнями, здатні активувати ACh рецептори у мембрані постсинаптичних нейронів. Галантамін є оборотним інгібітором холінергази. Галантамін взаємодіє у конкурентний спосіб з даним ферментом, ацетилхолінергазою і виявляє 10-50-кратну селективність щодо ацетилу відносно бутирилхолінергази.

Останнім часом були відкриті нові фармакологічні властивості галантаміну, виходячи із яких можна припустити, що галантамін може підсилювати активність ACh за механізмами, котрі не залежать від його здатності інгібувати AChE, такими як алостерична модуляція нікотинових рецепторів. Також повідомляється, що галантамін має позитивний вплив на поведінкові та психіатричні симптоми AD.

Галантамін використовується для лікування ряду хронічних захворювань, де може знадобиться довгочасне лікування. Як було показано, галантамін є ефективним у лікуванні артритних розладів; синдромів втоми; маній; шизофренії; дисфункції пам'яті, включаючи хворобу Альцгеймера [патент США за номером US 4663318]; алкоголізм; нікотинову залежність; розлади уваги [заявка WO 99/21561] та розлад циркадного ритму.

Статини інгібують 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А (HMG-CoA) редуктазу, фермент, що обмежує швидкість біосинтезу холестерину, та є корисними у лікуванні та запобіганні гіперхолестеринемії, гіперліпідемії, атеросклерозу і такому подібному.

Існує гіпотетичне співвідношення між холестерином та продукуванням В-амілоїду, білку, що накопичується у мозку пацієнтів з хворобою Альцгеймера; статини можуть знизити продукування В-амілоїду. Мають місце наступні спостереження:

- Пацієнти, що приймають статини (інгібітори HMG коензим-А редуктази), мають нижчу поширеність вірогідної

хвороби Альцгеймера та деменції

- Холестерин підвищує продукування В-амілоїдного пептиду у мозку кролів та мишей

- Статини знижують продукування В-амілоїдного пептиду у нейронах мозку у культурах та у мозку живих тварин (морських свинок)

- Пацієнт з високим рівнем холестерину ліпопротеїнів низької густини виявляє знижену концентрацію В-амілоїду в сироватці при лікуванні ловостатином 40 або 60мг у плацебо контрольованому рандомізованому клінічному випробуванні.

Даний винахід стосується способу лікування деменції або розладу пам'яті, що включає застосування терапевтично ефективної кількості галантаміну (I) та статину (II). Типово, дана деменція є деменцією в результаті хвороби Альцгеймера (AD). Вплив статинів на підтримку когнітивної функції у пацієнтів, що потерпають від хвороби Альцгеймера, та безпечність сумісного уживання статинів і галантаміну досліджувались протягом 5-6 місячного рандомізованого клінічного випробування галантаміну. Комбіноване застосування статину та галантаміну, як виявилось, додає позитивного ефекту в плані когнітивної функції, у порівнянні з результатами застосування лише одного галантаміну.

Статин (II) вибирається із групи, що включає симвастатин, правастатин, ловастатин, флувастатин, аторвастатин або розувастатин, або терапевтично активну форму кислоти солі приєднання вищеперелічених речовин. Зазначені солі включають сольові форми, які здатні утворити активні інгредієнти (II) з відповідними кислотами, такими як, наприклад, неорганічні кислоти, такі як галоїдоводневі кислоти, наприклад, хлористоводнева або бромистоводнева кислота; сірчана; азотна; фосфорна і подібні кислоти; або органічні кислоти, такі як, наприклад, оцтова, пропанова, гідроксиоцтова, молочна, піровиноградна, щавлева, малінова, бурштинова, малеїнова, фумарова, яблучна, винна, лимонна, метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова, р-толуолсульфонова, цикламінова, саліцилова, р-аміносаліцилова, памова і подібні кислоти. Галантамін (I) може зручно використовуватись як (1:1) гідробромідна сіль.

Краще, коли кількість статину (II) дорівнює або менше тієї кількості, що рекомендована у мототерапії із зазначеним статином (II).

Найбільша перевага віддається продуктам, де кількість галантаміну (I) як основи складає 8, 16 або 24мг на дозову форму.

Даний винахід також стосується продуктів, що містять як перший активний інгредієнт галантамін (I) та як другий активний інгредієнт статин (II), як комбіновані препарати для одночасного, окремого або послідовного застосування у лікуванні пацієнтів, котрі потерпають від деменції або розладів пам'яті.

Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять носій та як перший активний інгредієнт галантамін (I) і як другий активний інгредієнт статин (II), краще, кожен у кількості, яка дає терапевтичний ефект у пацієнтів, що потерпають від деменції або розладів пам'яті. Даний винахід також стосується способу одержання вищезазначених фармацевтичних композицій.

Крім того, даний винахід також стосується використання статину (II) для виготовлення ліків, котрі підсилюють терапевтичний ефект галантаміну (I) у пацієнтів, що потерпають від деменції або розладів пам'яті.

Як застосовується у даному тексті, вираз "деменція" включає погіршення інтелектуального та інших розумових процесів, незважаючи на внутрішню причину, що послаблює повсякденну активність і є результатом порушення раніше успішної діяльності. Придатні приклади деменції включають, проте не обмежуючись цим, деменцію, що є результатом хвороби Альцгеймера, судинну деменцію, постінсультну деменцію, деменцію, зумовлену черепно-мозковою травмою, деменцію як результат дифузних церебральних порушень, агресивну деменцію, деменцію як результат хвороби Хантінгтона, деменцію як результат алкоголізму, деменцію як результат дифузного захворювання білої речовини, деменцію, що пов'язана з хворобою Паркінсона, деменцію як результат хвороби тіла Леві (Lewy), деменцію як результат хвороби Піка, деменцію як результат мультисистемної дегенерації, деменцію як результат прогресуючого над'ядерного паралічу, деменцію, що пов'язана з гуамовським (Guam) комплексом ALS (бічний аміотрофічний склероз)-хвороба Паркінсона-деменція, деменцію лобної частки та деменцію як результат кортикальної базальної дегенерації.

Як застосовується у даному тексті, під виразом "розлад пам'яті" мається на думці втрата пам'яті, розумова деградація, погіршення інтелектуальних здібностей та втрата когнітивної функції.

Як застосовується у даному тексті, під виразом "терапевтично ефективна кількість" мається на думці така кількість активної сполуки або фармацевтичного агента, що викликає біологічну або медичну реакцію у тканинній системі, тварини або людини, якої домагається дослідник, ветеринар, лікар або інший клініцист, котра включає послаблення симптомів хвороби або розладу, що піддаються лікуванню. Більш конкретно, у даному винаході, що спрямований на комбінаційну терапію, котра включає застосування галантаміну з одним або більшою кількістю статинів, вираз "терапевтично ефективна кількість" буде означати, що кількість комбінації агентів, що застосовуються сумісно, є такою, що даний комбінований ефект викликає потрібну біологічну або медичну реакцію. Наприклад, терапевтично ефективною кількістю галантаміну та симвастатину буде така кількість галантаміну і така кількість симвастатину, що при їх одночасному або послідовному застосуванні одержується такий комбінований ефект, котрий є терапевтично ефективним. Крім того, фахівцеві у даній галузі буде зрозумілим, що у випадку сумісної терапії із застосуванням терапевтично ефективної кількості, як у прикладі вище, дана кількість галантаміну та/або дана кількість симвастатину індивідуально можуть бути або можуть і не бути терапевтично ефективними.

Як застосовується у даному тексті, вираз "композиція", як мається на думці, охоплює продукт, що включає визначені інгредієнти у визначених кількостях, так само як і будь-який продукт, котрий утворюється, у прямий або непрямий спосіб, в результаті комбінування даних визначених інгредієнтів у визначених кількостях.

Згідно зі способами даного винаходу, окремі компоненти даної комбінації можуть застосовуватись у будь-який придатний спосіб, одночасно, послідовно, окремо або як єдиний фармацевтичний препарат. Коли галантамін та статин(и) призначаються в окремих дозових формах, кількість добових доз кожного компонента може бути однаковою або різною. Галантамін та статин(и) можуть застосовуватись за однаковою або різними схемами уживання. Приклади придатних способів уживання включають, проте не обмежуючись цим, пероральний, внутрішньовенний (iv), внутрішньом'язовий (im), підшкірний (sc), трансдермальний та ректальний. Дані сполуки можуть також вводитись безпосередньо у нервову систему, включаючи, але не обмежуючись цим, за інтрацеребральною, інтравентрикулярною, інтрацеребровентрикулярною, внутрішньооболонковою, інтрацистернальною, інтраспінальною та/або пері-спінальною схемами введення із застосуванням інтракраніальних або інтравертебральних голок та/або катетерів з нагнітальними пристроями або без них. Галантамін та статин(и) можуть застосовуватись згідно з одночасним або переміжним режимами, у той самий або різні моменти часу протягом курсу терапії, одночасно у роздрібнених або цілих формах. Тому слід розуміти, що даний винахід охоплює всі такі режими одночасного або переміжного лікування і вираз "застосування" має інтерпретуватись відповідним чином.

Можливі оптимальні дози та схеми дозування можуть бути легко визначені фахівцями у даній галузі і будуть варіювати у залежності від способу застосування, активності даного препарату та прогресування даного захворювання. Крім того, чинники, що пов'язані з особливостями пацієнтів, які піддаються лікуванню, включаючи стать пацієнта, вік, вагу, дієту, фізичну активність, тривалість уживання та супутні хвороби, також потребують коригування доз та/або схем їх застосування.

Приклад

Метою було оцінити вплив статинів на підтримку когнітивної функції у пацієнтів із хворобою Альцгеймера під час 5- та 6-місячних рандомізованих клінічних випробувань галантаміну.

План дослідження

- Збір даних проводився на базі 3 подвійних сліпих плацебо контрольованих клінічних випробувань, що обмежувались пацієнтами, котрі піддавались лікуванню галантаміном із розрахунку 24мг на добу або плацебо

- Пацієнтів розбивали на категорії, базуючись на галантаміновому статусі та будь-якому застосуванні статину.

Ефективність результатів

- Оцінювали зміни в оцінному когнітивному тесті хвороби Альцгеймера зі стандартними 11 пунктами (ADAS-cog/11) з використанням переносу останнього спостереження (LOCF)

- Порівняння між підгрупами пацієнтів робили з урахуванням суттєвих чинників, що заважали проведенню дослідження.

Безпека результатів

- Розраховували частоти несприятливих побічних ефектів, що звичайно пов'язуються з інгібіторами ацетилхолінестерази, включаючи нудоту, діарею, анорексію та блювання, так само як і будь-яких з цих шлунково-кишкових симптомів, і порівнювали відносний ризик галантаміну зі статином відносно одного галантаміну.

- Розраховували частоти несприятливих подій, що звичайно пов'язуються зі статинами, включаючи болі у спині, судоми литкових м'язів, кістякові болі, атрофію м'язів, м'язову слабкість та міалгію, так само як і будь-яких з цих м'язово-кістякових симптомів, і порівнювали відносний ризик галантаміну зі статином відносно одного статину.

- Розраховували частоти несприятливих подій, що звичайно пов'язуються з інгібіторами ацетилхолінестерази або статинами, включаючи абдомінальні болі або головний біль, і порівнювали відносні ризики галантаміну зі статином відносно одного галантаміну та відносно одного статину.

Обмеження

Як супутня лікарська терапія, зразки статину, що використовувались, були різнорідними за дозами, типом та тривалістю застосування. Дане дослідження не було спрямоване на вивчення статинових ефектів.

Результати

Характеристики груп, що піддавались лікарській терапії, базова демографія та характеристики пацієнтів кожної досліджуваної групи наведені у Таблиці 1.

| Таблиця 1 | | | | | |
|--|-------------------------|-----------------------|------------------------|---------------------|-------------------------|
| Характеристики груп, що піддавались лікарській терапії | | | | | |
| | "Статин+гал 24" n=42 | "Лише статин" n=50 | "Лише гал 24" n=614 | "Відсутні" n=619 | p-значення ¹ |
| Комбіноване випробування | Відсоток | Відсоток | Відсоток | Відсоток | |
| Стать, % жінок | 47,6% | 58,0% | 66,3% | 63,0% | 0,063 |
| Середнє (SD) | | | | | |
| Вік, роки ² | 72,4(8,4) | 74,0 (7,8) 25,7 | 75,7(7,9) | 75,2 (8,2) | 0,045 |
| Базове значення ADAS-Cog | 26,8(11,3) | (8,9) | 26,5(10,1) | 26,8(10,6) | 0,852 |
| Загальний холестерин ³ | 218,0(47,2) | 219,3 (38,1) | 228,3 (43,6) | 224,6 (43,8) | 0,177 |
| Базове значення MMSE ⁴ | 18,2(4,1) | 18,4(3,8) | 18,7(3,8) | 18,7(4,0) | 0,784 |
| | Відсоток | Відсоток | Відсоток | Відсоток | |
| Тяжкість AD, % м'який ⁴ | 61,9% | 66,0% | 64,8% | 64,9% | 0,98 |

Якщо окремо не зазначено, усі значення є середніми (SD-середній квадратичний відхил).
¹Р-значення базуються на дисперсійному аналізі для безперервних змінних та χ^2 -квдраті для категоріальних змінних
²Парні порівняння значущі при $P < 0,05$: "Статин+гал" відносно "Лише гал"; "Статин+гал" відносно "Відсутні"
³Через відсутність даних N=1311
⁴Міні-обстеження розумового стану (MMSE): м'який (MMSE > 18) на відміну від помірного (MMSE < 18)

Пропорція пацієнтів, що приймали статини, складала 6,9% (n=92).
 Статинові підгрупи мали меншу пропорцію жінок (p=0,06).
 Група "Статин+гал" була молодшою на 3 роки, ніж групи без статину (p=0,05).
 Дані групи були схожі за базовим значенням когнітивної функції та загальним холестеринном.
 Розподіл типів статину по групам поданий у Таблиці 2.

| Розподіл типів статину у пацієнтів, що піддавались лікуванню статинами (n = 92), у клінічному випробуванні галантаміну | | | | |
|--|------------------------------|----------------------------|--------------|-------------------------|
| | "Статин+гал 24" ¹ | "Лише статин" ² | Загалом | Р-значення ³ |
| Тип статину ⁴ | Відсоток (n) | Відсоток (n) | Відсоток (n) | |
| Аторвастатин | 2,4% (1) | 18,0% (9) | 10,9% (10) | 0,135 |
| Флувастатин | 11,9% (5) | 8,0% (4) | 9,8% (9) | |
| Ловастатин | 21,4% (9) | 24,0% (12) | 22,8% (21) | |
| Правастатин | 26,2% (11) | 16,0% (19) | 20,7% (19) | |
| Симвастатин | 38,1%(16) | 34,0% (17) | 35,9% (33) | |
| | 100% (42) | 100% (50) | 100% (92) | |

¹Пацієнти піддавались лікуванню галантаміном 24мг/добу та статином як супутня терапія
²Пацієнти піддавались лікуванню плацебо та статином як супутня терапія
³Значення Р базується на χ^2 -квдраті
⁴у 10 пацієнтів, що піддавались лікуванню статинами, котрі використовували 2 типи, лише перший застосований статин був закодований

Пацієнти піддавались лікуванню 5 різними видами статинів (симвастатин, правастатин, ловастатин, флувастатин, аторвастатин) без суттєвої відмінності у розподілу по статиновій групі (p=0,135).
 Симвастатин застосовувався найбільш часто (38,1% у групі "Статин+гал" та 34% у групі "Лише статин").
 Статини, що дають найбільше зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької густини у сироватці (симвастатин та аторвастатин) уживались більшою частиною пацієнтів у групі "Лише статин" (40,5% у групі "Статин+гал" та 52% у групі "Лише статин").
 Статини, що проникають у центральну нервову систему (симвастатин та ловастатин) уживались схожою частиною пацієнтів в обох статинових групах (59,5% у групі "Статин+гал" та 58% у групі "Лише статин").
 Ефективність лікування статинами та галантаміном (дослідження, спрямоване на лікування)
 Когнітивна функція поліпшувалась у групах "Лише гал" (-0,88, SE 0,25) та "Статин+гал" (-2,85, SE 0,91).
 Когнітивна функція знижувалась у групах "Лише плацебо" (2,24, SE 0,24) та "Лише статин" (1,98, SE 0,85).
 Ефект "Лише гал" мав високу значущість (p<0,001), ефекту статинів бракувало значущості (p=0,083), і взаємодія статину та галантаміну не мала значущості (p=0,183).
 Ефект "Статин+гал", "мабуть, перевищував "Лише гал" (p=.037) у парних порівняннях без коректування на множинні порівняння.
 Дані результати базувались на ANOVA, з контролем щодо дослідження та тяжкості AD з використанням MMSE; схожі результати були також знайдені, коли аналізи обмежувались даними спостережуваних захворювань (Таблиця 3).

| Ефективність лікування статином як відображення змін в ADAS-Cog у даних комбінованого випробування | | | | | | |
|--|------------------------------|---------------|---------------|------------|-------------------------|-------------|
| Дані комбінованого Випробування | "Статин +гал 24" | "Лише статин" | "Лише гал 24" | "Відсутні" | р-значення ² | |
| | LS середні (SE) ¹ | | | | | |
| Спостережувані захворювання | n=37 | n=44 | n=503 | n=525 | | |
| Показник зміни ADAS-Cog ³ | -2,53(0,99) | 2,39(0,93) | -0,61(0,28) | 2,48(0,27) | <001 | ліки |
| | | | | | 0,153 | статин |
| | | | | | 0,193 | статин*ліки |
| Дослідження, спрямоване на лікування | n=42 | n=50 | n=614 | n=619 | | |
| Показник зміни ADAS-Cog ⁴ | -2,85(0,91) | 1,98(0,85) | -0,88(0,25) | 2,24(0,24) | <001 | ліки |
| | | | | | 0,083 | статин |
| | | | | | 0,183 | статин*ліки |

¹Середні значення за методом найменших квадратів (LS) та стандартна похибка (SE)
²На основі 4-бічного дисперсійного аналізу з елементами для статину (Y/N), ліків (Гал/Плацебо), дослідження, тяжкості AD на базі MMSE, та статину*ліків
³Також з контролем щодо дослідження (p=0,037) та тяжкості AD (p < .001)
⁴Також з контролем щодо дослідження (p=0,065) та тяжкості AD (p < .001)

Висновки

Галантамін поліпшував когнітивну функцію у пацієнтів з хворобою Альцгеймера підчас 5- та 6-місячних клінічних випробувань, тоді як застосування статинів не давало суттєвого підвищення даної функції при їх окремому застосуванні або у комбінації з галантаміном. Проте, комбіноване застосування статину та галантаміну все ж давало позитивний вклад по відношенню до застосування одного галантаміну. Дані результати також вказують, що для отримання позитивних ефектів у людей більш похилого віку високі дози статину при застосуванні у комбінації з галантаміном можуть і не знадобитися. Через невеликі кількості лікувальних груп дані по несприятливим подіям непереконливі. Комбінація статину та галантаміну може підвищити ризик діареї, абдомінального болю та м'язового або кістякового болю у порівнянні з лікуванням одним статином або галантаміном.

Формула винаходу

- Спосіб лікування деменції або розладу пам'яті у пацієнтів, що потребують такого лікування, який включає призначення даному пацієнту терапевтично ефективної кількості галантаміну (I) та статину (II).
- Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що зазначена деменція є деменцією в результаті хвороби Альцгеймера.
- Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що статин (II) вибирається із групи, котра включає симвастатин, правастатин, ловастатин, флувастатин, аторвастатин або розувастатин, або терапевтично активну форму кислоти солі приєднання будь-якої із перелічених вище сполук, і галантамін (I) є у формі гідробромідної солі галантаміну (1:1).
- Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що кількість статину (II) дорівнює або менше тієї кількості, котра рекомендована до застосування у монотерапії з зазначеним статином (II).
- Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що кількість галантаміну (I) як основи складає 8, 16 або 24 мг на дозовану форму.
- Продукт, що містить як перший активний інгредієнт галантамін (I) та як другий активний інгредієнт статин (II), як комбінація для одночасного, окремого або послідовного застосування при лікуванні пацієнтів, котрі потерпають від деменції або розладу пам'яті.
- Продукт за п. 6, який відрізняється тим, що статин (II) вибирається із групи, котра включає симвастатин, правастатин, ловастатин, флувастатин, аторвастатин або розувастатин, або терапевтично активну форму кислоти солі приєднання будь-якої із перелічених вище сполук, і галантамін (I) є у формі гідробромідної солі галантаміну (1:1).
- Продукт за п. 6, який відрізняється тим, що кількість статину (II) дорівнює або менше тієї кількості, що рекомендується для застосування у монотерапії з зазначеним статином (II).
- Продукт за п. 6, який відрізняється тим, що кількість галантаміну (I) як основи складає 8, 16 або 24 мг на дозовану форму.
- Фармацевтична композиція, що включає носій та як перший активний інгредієнт галантамін (I) і як другий активний інгредієнт статин (II).
- Композиція за п. 10, яка відрізняється тим, що включає носій та як перший активний інгредієнт галантамін (I) і як другий активний інгредієнт статин (II), кожен у кількості, що дає терапевтичний ефект у пацієнтів, які потерпають від деменції або розладу пам'яті.
- Композиція за п. 10, яка відрізняється тим, що статин (I) вибирається із групи, котра включає симвастатин, правастатин, ловастатин, флувастатин, аторвастатин або розувастатин, або терапевтично активну форму кислоти солі приєднання будь-якої із перелічених вище сполук, і галантамін є у формі гідробромідної солі галантаміну (1:1).
- Композиція за п. 10, яка відрізняється тим, що кількість статину (II) дорівнює або менше тієї кількості, котра рекомендована для застосування у монотерапії з зазначеним статином (II).
- Композиція за п. 10, яка відрізняється тим, що кількість галантаміну (I) як основи складає 8, 16 або 24 мг на дозовану форму.
- Застосування статину (II) для виготовлення ліків для підсилення терапевтичного ефекту галантаміну (I) у пацієнтів, що потерпають від деменції або розладу пам'яті.
- Застосування за п. 15, яке відрізняється тим, що статин (I) вибирається із групи, котра включає симвастатин, правастатин, ловастатин, флувастатин, аторвастатин або розувастатин, або терапевтично активну форму кислоти солі приєднання будь-якої із перелічених вище сполук, і галантамін є у формі гідробромідної солі галантаміну (1:1).
- Застосування за п. 15, яке відрізняється тим, що кількість статину (II) дорівнює або менше тієї кількості, котра рекомендована для застосування у монотерапії з зазначеним статином (II).
- Застосування за п. 15, яке відрізняється тим, що кількість галантаміну (I) як основи складає 8, 16 або

24 мг на дозовану форму.

19. Спосіб виготовлення фармацевтичної композиції за будь-яким із пп. 10-14, що включає змішування галантаміну (I), статину (II) та фармацевтично прийнятної носія.

5 Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 10, 10.07.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

U A 7 9 6 0 5 C 2

U A 7 9 6 0 5 C 2