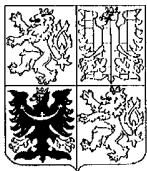


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **26.03.1999**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **26.03.1998**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/98400723**
(33) Země priority: **EP**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.04.2001**
(Věstník č. 4/2001)
(86) PCT číslo: **PCT/EP99/02337**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/48500**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 3525

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/485

A 61 P 25/32

A 61 P 25/30

//(A 61 K 31/485, A 61 K 31:185)

(71) Přihlašovatel:
LIPHA, Lyon, FR;

(72) Původce:
Daoust Martine, Bondevile, FR;
Bonhomme Yves, Les Bains, FR;
Durbin Philippe, Villeurbanne, FR;

(74) Zástupce:
Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Farmaceutický prostředek pro léčení závislosti
na alkoholu a drogách, obsahující opioidní
antagonist a modulátor souhrnu NMDA
receptorů**

(57) Anotace:

Farmaceutický prostředek pro léčení závislosti na alkoholu a drogách obsahuje terapeuticky účinné množství kombinace (i) opioidního antagonisty a (ii) modulátoru souboru NMDA receptorů; jako opioidní antagonist je výhodně obsažen naltrexon a jako modulátor souboru NMDA receptorů je výhodně obsažen modulátor vazebního místa spermidinu acamprosat. Prostředek může mít též podobu soupravy obsahující (i) opioidní antagonist a (ii) modulátor souboru NMDA receptorů.

Farmaceutický prostředek pro léčení závislosti na alkoholu a drogách, obsahující opioidní antagonist a modulátor souhrnu NMDA receptorů

Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutického prostředku pro léčení závislosti na alkoholu a drogách. Dále se vynález týká způsobu léčení závislosti na drogách, jako jsou opioidní deriváty, drogy a konopí, deriváty nikotinu, amfetaminy a utišující prostředky.

Vynález se rovněž týká soupravy, zahrnující farmaceutický prostředek pro léčení závislosti na alkoholu a drogách.

Dosavadní stav techniky

Z výsledků četných studií vyplývá vztah mezi požíváním alkoholu a endogenní opioidní aktivitou (Schulz R., Wuster M., Duka T., Herz A., Acute and chronic ethanol treatment changes endorphin levels in brain and pituitary, *Psychopharmacology*, 68, 221-227, 1980; Hoffman P., Melchior C., Ritzmann R.F., Tabakoff B., Structural requirements for neurohypophyseal peptide effects of ethanol tolerance, *Alcohol Exp. Clin. Res.*, 5, 154, 1981). Požití alkoholu zvyšuje syntézu a uvolňování β -endorfinu v hypofýze, a zdá se, že stimulace opiátových receptorů má jen mírnou souvislost s ovládním kladných posilujících vlastností ethanolu. Tyto výsledky studií naznačily použití opiátových antagonistů (jako jsou naloxon nebo naltrexon) pro zabránění ethanolem způsobené analgesie, intoxikace, komatu (Kianmaa K., Tabakoff B., Neurochemical correlates of tolerance and strain differences in the neurochemical effects of ethanol, *Pharm. Biochem. Behav.*, 18, 383-388, 1983), či nověji pro zabránění závislosti na alkoholu (Davidson D., Amit Z., Naltrexon blocks acquisition of voluntary ethanol intake in rats, *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 21, 677-683, 1997). Bylo shledáno, že naltrexon, jestliže je podáván při podpůrné léčbě, snižuje počet opětovného propadnutí požívání alkoholu u pacientů navyklých na alkohol (O'Malley S.S., Opioid antagonists in the treatment of alcohol dependence: clinical efficacy and prevention of relapse, *Alcohol Alcoholism* 31, 77-91, 1996).

Podstata vynálezu

Vynález skýtá způsob léčení závislosti na alkoholu a drogách, spočívající v tom, že se pacientovi podává terapeuticky účinné množství kombinovaného prostředku sestávajícího z: (i) opioidního antagonisty, jako je naltrexon nebo naloxon, a (ii) modulatoru souhrnu NMDA receptorů, zejména modulatoru vazného místa spermidinu. Vynález se rovněž týká farmaceutických prostředků a farmaceutických souprav, obsahujících zmíněné látky. Takováto kombinovaná léčba překvapivě skýtá účinnou metodu, jíž lze použít pro léčení závislosti na alkoholu a drogách.

Subtyp NMDA receptoru glutamátu vytváří kanál ligandově vázaných iontů působících při excitační neurotransmisi v centrální nervové soustavě ssavců. Aktivace souboru kanálů NMDA receptorů souvisí s řadou fyziologických jevů důležitých pro funkce centrální nervové soustavy vyššího řádu. Nadměrná stimulace tohoto receptoru má za následek přísun Ca^{++} iontů a neuronální excitotoxicitu. Tento ligandově vázaný ionotropní receptor glutamátu podléhá složité regulaci větším počtem ligandů. Jednotlivá regulační vazná místa zahrnují vazné místo pro antagonistu l-glutamátu, vysoce affinní vazné místo pro obligátního koagonistu glycinu, vazné místo, kde zinačnatý ion Zn^{++} způsobuje allosterickou inhibici agonistou vyvolané odezvy nezávisle na membránovém potenciálu, vazné místo uvnitř kanálu, kde se hořečnaté ionty Mg^{++} váží s fenocyklidinem (PCP), dizocilpinem a ketaminem k vytvoření blokády volného kanálu, a oddělené vazné místo pro endogenní polyaminy, spermin a spermidin, které moduluje funkci NMDA receptoru (Bergeron a spolupracovníci, J. Med. Chem., 39, 5257, 1996).

Spermidin může modulovat určité subtypy NMDA receptoru buď mechanismem nezávislým na glycinu, nebo mechanismem závislým na glycinu (nebo oběma mechanismy). Toto působení polyaminů, potenciovat odezvy zprostředkované agonisty, může být vyvoláno jejich ochranou protonového senzoru NMDA receptorů před extracelulárním pH. Vliv polyaminů in vivo bude záviset na skutečné extracelulární hodnotě a na přítomnosti vhodných subjednotek NMDA receptorů citlivých na polyaminy. Tyto účinky polyaminů in vivo na NMDA recep-

tory mohou vysvětlovat nadměrnou aktivaci NMDA receptorů pozorovanou v průběhu některých patologických stavů, při nichž není zachována syntéza polyaminů.

Acamprosát je příkladem sloučeniny, která je schopna vyvolat modulaci souboru NMDA receptorů vzájemným působením na vazné místo citlivé na spermidin.

Jiné sloučeniny, které vyvolávají modulaci souboru NMDA receptorů, jsou:

- antagonisté glycinu, jako je L 701 324 (J. Kotlinska a spolupracovníci, *Psychopharmacology*, 127, 238, 1986);
- ibogain (Popick P. a spolupracovníci, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 275, 753, 1995);
- memantin a deriváty (Popick a spolupracovníci, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 53, 791, 1996);
- ifenprodil a eliprodil (Schoemaker II. a spolupracovníci, *Eur. J. Pharmacol.*, 176, 240, 1990);
- modulátory souboru NMDA receptorů na vazném místě glycinu (Bienkowski p., *Alcohol*, 15, 87, 1990).

"Podáváním kombinovaného prostředku" a pod., což se týká složky (i) a složky (ii), se rozumí postup, při němž se tyto složky podávají pacientovi současně. Současností se zde rozumí, že každá složka se může podávat v tutéž dobu s druhou složkou nebo následně po ní v různých časových okamžicích. Avšak, pakliže nejsou obě složky podávány zároveň, měly by být podány v dostatečně krátkém časovém intervalu po sobě, tak aby měly požadovaný léčebný účinek. Vhodné časové intervaly při podávání a pořadí složek budou odborníkům zřejmé po seznámení s tímto vynálezem. Výhodně se všechny složky podávají zároveň, a jestliže nejsou podávány zároveň, je výhodné je podávat po sobě v intervalech kratších než jedna hodina.

Vynález se dále týká farmaceutických prostředků zahrnujících nebo sestávajících se v podstatě z kombinace opioidního antagonisty (například naltrexonu) a modulátoru souboru NMDA receptorů. Tyto

prostředky mohou být v tuhé, kapalné, transdermální, transnasální podobě nebo v podobě s protražovaným účinkem, a mohou dále obsahovat vhodný farmaceutický nosič. Příklady takových prostředků pro orální aplikaci jsou povlečené tablety a tobolky.

Vynález rovněž zahrnuje farmaceutické soupravy, obsahující nebo sestávající v podstatě z opioidního antagonisty (jako je naltrexon) a z modulátoru souboru NMDA receptorů. V takovéto soupravě mohou být opioidní antagonist a modulátor souboru NMDA receptorů přítomny v oddělených lékovkách jakožto sloučeniny, a/nebo v oddělených lékovkách jako sloučeniny spolu s farmaceuticky vhodným nosičem. Alternativně mohou být opioidní antagonist a modulátor souboru NMDA receptorů přítomny společně v jedné nebo několika lékovkách, s nosičem nebo bez něho. Tak například vynález zahrnuje farmaceutické soupravy obsahující lékovku s opioidním antagonistou a další lékovku s modulátorem souboru NMDA receptorů, přičemž každá z obou lékovek popřípadě také obsahuje nosič.

Prostředky a soupravy podle vynálezu se mohou aplikovat při léčbě alkoholové a drogové závislosti.

Pro použití k léčbě chorob charakterizovaných abnormálně vysokým požíváním alkoholu bývá denní dávka účinných složek v rozmezí asi 0,5 až 20 mg/kg tělesné hmotnosti pro opioidního antagonistu jako je naltrexon a asi 10 až 400 mg/kg tělesné hmotnosti pro modulátor souboru NMDA receptorů jako je acamprosat.

Stručný popis výkresu

Na obr. 1 je znázorněn graf požívání alkoholu v první serii pokusů na krysách.

	stav před léčbou	CONT = kontrola
	stav při léčbě	AC = acamprosat
	stav po léčbě	NTX = naltrexon

Neočekávaný účinek kombinovaného prostředku podle vynálezu je doložen dále uvedenými příklady provedení vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Materiály a metody

Pokusné krysy závislé na alkoholu byly vybrány, jak je popsáno v literatuře (Boismare F., Daoust M., Moore N., Saligaut C., Chadelaud M., Chrétien P., Durlach J., Lhuintre J.P.; A homotaurine derivative reduces the voluntary intake of ethanol by rats: are cerebral GABA receptors involved? Pharm. Biochem. Behav., 21, 787-789, 1984).

Alkoholizace

Dospělí samci krysy Long Evans o hmotnosti 180 ± 20 g na počátku pokusu byly získáni ze střediska "Centre d'élevage Janvier" (Francie). Krysy byly umístěny do oddělených klecí a měly volný přístup k potravě (UAR, francouzská standardní dieta). Byly chovány při teplotě 21°C za střídání dne a noci vždy po 12 hodinách. Během počáteční výběrové etapy (14 dní) měly přístup pouze k 10 % nímu (obj./obj.) roztoku ethanolu, připravenému z 95 %ního ethanolu a pitné vody, po dobu 14 dní. Po této etapě následovalo druhé dvoutýdenní období, během něhož mohly krysy volně volit mezi roztokem ethanolu a vodou. Této metody se třemi lahvemi a dvěma tekutinami byla použito proto, aby bylo zabráněno volbě kapaliny podle umístění lehvi. Každý druhý den byly měřeno množství přijaté kapaliny a zjišťována jejich hmotnost, lahve byly znovu naplněny a libovolně přeházeně umístěny. Rovněž bylo každý týden měřeno množství zkonsumované potravy zvážením potravinových pelet. Pro další postup byly vybrány krysy, dávající během těchto posledních dvou týdnů přednost ethanolu v množství 4 až 4 g/kg tělesné hmotnosti denně (přibližně 30 % zkušebních zvířat).

Léčebný postup

Všechny použité látky byly připraveny jako solné roztoky (0,9 % NaCl) a zvířatům bylo denně intraperitoneálně injikováno: 100 mg/kg acamprosatu, 10 mg/kg naltrexonu, 100 mg/kg acamprosatu + 10 mg/kg naltrexonu nebo 1 ml solného roztoku na 200 g těles-

né hmotnosti. Bylo použito pěti skupin po 6 nebo 7 zvířatech dávajících přednost alkoholu. U každé z těchto skupin byl aplikován způsob léčby vlastní pro tuto skupinu. Krysám byly aplikovány výše uvedené látky po dobu 14 dnů (doba léčby), načež byly krysy ponechány jeden týden bez aplikace léků pro analýzu následující po léčení. Množství požitého alkoholu bylo vyjádřeno počtem gramů zkonsumovaného absolutního alkoholu, vztaženým na 1 kg tělesné hmotnosti denně (g/kg/den).

Výsledky

Tělesná hmotnost a spotřeba alkoholu byly shodné u obou skupin během doby předcházející aplikaci léků ($p < 0,1$).

Konzumace alkoholu výrazně poklesla u skupiny zvířat, jimž byl aplikován acamprosate ($p < 0,008$) a u skupiny zvířat, jimž byl aplikován naltrexon ($p = 0,092$). U zvířat, jimž byl aplikován acamprosate zároveň s naltrexonem, byl patrný velmi výrazný vliv na konzumaci ethanolu ($p < 0,001$).

Výsledky jsou znázorněny graficky na obr. 1.

Obr. 1 představuje průměrné \pm sem množství požitého alkoholu, vyjádřené počtem gramů absolutního alkoholu během období předcházejícího léčbě, během léčby a během období po léčbě u všech skupin pokusných zvířat. V každé skupině bylo 6 nebo 7 krys: pro kontrolní skupinu, pro skupinu, kde byl aplikován acamprosate v množství 100 mg/kg/d (AC), pro skupinu, kde byl aplikován naltrexon v množství 10 mg/kg/d (NTX) a pro skupinu, kde byl aplikován acamprosate v množství 100 mg/kg/d + naltrexon v množství 10 mg/kg/d (AC + NTX).

Nejzajímavějším výsledkem bylo zjištění, že acamprosate a naltrexon mají neočekávaný účinek na konzumaci alkoholu, jestliže jsou aplikovány zároveň.

Příklad 1 - tableta

Připraví se tableta, mající toto složení (mg/tableta) :

jádro tablety:

acamprosat	350
naltrexon	25 až 50
mikrokystalická celulóza	25 až 75 (například 50)
PVP 30	10 až 25 (například 15)
kroskarmelloza	10 až 20 (například 17)

vnější fáze:

kroskarmelloza	10 až 20 (například 17)
mikrokystalická celulóza	25 až 75 (například 50)
laktóza	75 až 125 (například 100)
stearát hořečnatý	9 až 15 (například 12)
bezvodý koloidní oxid křemičitý	1 až 3 (například 2)

povlak:

sepifilm (HPMC, TiO ₂ , kyselina steařová)	25 až 45 (například 30)
--	-------------------------

Jádro tablety se připraví granulováním za vlhka.

Příklad 2 - tobolka s okamžitým uvolňováním

Připraví se tobolka s tímto složením (mg/tobolka) :

acamprosat	350
naltrexon	25
gelucir (polyglykosyl- glycerid)	250 až 330 (například 290)
lecitin sojového bobu	1 až 10 (například 7)
trioleát sorbitanu	10 až 35 (například 35)

Příklad 4 - tobolka s protražovaným uvolňováním

Připraví se tobolka s tímto složením (mg/tobolka) :

acamprosat	350
naltrexon	25
gelucir (polyglykosyl- glycerid)	200 až 300 (například 250)

21.11.00

- 8 -

lecitin sojového bobu
trioleát sorbitanu
precirol (glycerolstearát)

1 až 10 (například 7)
10 až 50 (například 35)
20 až 60 (například 40)

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický prostředek pro léčení závislosti na alkoholu a drogách, obsahující terapeuticky účinné množství kombinace (i) opioidního antagonisty a (ii) modulátoru souboru NMDA receptorů.
2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, u něhož se opioidní antagonist volí ze skupiny zahrnující naltrexon a naloxon.
3. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, u něhož opioidním antagonistou je naltrexon.
4. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, u něhož je modulátorem souboru NMDA receptorů modulátor vazebního místa spermidinu.
5. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, u něhož je modulátorem vazebního místa spermidinu acamprosat.
6. Farmaceutický prostředek podle nároku 1 v podobě soupravy, obsahující (i) opioidní antagonist a (ii) modulátor souboru NMDA receptorů.
7. Farmaceutický prostředek podle nároku 1 v podobě soupravy podle nároku 6, u níž se opioidní antagonist volí ze skupiny, zahrnující naltrexon a naloxon.
8. Farmaceutický prostředek podle nároku 1 v podobě soupravy podle nároku 7, u níž je opioidním antagonistou naltrexon.
9. Farmaceutický prostředek podle nároku 1 v podobě soupravy podle nároku 6, u níž je modulátorem souboru NMDA receptorů modulátor vazebního místa spermidin.
10. Farmaceutický prostředek podle nároku 1 v podobě soupravy podle nároku 9, u níž je modulátorem vazebního místa spermidinu acamprosat.

Konzumace alkoholu

