

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к лечению деменции или расстройства памяти, включающему введение терапевтически эффективного количества галантамина (I) и статина (II). Изобретение также относится к продуктам, содержащим в качестве первого активного ингредиента галантамин (I) и в качестве второго активного ингредиента статинов (II), в виде объединенного препарата для одновременного, раздельного или последовательного использования при лечении пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера или связанными с ней деменциями, к соответствующим фармацевтическим композициям и к применениям.

### Предпосылки создания изобретения

Болезнь Альцгеймера (БА) представляет собой хроническое нейродегенеративное заболевание, характеризующееся потерей памяти и деменцией. Как и в случае БА, деменции, имеющие природу, отличную от болезни Альцгеймера, сопровождаются потерей памяти и деменцией. И БА, и деменции, имеющие природу, отличную от болезни Альцгеймера, также часто сопровождаются поведенческими, психическими и/или психологическими симптомами, включающими психоз, тревожное состояние и возбуждение, а также другие изменения настроения и социальную неприспособленность. Фактически, поведенческие, психические и/или психологические симптомы деменции могут встречаться у 60-90% людей с болезнью Альцгеймера (БА) или другими деменциями и являются чрезвычайно важными, поскольку они представляют собой источник серьезного стресса беспомощности (caregiver stress) и могут внести определенный вклад в развитие синдрома полного истощения от осознания собственной беспомощности (caregiver burnout syndrome).

Поведенческие, психические и/или психологические клинические проявления, связанные с деменцией, или потерей памяти, более конкретно с болезнью Альцгеймера (БА), могут быть оценены по клинически принятой шкале, например по сокращенной психиатрической рейтинговой шкале, по некогнитивной шкале оценки болезни Альцгеймера, по системе относительной оценки на основании общей симптоматики, по шкале оценки нарушений в поведении, вызванных деменцией, по нейропсихиатрической системе, по шкале Корнелля для оценки депрессии при деменции, по системе Козна-Мэнсфилда оценки тревожного возбуждения, по шкале оценки гериатрической депрессии, по рейтинговой шкале оценки поведения, по системе оценки нетрудоспособности, вызванной деменцией, по времени появления стресса беспомощности и по шкале оценки настроения при деменции.

Лечение поведенческих, психических и/или психологических проявлений у пациентов с деменцией или расстройством памяти в учреждениях, оказывающих первичную медицинскую помощь, в больницах и в домах для инвалидов с медицинским обслуживанием, включает применение антипсихотических средств, антидепрессантов, транквилизаторов, противосудорожных/противоэпилептических средств, таких как карбамазепин и валпроевая кислота.

Ацетилхолинэстераза (АХЭ) представляет собой фермент, который играет стержневую роль в холинергической (ацетихолиновой) передаче нервных импульсов. Физиологически гидролиз ацетилхолина до ацетата и холина служит целям инактивации ацетилхолиновых молекул, высвобождаемых из синаптических окончаний, и в этой связи завершает синаптический сигнальный процесс, инициируемый высвобождением ацетилхолина (АЦХ) из нервного окончания. Ингибиторы АХЭ относятся к классу соединений, которые ингибируют ферменты, участвующие в разложении ацетилхолина. Таким образом, при ингибировании АХЭ время пребывания ацетилхолина в синапсах увеличивается и, следовательно, усиливается действие ацетилхолина. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы включают галантамин, ривастигмин, донепезил и такрин.

Галантамин, также известный как (4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-гексагидро-3-метокси-11-метил-6H-бензофуоро[3a,3,2-ef][2]бензазепин-6-ол, представляет собой природное органическое вещество, которое может быть получено из луковиц обычного подснежника и некоторых растений, относящихся к Amaryllidaceae, которые также могут быть получены синтетическим путем. Совсем недавно галантамин был предметом клинической оценки при проведении симптоматического лечения неврологических и поведенческих признаков, связанных с болезнью Альцгеймера, и в настоящее время он разрешен или находится на рассмотрении для разрешения его выпуска на многие фармацевтические рынки под товарным названием РЕМИНИЛ®.

Известное фармакологическое действие галантамина включает его способность ингибировать АХЭ. Терапевтическая ценность ингибитора АХЭ, такого как галантамин, вытекает из того факта, что в мозге пациентов при БА некоторые из нейронов, которые высвобождают АЦХ в качестве передатчика синаптического сигнала (нейромедиатора) характеризуются дисфункцией или вообще не функционируют, в связи с гибелью клетки или дегенерацией синапса. Ингибиторы АХЭ повышают АЦХ-опосредованную синаптическую активность в таких патологических условиях за счет пролонгирования времени, в течение которого молекулы АЦХ, высвобождаемые оставшимися функциональными синаптическими окончаниями, доступны для активации АЦХ рецепторов в мембране постсинаптических нейронов. Галантамин является обратимым ингибитором холинэстеразы. Галантамин вступает в конкурентное взаимодействие с ферментом ацетилхолинэстеразой и демонстрирует 10-50-кратную селективность в отношении ацетил- по сравнению с бутирилхолинэстеразой.

Недавно были обнаружены новые фармакологические свойства галантамина, на основании которых можно полагать, что галантамин способен усиливать активность АЦХ за счет механизмов, действующих независимо от его способности ингибировать АХЭ, таких как аллостерическая модуляция никотиновых рецепторов. Сообщалось также о том, что галантамин оказывает благоприятное воздействие на поведенческие и психические симптомы БА.

Галантамин применялся для лечения многих хронических заболеваний, когда может быть необходимым очень длительное лечение. Было показано, что галантамин эффективен при лечении заболеваний артритной природы, синдрома хронической усталости, маний, шизофрении, расстройства памяти, включая болезнь Альцгеймера (US 4663319), алкоголизма, никотиновой зависимости, расстройства внимания (WO 99/21561) и расстройства циркадного ритма.

Статины ингибируют 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА)-редуктазу, фермент, ограничивающий скорость биосинтеза холестерина и полезны при лечении и профилактике гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, атеросклероза и т.п.

Имеется гипотетическая связь между холестерином и образованием  $\beta$ -амилоида, белка, который накапливается в мозге больных болезнью Альцгеймера; статины могут снизить образование  $\beta$ -амилоида. Имеются следующие данные:

пациенты, принимающие статины (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы) характеризуются сниженной вероятностью распространения болезни Альцгеймера и деменции;

холестерин повышает образование  $\beta$ -амилоидного пептида в мозге кроликов и мышей;

статины снижают образование  $\beta$ -амилоидного пептида в нейронах мозга в культуре клеток и в мозге живых животных (морских свинок);

пациенты с высоким уровнем холестерина низкой плотности демонстрируют сниженный уровень  $\beta$ -амилоида в сыворотке при лечении их ловастатином в дозе 40 или 60 мг по результатам рандомизированного клинического испытания с использованием плацебо в качестве контроля.

#### **Краткое описание сущности изобретения**

Настоящее изобретение относится к способу лечения деменции или расстройства памяти, включающему введение терапевтически эффективного количества галантамина (I) и статина (II). В типичном случае деменция представляет собой деменцию, развивающуюся в результате болезни Альцгеймера (БА). Эффект статинов на поддержание когнитивной функции пациентов с болезнью Альцгеймера и безопасность совместного введения статинов и галантамина исследовали в течение 5-6 месяцев в рамках рандомизированного клинического испытания галантамина. Было показано, что объединенное применение статина и галантамина оказывает более благоприятный когнитивный эффект в сравнении с эффектом, достигаемым при использовании одного галантамина.

Статин (I) выбирают из группы, включающей симвастатин, правастатин, ловастатин, флувастатин, аторвастатин или розувастатин, или терапевтически активную форму аддитивной соли с кислотой приведенных выше средств. Указанные соли включают солевые формы, активные ингредиенты которых (II) способны образовываться при взаимодействии с соответствующими кислотами, такими как, например, неорганические кислоты, такие как галогенводородные кислоты, например хлористо-водородная или бромисто-водородная кислота, серная, азотная, фосфорная и подобные кислоты; или органические кислоты, такие как, например, уксусная, пропановая, гидроксиуксусная, молочная, пировиноградная, щавелевая, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, цикламная, салициловая, п-аминосалициловая, павовая и подобные кислоты. Галантамин (I) может использоваться в виде (1:1) гидробромидной соли.

Предпочтительно количество статина (II) равно или меньше количества, разрешенного для монотерапии указанным статином (II).

Наиболее предпочтительными являются продукты, в которых количество галантамина (I) в виде основания составляет 8, 16 или 24 мг на дозированную форму.

Настоящее изобретение относится также к продуктам, содержащим в качестве первого активного ингредиента галантамин (I) и в качестве второго активного ингредиента статины (II) в виде объединенных препаратов для одновременного, раздельного или последовательного применения при лечении пациентов, страдающих деменцией или расстройством памяти.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, включающим носитель, и в качестве первого ингредиента галантамин (I), а в качестве второго активного ингредиента статины (II), предпочтительно взятые, каждый, в количестве, обеспечивающем терапевтический эффект у пациентов, страдающих деменцией или расстройством памяти. Изобретение также относится к способу получения указанных выше фармацевтических композиций.

Далее, настоящее изобретение также относится к применению статина (II) для получения лекарственного средства для усиления терапевтического эффекта галантамина (I) у пациентов, страдающих деменцией или расстройством памяти.

### Подробное описание изобретения

В контексте настоящего описания термин «деменция» относится к ухудшению интеллектуальных и других ментальных процессов, независимо от причины, вызвавшей нарушение такой ежедневной активности, и которая является результатом недостаточности в прежнем более развитых способностей. Подходящие примеры деменции включают, без ограничения, деменцию, возникшую в результате болезни Альцгеймера, деменцию сосудистого характера, деменцию, связанную с множественными инфарктами, деменцию, возникшую в результате травмы головы, деменцию, возникшую в результате диффузного поражения головного мозга, dementia pugilistica, деменцию, возникшую в результате болезни Хантингтона, деменцию, возникшую в результате алкоголизма, деменцию, возникшую в результате диффузного поражения белого вещества мозга, деменцию, связанную с болезнью Паркинсона, деменцию, возникшую в результате болезни Леви, деменцию, возникшую в результате болезни Пика, деменцию, возникшую в результате дегенерации многих систем организма, деменцию, возникшую в результате прогрессирующего надъядерного паралича, деменцию, связанную с комплексом Гуама, включающим АБС-болезнь Паркинсона-деменцию, деменцию, ассоциированную с лобной долей головного мозга, и деменцию, возникшую в результате дегенерации базального коркового вещества.

В контексте настоящего описания термин «расстройство памяти» относится к потере памяти, ухудшению ментального состояния, снижению умственных способностей и потере когнитивной способности.

Термин «терапевтически эффективное количество» в контексте настоящего описания означает количество активного соединения или фармацевтического средства, которое приводит к биологической или медицинской реакции в системе ткани, у животного или человека, которая является объектом поиска исследователя, ветеринара, врача или другого клинического специалиста и которая включает ослабление симптомов болезни или расстройства, подлежащих лечению. Более конкретно, в рамках настоящего изобретения, направленного на комбинированную терапию, включающую введение галантамина в сочетании с одним или более статинами, термин «терапевтически эффективное количество» означает количество сочетания взятых вместе средств, при котором их объединенный эффект дает желаемую биологическую или медицинскую реакцию. Так, например, терапевтически эффективное количество галантамина и симвастатина будет представлять собой количество галантамина и количество симвастатина, которые совместно или последовательно будут оказывать объединенный эффект, который является терапевтически эффективным. Далее, специалистам в данной области понятно, что в случае проведения совместной терапии с использованием терапевтически эффективного количества, как было указано в приведенном выше примере, количество галантамина и/или количество симвастатина по отдельности могут быть, но могут и не быть терапевтически эффективными.

В контексте настоящего описания термин «композиция» используется для обозначения продукта, включающего указанные ингредиенты в указанных количествах, а также продукта, который получают, прямо или опосредованно, из комбинаций указанных ингредиентов в указанных количествах.

В соответствии со способами по настоящему изобретению индивидуальные компоненты комбинации могут вводиться в любом режиме: одновременно, последовательно, раздельно или в виде одной фармацевтической композиции. В том случае, когда галантамин и статин(ы) вводят в виде отдельных дозированных форм, количество дозировок каждого соединения, вводимых в день, может быть одинаковым или различным. Галантамин и статин(ы) могут вводиться с использованием разных режимов введения.

Примеры подходящих способов введения включают, без ограничения, пероральный, внутривенный (в/в), внутримышечный (в/м), чрескожный и ректальный. Соединения могут также вводиться непосредственно в нервную систему, включая, но не ограничиваясь приведенными способами, интрацеребральный, внутрижелудочковый, интрацеребровентрикулярный, интратекальный, интрацистернальный, интраспинальный и/или периспинальный режимы введения путем доставки средств с помощью внутривенных или внутривозвоночных игл, при наличии или без насосных приспособлений. Галантамин и статин(ы) могут вводиться по одновременному или чередующемуся механизму в одно или в разное время в курсе проводимого лечения, конкурентно, в виде разделенных или единых форм. В этой связи следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все такие режимы одновременного или чередующегося введения в ходе лечения, и термин «введение» следует понимать соответствующим образом.

Оптимальные дозировки и режимы дозирования могут быть легко определены специалистами в данной области, и они будут варьировать в зависимости от способа введения, активности препарата и степени развития заболевания. Кроме того, факторы, связанные с конкретным пациентом, подвергающимся лечению, включая пол пациента, возраст, вес, диету, физическую активность, время введения и наличие сопутствующих заболеваний, будут оказывать влияние, что определяет потребность в соответствующей корректировке вводимых доз.

Пример.

Целью является оценка эффекта статинов на поддержание когнитивной функции у пациентов с болезнью Альцгеймера, проведенная в ходе 5-6-месячного рандомизированного клинического испытания галантамина.

План проведения исследования.

Объединяют данные, полученные в 3 клинических испытаниях с двойной слепой меткой и контролем в виде плацебо, ограниченных участием пациентов, принимающих для лечения галантамин в дозе 24 мг или плацебо.

Пациентов распределяют по группам в зависимости от варианта приема галантамина и использования статина.

Оценка эффективности лечения.

Оценивают изменения в состоянии пациентов по шкале оценки выраженности болезни Альцгеймера - подшкале оценки когнитивной способности на основе 11 стандартных показателей (ADAS-cog/11) с использованием результатов оценки, полученных при последнем наблюдении (LOCF).

Сравнивают результаты, полученные по подгруппам, отличающимся контролируемые релевантными воздействующими факторами.

Оценка безопасности лечения.

Определяют уровень неблагоприятных побочных эффектов, обычно связанных с приемом ингибиторов ацетилхолинэстеразы, включая тошноту, диарею, анорексию и рвоту, а также выявляют наличие любого из симптомов, относящихся к желудочно-кишечному тракту, и оценивают сравнительный риск приема галантамина вместе со статином относительно варианта приема одного галантамина.

Определяют уровень неблагоприятных побочных эффектов, обычно связанных с приемом статинов, включая боль в спине, судороги икроножных мышц, боль в костной системе, атрофия мышц, слабость мышц и миалгию, а также выявляют наличие любого из симптомов, относящихся к скелетно-мышечной системе, и оценивают сравнительный риск приема галантамина вместе со статином относительно варианта приема одного статина.

Определяют уровень неблагоприятных побочных эффектов, обычно связанных с приемом ингибиторов ацетилхолинэстеразы или с приемом статинов, включая боль в брюшной полости или головную боль, и оценивают сравнительные риски приема галантамина вместе со статином относительно варианта приема одного галантамина или одного статина.

Ограничения.

Статин, принимаемый в качестве сопутствующей терапии, был неоднороден по таким показателям, как доза, тип и длительность. Данное исследование не может быть использовано для оценки результатов действия статина.

Результаты.

Характеристики групп, включенных для прохождения лечения.

Базовые показатели, описывающие демографические параметры и индивидуальные характеристики пациентов, приведены в табл. 1.

Таблица 1

## Характеристики групп, принимавших участие в лечении

	Статин+Гал 24, n=42	Статин только, n=50	Гал 24 только n=614	Вариант без приема n=619	Значение p <sup>1</sup>
<b>Объединенные результаты испытания</b>	<b>Процент</b>	<b>Процент</b>	<b>Процент</b>	<b>Процент</b>	
Пол, % женщин	47,6%	58,0%	66,3%	63,0	0,063
	<b>Среднее значение (СКО)</b>	<b>Среднее значение (СКО)</b>	<b>Среднее значение (СКО)</b>	<b>Среднее значение (СКО)</b>	
Возраст (годы) <sup>2</sup>	72,4 (8,4)	74,0 (7,8)	75,7 (7,9)	75,2 (8,2)	0,045
Базовая линия ADAS- Cog	26,8 (11,3)	25,7 (8,9)	26,5 (10,1)	26,8 (10,6)	0,852
Общий холестерин <sup>3</sup>	218,0 (47,2)	219,3 (38,1)	228,3 (43,6)	224,6 (43,8)	0,177
Базовая линия MMSE <sup>4</sup>	18,2 (4,1)	18,4 (3,8)	18,7 (3,8)	18,7 (4,0)	0,784
	<b>Процент</b>	<b>Процент</b>	<b>Процент</b>	<b>Процент</b>	
Тяжесть БА, % слабой тяжести <sup>4</sup>	61,9%	66,0%	64,8%	64,9%	0,98

Все приведенные значения представляют собой средние значения (СКО), если особо не оговорено иное.

<sup>1</sup> Р-значения определяют на основании анализа вариантов непрерывных переменных и на вычислении критерия хи-квадрата переменных, характеризующих определенную категорию.

<sup>2</sup> Результаты попарного сравнения значимы, если  $p \leq 0,05$ ; Статин+Гал против только одного Гал; Статин+Гал против варианта без приема оцениваемых препаратов.

<sup>3</sup> В связи с отсутствием данных N=1311.

<sup>4</sup> Миниментальная шкала оценки (MMSE): слабая тяжесть (MMSE $\leq$ 18), в сравнении с умеренной тяжестью (MMSE $<$ 18).

Доля пациентов, принимавших статины, составляет 6,9% (n=92).

Так называемые статиновые подгруппы включали наименьшую долю женщин (p=0,06).

Группа приема Статин+Гал была моложе на 3 года, чем так называемые нестатиновые группы (p=0,05).

Группы были схожими по баллам когнитивной оценки, определенным как базовая линия, и уровню общего холестерина.

Распределение типов статина по группам показано в табл. 2.

Таблица 2

Распределение типов статинов в клиническом испытании галантамина, включающем применение статинов (n=92)

	Статин+Гал 24 <sup>1</sup>	Статин только <sup>2</sup>	Всего	Значение p <sup>3</sup>
Тип статина <sup>4</sup>	Процент (n)	Процент (n)	Процент (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	<u>38,1% (16)</u>	<u>34,0% (17)</u>	<u>35,9% (33)</u>	
	100% (42)	100% (50)	100% (92)	

<sup>1</sup> Пациенты, принимавшие для лечения галантамин 24 мг/день и статинов в качестве сопутствующего лекарственного средства.

<sup>2</sup> Пациенты, принимавшие плацебо и статинов в качестве сопутствующего лекарственного средства.

<sup>3</sup> Значение p, определенное на основе вычисления критерия хи-квадрата.

<sup>4</sup> 10 пациентов, принимавших статины, среди статинов 2 типа, только первый используемый статин имел кодировку.

Пациенты принимали для лечения 5 разных статинов (симвастатин, правастатин, ловастатин, флувастатин, аторвастатин) без существенной разницы в распределении статинов по группам (p=0,135).

Симвастатин характеризовался самой высокой частотой применения (38,1% в группе Статин+Гал и 34% в группе приема только статина).

Статины, которые давали наибольшее снижение фракции холестерина из липопротеинов низкой плотности (симвастатин и аторвастатин), использовались большей долей пациентов в группе приема только статинов (40,5% в группе Статин+Гал и 52% в группе приема только статина).

Статины, которые проникают в центральную нервную систему (симвастатин и ловастатин), использовались аналогичной по количеству долей пациентов в обеих группах приема статина (59,5% в группе Статин+Гал и 58% в группе приема только статина).

Эффективность лечения статинами и галантамином (intent-to-treat analysis).

Когнитивная способность улучшилась в группе приема только галантамина (-0,88, CO 0,25) и в группе Статин+Гал (-2,85, CO 0,91).

Когнитивная способность снизилась в группе приема только плацебо (2,24, CO 0,24) и в группе приема только статина (1,98, CO 0,85).

Эффект приема только Гал был очень значимым (p<0,001), эффект статина - менее значимым (p=0,083), а результат взаимодействия статина и галантамина был незначимым (p=0,183).

Эффект сочетания Статин+Гал, по всей видимости, превосходил эффект приема только Гал (p=0,37) при проведении попарного сравнения, без корректировки на множественные сравнения.

Указанные результаты получены путем анализа вариантов по методу ANOVA при осуществлении контроля и тяжести БА с использованием системы MMSE; аналогичные результаты были получены также при проведении анализов, ограниченных данными наблюдаемых случаев (табл. 3).

Таблица 3

Эффективность лечения статином по результатам изменения ADAS-Cog  
в объединенных данных, полученных в испытании

Объединенные результаты испытания	Статин + Гал 24	Статин только	Гал 24 только	Вариант без приема	Значения p <sup>2</sup>	
	Среднее значение НК (СО) <sup>1</sup>	Среднее значение НК (СО) <sup>1</sup>	Среднее значение НК (СО) <sup>1</sup>	Среднее значение НК (СО) <sup>1</sup>		
Наблюдаемые случаи	n=37	n=44	n=503	n=525		
Баллы изменений по шкале ADAS-Cog <sup>3</sup>	-2,53 (0,99)	2,39 (0,93)	-0,61 (0,28)	2,48 (0,27)	<0,001  0,153 0,193	Лекарственное средство Статин Препарат статина*
Intent-to-treat analysis	n=42	n=50	n=614	n=619		
Баллы изменений по шкале ADAS-Cog <sup>4</sup>	-2,85 (0,91)	1,98 (0,85)	-0,88 (0,25)	2,24 (0,24)	<0,001  0,083 0,183	Лекарственное средство Статин Препарат статина*

<sup>1</sup> Средние значения наименьших квадратов (НК) и стандартная ошибка.

<sup>2</sup> На основе 4-факторного анализа вариантов для статина (Да/Нет), лекарственного средства (Гал/РБО), тяжести БА при оценке по системе MMSE и лекарственного препарата\*.

<sup>3</sup> Включает также контроль в исследовании (p=0,037) и тяжесть БА (p<0,001).

<sup>4</sup> Включает также контроль в исследовании (p=0,065) и тяжесть БА (p<0,001).

#### Выводы.

Галантамин улучшает когнитивную функцию у пациентов с болезнью Альцгеймера в ходе 5- и 6-месячного клинического испытания, при этом использование статинов не приводит к значительному улучшению как при использовании их в отдельности, так и в сочетании с плацебо. Однако комбинированное использование статина и галантамина вносит дополнительный положительный вклад в улучшение, достигаемое при использовании одного галантамина.

Полученные результаты также показывают, что высокие дозы статина могут быть необязательными для достижения положительных результатов в случае их использования в сочетании с галантамином у взрослых. В связи с небольшими размерами группы, включенной для лечения, данные по развитию неблагоприятных реакций не могут быть заключительными. Сочетание статина и галантамина может повысить риск развития диареи, боли в брюшной полости, мышечной и костной боли в сравнении с уровнем их развития в случае лечения только статином или только галантамином.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения деменции или расстройства памяти у пациента, при наличии такой необходимости, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества галантамина (I) и статина (II).
2. Способ по п.1, отличающийся тем, что деменция представляет собой деменцию, которая является результатом болезни Альцгеймера.
3. Способ по п.1, отличающийся тем, что статин (II) выбирают из группы, включающей симвастатин, правастатин, ловастатин, флувастатин, аторвастатин или розувастатин или терапевтически активную аддитивную соль с кислотой любого из указанных средств, а галантамин (I) используют в виде гидробромидной соли галантамина (1:1).
4. Способ по п.1, отличающийся тем, что количество статина (II) равно или меньше того количества, которое разрешено для проведения монотерапии указанным статином (II).
5. Способ по п.1, отличающийся тем, что количество галантамина (I), используемого в виде основания, составляет 8, 16 или 24 мг на дозированную форму.
6. Продукт, содержащий в качестве первого активного ингредиента галантамин (I) и в качестве второго активного ингредиента статин (II) в виде комбинированного препарата, для одновременного, раздельного или последовательного использования при лечении пациентов, страдающих деменцией или расстройством памяти.
7. Продукт по п.6, отличающийся тем, что статин (II) выбирают из группы, включающей симвастатин, правастатин, ловастатин, флувастатин, аторвастатин или розувастатин или терапевтически активную аддитивную соль с кислотой любого из указанных средств, а галантамин (I) используют в виде гидробромидной соли галантамина (1:1).
8. Продукт по п.6, отличающийся тем, что количество статина (II) равно или меньше того количества, которое разрешено для проведения монотерапии указанным статином (II).
9. Продукт по п.6, отличающийся тем, что количество галантамина (I), используемого в виде основания, составляет 8, 16 или 24 мг на дозированную форму.
10. Фармацевтическая композиция, включающая носитель и в качестве первого активного ингредиента галантамин (I), а в качестве второго активного ингредиента статин (II).
11. Композиция по п.10, включающая носитель и в качестве первого активного ингредиента галантамин (I), а в качестве второго активного ингредиента статин (II), каждый в количестве, вызывающем терапевтический эффект у пациентов, страдающих деменцией или расстройством памяти.
12. Композиция по п.10, отличающаяся тем, что статин (II) выбирают из группы, включающей симвастатин, правастатин, ловастатин, флувастатин, аторвастатин или розувастатин или терапевтически активную аддитивную соль с кислотой любого из указанных средств, а галантамин (I) используют в виде гидробромидной соли галантамина (1:1).
13. Композиция по п.10, отличающаяся тем, что количество статина (II) равно или меньше того количества, которое разрешено для проведения монотерапии указанным статином (II).
14. Композиция по п.10, отличающаяся тем, что количество галантамина (I), используемого в виде основания, составляет 8, 16 или 24 мг на дозированную форму.
15. Применение статина (II) для получения лекарственного средства для усиления терапевтического эффекта галантамина (I) у пациентов, страдающих деменцией или расстройством памяти.
16. Применение по п.15, отличающееся тем, что статин (II) выбирают из группы, включающей симвастатин, правастатин, ловастатин, флувастатин, аторвастатин или розувастатин или терапевтически активную аддитивную соль с кислотой любого из указанных средств, а галантамин (I) используют в виде гидробромидной соли галантамина (1:1).
17. Применение по п.15, отличающееся тем, что количество статина (II) равно или меньше того количества, которое разрешено для проведения монотерапии указанным статином (II).
18. Применение по п.15, отличающееся тем, что количество галантамина (I), используемого в виде основания, составляет 8, 16 или 24 мг на дозированную форму.
19. Способ получения фармацевтической композиции по любому из пп.10-14, включающий смешивание галантамина (I), статина (II) и фармацевтически приемлемого носителя.

