

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18.04.2002**  
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **24.04.2001**  
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/10119862**  
(33) Země priority: **DE**  
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:  
**(Věstník č: 5/2004)**  
(86) PCT číslo: **PCT/EP2002/004277**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/085370**

(21) Číslo dokumentu:

**2003-2789**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup> :  
**A 61 K 31/55**  
**A 61 P 25/28**  
**A 61 P 25/30**  
**A 61 P 25/32**  
**A 61 P 25/34**  
**A 61 P 25/36**

(71) Přihlašovatel:

HF ARZNEIMITTELFORSCHUNG GMBH, Werne,  
DE

(72) Původce:

Opitz Klaus, Münster, DE  
Moormann Joachim, Werne, DE  
Hille Thomas, Neuwied, DE  
Becher Frank, Koblenz, DE

(74) Zástupce:

Jirotková Ivana Ing., Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Použití galanthaminu k ošetřování projevů  
onemocnění centrálního nervového systému  
vyvolaných intoxikací psychotropními látkami**

(57) Anotace:

Použití galanthaminu jako volné báze nebo jako adiční soli s kyselinou k ošetřování cerebrálně nervových nebo psychiatrických symptomů, dysfunkcí nebo nemocí, které vystupují u lidí nebo jiných obratlovců po přijetí psychotropních substancí jako následek příležitostného nebo chronického užití nebo zneužití návykových prostředků, omamných prostředků nebo medikamentů, nebo jako vedlejší účinek při aplikaci léčiv podle předpisu a zejména při opakované nebo déle trvající aplikaci léčiv, nebo následkem akutní otravy psychotropními toxickými substancemi nebo následkem chronického účinku psychotropně účinkujících toxických substancí.

CZ 2003 - 2789 A3

## **Použití galanthaminu k ošetřování projevů onemocnění centrálního nervového systému vyvolaných intoxikací psychotropními látkami**

### Oblast techniky

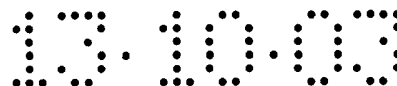
Vynález se týká použití galanthaminu k ošetřování poruch centrálního nervového systému, jako cerebrálních, centrálně nervových nebo psychiatrických symptomů, projevů dysfunkcí nebo nemocí, které se u lidí nebo u obratlovců vyskytují následkem nechtěného nebo chtěného přijímání psychotropních a/nebo halucinogenních účinných látek, např. jedů v životním prostředí, používání nebo zneužívání omamných nebo návykových prostředků, zejména závislosti na návykových prostředcích, především závislosti na alkoholu.

### Dosavadní stav techniky

Jak známo, podávání psychotropních látek i omamných prostředků, zejména alkoholu, vede k symptomům jako jsou poruchy vnímání, ztráta paměti, narušení kognitivních schopností, celková ztráta kontroly, agresivita, narušení pohybové koordinace atd.

Je-li látka jako opojný prostředek přijímána vědomě, např. heroin, kokain nebo alkoholický nápoj, jsou sice takové účinky osobou konzumující opojný prostředek zamýšleny, avšak za určitých předpokladů mohou být pocíťovány jako nevýhodné. K tomu přistupuje, že stupeň závažnosti a časového přetrvávání těchto symptomů se může měnit a pro konzumenta opojného prostředku je lze dopředu často jen obtížně odhadovat.

Zejména při chronické závislosti a pokračujícím zneužívání návykových látek dochází nejen k obecně známým poškozením orgánů, ale vyskytují se i přetrvávající projevy dysfunkcí, které negativně ovlivňují např. kognitivní výkony, zejména schopnosti paměti. Může to vést také ke sporadickým nebo vytrvalým stavům demence. Chronicky se mohou manifestovat i již jmenované psychiatrické symptomy jako např. celková ztráta kontroly. Tyto chronické následné projevy zneužívání alkoholu, které se u jiných závislostí na návykových prostředcích vyskytují podobným způsobem, představují závažnou zábranu pro úspěšné provádění odvykacích terapií. Tak je známo, že zneužíváním alkoholu podmíněná ztráta kontroly způsobuje u



postiženého alkoholika neschopnost abstinovat. To je také hlavní příčinou toho, že alkoholicí, kteří odvykají sami, mají sklon k recidivám s nejméně závažnými následky. Z tohoto pozorování byla odvozena zásada, že u závislých není "kontrolované pití" možné.

Je dále známo, že z hlediska chování při konzumaci opojných látek existují velké individuální rozdíly, na jejichž základě se například alkoholicí rozdělují do rozdílných pijáckých kategorií. U určitých konzumentů alkoholu existuje problém, že při překročení určité individuální prahové dávky rychle nastupuje celková ztráta kontroly se shora zmíněnými negativními doprovodnými jevy. Postižené osoby nejsou většinou schopny rozpoznat včas dosažení své individuální prahové dávky nebo vůbec své osobní riziko recidivy. Na základě této podmíněné ztráty kontroly, která často vede k dalšímu nadměrnému požívání alkoholu, jsou takové osoby často označovány jako "nebezpeční pijáci". Jedná se při tom často o osoby, které již za sebou mají odvykací terapii a tímto způsobem upadají do recidivy.

Jak známo, chronickým zneužíváním návykových prostředků způsobená ztráta kontroly, tak jako i poškození výkonnosti paměti (až do demence), má často dalekosáhlé následky pro postiženého, stejně jako pro jeho okolí, jako např. neschopnost výkonu povolání, neschopnost pro strukturování průběhu dne, neschopnost k přijímání a pěstování společenských kontaktů a z toho plynoucí sociální izolace.

Tyto projevy dysfunkce, např. narušení kognitivních výkonů, přetrvávají často i po úspěšně uzavřené odvykací terapii. Další psychiatrické nebo cerebrální poruchy vystupující při nadužívání alkoholu nebo zneužívání jiných návykových prostředků jsou např. zmatené vnímání nebo smyslové klamy, amnesie, změny vědomí, formální poruchy myšlení, poruchy schopnosti pozorování, bludné představy, výmysly, desorientace, stavy rozčilení.

Naskýtal se proto úkol odstranit nebo alespoň zmírňovat psychiatrické nebo centrálně nervově působené symptomy, zvláště ztrátu kontroly, ztrátu kognitivních schopností, demenci atd., vyskytující se následkem zneužívání návykových prostředků, zejména nadužívání alkoholu.

### Podstata vynálezu

Pro řešení tohoto problému se podle vynálezu navrhuje jako účinnou látku používat galanthamin pro ošetřování osob, které na základě závislosti na návykové látce trpí na následné projevy psychotropních látek. Podáváním galanthaminu se způsobí, že psychiatrické nebo cerebrální projevy onemocnění způsobené následkem chronického požívání alkoholu nebo omamných prostředků, zejména nastoupivší ztráta kognitivních schopností resp. ztráta sebeovládání, mohou být částečně přerušeny nebo zmařeny tak, že se uvedené schopnosti dosáhnou poněkud znovu. Takto mohou být podle předloženého vynálezu určité chronické symptomy závislosti na návykových prostředcích odstraněny nebo alespoň zmírněny.

Vynález spočívá na překvapujícím pozorování, že při pokusech na zvířatech mohlo být podáváním galanthaminu u krys docíleno znovunabytí kognitivních schopností. U neošetřených kontrolních zvířat k takové regeneraci nedošlo nebo až teprve podstatně později. Dále mohlo být v klinických studiích s chronicky závislými alkoholiky ukázáno, že pomocí galanthaminu byly u pokusných osob celkově zlepšeny kognitivní výkony. Další výhodou při tom je, že byla umožněna zejména zlepšená kontrola přes návykové chování, takže se riziko recidivy snižuje.

Galanthamin [4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6-H-benzofuro-(3a,3,2-ef)-(2)-benzazepin-6-ol] je tetracyklický alkaloid, který se vyskytuje v určitých rostlinách, zejména u Amaryllidaceae. Z těchto rostlin může být získán pomocí známých postupů (např. podle DE 195 09 663 A1 nebo DE-PS 1 193 061), nebo může být připraven syntetickou cestou [např. Kametani a spol., *Chem. Soc. C.* 6, 1043-1047 (1971) nebo Shimizu a spol., *Heterocycles* 8. 277-282 (1977)].

Na základě svých farmakologických vlastností se galanthamin počítá mezi reverzibilně působící inhibitory cholinesterázy. Galanthamin se aplikuje při ošetřování polyomyelitis, Alzheimerovy choroby a různých onemocnění nervového systému, jakož i při léčení zeleného očního zákalu.

Dále bylo navrženo používat galanthamin při léčení závislosti na nikotinu a alkoholu (DE 43 01 782 C1, DE 40 10 079 A1), přičemž u závislých má galanthamin potlačovat žádostivost po nikotinu resp. alkoholu.

Použití k ošetřování symptomů způsobených chronickým zneužíváním omamných prostředků zejména alkoholu nebo následných jevů jako ztráty sebeovládání, ztráty kognitivních schopností atd., nebylo až dosud popsáno.

Podle vynálezu může být galanthamin používán k ošetřování jak ve formě volné báze, tak jako adiční sůl s kyselinou. Jako soli mají přednost galanthamin-hydrochlorid a galanthamin-hydrobromid.

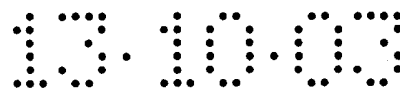
Galanthamin se podává nejlépe v lékovém přípravku, který obsahuje účinnou látku v podílech od 0,1 hm.% do 90 hm.%, přednostně zejména v podílech od 2 hm.% do 20 hm.%, počítáno vždy jako volný galanthamin. Podle vynálezu používané lékové přípravky obsahující galanthamin mohou mimo to obsahovat dále pomocné látky, nosiče, stabilizátory atd., v množstvích, která jsou pro odborníka běžná. Denně podávaná dávka leží nejlépe v rozsahu 0,1 mg až 100 mg, zejména pak od 10 mg do 50 mg.

Přípravky, které se používají k podávání galanthaminu podle předloženého vynálezu, mohou obsahovat jednu nebo více z následujících dodatečných látek:

- antioxidanty, synergisty, stabilizátory;
- konzervační prostředky;
- zvýrazňovače chuti;
- barviva;
- rozpouštědla, rozpouštění zprostředkující prostředky;
- tenzidy (emulgátory, solubilizátory, smáčedla, odpěňovače);
- látky ovlivňující viskozitu a konzistenci, nebo tvorbu gelu;
- urychlovače resorpce;
- adsorpční prostředky, zvlhčovačla, antiadhezivní prostředky;
- ovlivňovače rozpadu a rozpouštění, plniva (nastavovačla), peptizátory;
- zpozdovače uvolňování.

Tento výčet není omezující. V úvahu přicházející fyziologicky nezávadné substance jsou odborníkovi známé.

Podávání galanthaminu se může dít orálně nebo parenterálně. Po orální podávání mohou být použity známé aplikační formy jako tablety, dražé nebo pastilky. Vedle toho přicházejí v úvahu i kapalně nebo polotekutě aplikační formy, při nichž existuje účinná látka jako roztok nebo suspenze. Jako rozpouštědlo nebo suspendační prostředek mohou být používány voda, vodná prostředí nebo farmakologicky nezávadné oleje (rostlinné nebo minerální oleje). Léčiva obsahující



galanthamin se formulují obzvláště jako depotní léky, které jsou schopny do organismu předávat tuto účinnou po delší dobu látku kontrolovaným způsobem.

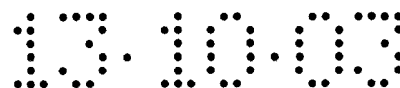
Mimo to se může dále podávání galanthaminu podle vynálezu dít i parenterální cestou. K tomu mohou být pro podávání galanthaminu podle vynálezu využívány aplikační formy transdermální nebo transmukozální, zejména lepidivé transdermální terapeutické systémy (náplasti s účinnou látkou). Ty umožňují předávat účinnou látku přes kůži ošetřovaného pacienta po delší dobu kontrolovaným způsobem.

Takové systémy vykazují obvykle lepivě přilnavou polymerní matici obsahující účinnou látku, která je na straně vzdálené od kůže pokryta rubovou vrstvou nepropustnou pro účinnou látku, a jejíž lepivý, účinnou látku poskytující povrch je pokryt vrstvou ochrannou, před aplikací odstranitelnou. Výroba takových systémů a k tomu používané základní látky a pomocné látky jsou odborníkovi v zásadě známy. Vytváření takových transdermálních terapeutických systémů je popisováno na příklad v německých patentech DE 33 15 272 a DE 38 43 239 a v US patentech 4 769 028, 5 089 267, 3 742 951, 3 797 494 a 4 031 894.

Pomocí předloženého vynálezu se umožní ošetřovat určité doprovodné nebo následné projevy příležitostného užití nebo zneužívání návykových prostředků, čímž se zlepšuje celkový stav těchto pacientů a podporuje se sociální znovuzacheňování chronicky postižených návykovými prostředky. Vedle toho se ošetřováním galanthaminem navrhovaným podle vynálezu zlepšují vyhlídky na úspěch odvykacích terapií a riziko recidivy. Ošetřování mimo to urychluje sociální reintegraci postižených osob.

Popsané psychiatrické nebo cerebrální poruchy, zejména narušení kognitivních schopností nebo demence, mohou vystupovat také v důsledku příjmu resp. užívání nebo zneužívání jiných návykových nebo omamných prostředků anebo v důsledku užívání či zneužívání medikamentů. Mohou být také způsobeny podáním nebo přijetím jiných účinných látek, např. jedů v životním prostředí (PCB, dioxinů, pentachlorfenolu, sloučenin rtuti nebo bromu, amalgamu, chlorovaných uhlovodíků jako rozpouštědel).

Mimo to přicházejí vedle již zmíněného ethylalkoholu jako škodlivé účinné látky v úvahu také methanol a jiné alkoholy, které mohou být například jako nečistoty v alkoholických nápojích.



Ve smyslu vynálezu mohou být proto pod návykovými a omamnými prostředky v základě rozuměny všechny psychotropní substance, ať jsou pevné, kapalně, ve formě par nebo plynu, při jejichž jednorázovém, příležitostném, častém nebo chronickém užívání nebo zneužívání vystupují projevy nemocí uvedeného druhu.

Vynález se vztahuje zejména na následující psychofarmaka: neuroleptika, antidepressiva, trankvilizéry (zejména benzodiazepiny), antipsychotika, hypnotika, psychostimulancia (zejména amfetaminy, "Moderogen" jako např. "Extaze", "Speed" s nestandardizovanými směsemi účinných látek), přírodní psychotropní drogy a substance, jakož i jejich deriváty (např. na bázi třezalky, kozlíku lékařského, chmele, meduňky, levandule, kava-kava, pelyňku, bílého durmanu (*Datura stramonium*), anděliky (*Brugsmania species*), rulíku (*Atropa belladonna*), GHB (kyseliny  $\gamma$ -hydroxymáselné), dále tetrahydrokannabinol (THC) a THC obsahující omamné prostředky jako marihuana a hašiš a dále pak kokain, "Crack", LSD, psylocibin, meskalin, směsi látek jako v opiu a absintu, morfium a morfinové deriváty jako heroin, kodein, methadon, skopolamin a hyoscyamin), jakož i určitá organická rozpouštědla jako aceton, benzin, ether, toluen, trichlorethylen, trichlormethan, stejně jako ostatní plyny a plynné směsi, které jsou "čichány" resp. vdechovány, např. oxid dusný.

I při podle určené aplikace některé ze shora uvedených substancí, které se nasazují z terapeutických důvodů, může v rámci lékařsky ordinované terapie, dojít ke zmíněným vedlejším účinkům, např. kognitivním poruchám, projevům cerebrální dysfunkce, psychiatrickým symptomům atd., zejména při opakovaném nebo delší dobu probíhajícím podávání.

Proto se podle předloženého vynálezu k ošetřování takových poruch, které byly způsobeny podle stanovené aplikace nebo zneužitím vpředu zmíněných substancí předpokládá podávat jako účinnou látku galanthamin. Stejně platí pro intoxikace zmíněnými jedy v životním prostředí.

Je dále známo, že zmíněné vedlejší účinky mohou být způsobeny nejen používáním nebo zneužíváním psychotropních substancí, ale i v důsledku jednorázového, vícenásobného nebo chronického podávání jiných léků. Použití galanthaminu podle vynálezu se proto rozšiřuje i na ošetřování symptomů nebo vedlejších účinků, které byly zapříčiněny tímto způsobem.

Také při akutních případech otravy (např. při chemických haváriích), stejně jako při chronickém účinku jedů (např. jedů z životního prostředí jako prostředků na

ochranu dřeva, sloučenin rtuti a bromu, rtuti, amalgamů, halogenovaných sloučenin uhlíku a uhlovodíků, zejména chlorovaných uhlovodíků, halogenovaných bifenyků, tributylcínu, šestimocný chrom obsahujících prostředků na ochranu dřeva) byly u postižených osob pozorovány cerebrální poruchy nebo psychiatrické symptomy, např. ztráta paměti nebo poruch myšlení. Použití galanthaminu podle vynálezu se proto také týká ošetřování osob, které byly poškozeny působením jedů vpředu uvedeného druhu.

Konečně se podle předložené přihlášky také navrhuje podávat galanthamin ve shora jmenovaných případech i pro jiné obratlovce, zejména savce, kteří trpí vpředu popsanými symptomy nebo poruchami.

## Patentové nároky

1. Použití galanthaminu jako volné báze nebo jako adiční soli s kyselinou k ošetřování poruch centrálního nervového systému, jako cerebrálních, centrálně nervových nebo psychiatrických symptomů, dysfunkcí nebo nemocí, které vystupují u lidí nebo jiných obratlovců

- následkem působení psychotropních substancí,
- jako následek příležitostného nebo chronického užití nebo zneužití návykových prostředků, omamných prostředků nebo medikamentů,
- jako vedlejší účinek při aplikaci léčiv podle předpisu a zejména při opakované nebo déle trávající aplikaci léčiv,
- následkem akutní otravy nebo
- následkem chronického účinku jedů.

2. Použití podle nároku 1 **vyznačující se tím, že** se u symptomů, dysfunkcí nebo nemocí jedná o kognitivní poruchy.

3. Použití podle nároku 1 nebo 2 **vyznačující se tím, že** se u užívání nebo zneužívání návykových prostředků jedná o užívání nebo zneužívání alkoholu.

4. Použití podle nároku 1 nebo 2 **vyznačující se tím, že** se u užívání nebo zneužívání návykových prostředků jedná o užívání nebo zneužívání halucinogenních substancí.

5. Použití podle některého z nároků 1 až 4 **vyznačující se tím, že** se galanthamin používá k ošetřování při celkové ztrátě kontroly, ztrátě paměti nebo újmě na výkonnosti paměti, schopnosti myšlení, při demenci, při poruchách vnímání nebo narušení pohybové koordinace.

6. Použití podle některého z předchozích nároků **vyznačující se tím, že** podávaná dávka leží v rozsahu 0,1 mg až 100 mg, přednostně 10 mg až 50 mg na den.

7. Použití podle některého z předchozích nároků **vyznačující se tím, že** galanthamin je podáván v lékovém přípravku, který obsahuje účinnou látku v podílech od 0,1 hm.% až 90 hm.%, přednostně 2 hm.% až 20 hm.%, počítáno jako volný galanthamin.

8. Použití podle nároku 7 **vyznačující se tím, že** galanthamin je podáván v lékovém přípravku, který vykazuje depotní účinek.

9. Použití podle nároku 7 nebo 8 **vyznačující se tím, že** galanthamin je podáván orálně.

10. Použití podle nároku 7 nebo 8 **vyznačující se tím, že** galanthamin je podáván parenterálně.

11. Použití podle nároku 7 nebo 8 **vyznačující se tím, že** galanthamin je podáván transdermálně.

12. Použití galanthaminu jako volné báze nebo jako adiční soli s kyselinou k výrobě léčiva pro ošetřování cerebrálních, centrálně nervových nebo psychiatrických symptomů, dysfunkcí nebo nemocí, které vystupují u lidí nebo jiných obratlovců

- jako následek příležitostného nebo chronického užití nebo zneužití návykových prostředků, omamných prostředků nebo medikamentů, nebo
- jako vedlejší účinek při aplikaci léčiv podle předpisu a zejména při opakované nebo déle trvající aplikaci léčiv, nebo
- následkem otravy nebo
- následkem chronického účinku jedů z životního prostředí.

13. Použití podle nároku 12 **vyznačující se tím, že** se u symptomů, dysfunkcí nebo nemocí jedná o kognitivní poruchy.

14. Použití podle nároku 12 **vyznačující se tím, že** se u užívání nebo zneužívání návykových prostředků jedná o užívání nebo zneužívání alkoholu.

15. Použití podle nároku 12 **vyznačující se tím, že** se u užívání nebo zneužívání návykových prostředků jedná o užívání nebo zneužívání psychotropních substancí, zejména halucinogenních substancí.

16. Použití podle některého z nároků 12 až 15 **vyznačující se tím, že** se léčivo používá k ošetřování při celkové ztrátě kontroly, ztrátě paměti nebo újmě na výkonnosti paměti, schopnosti myšlení, při demenci, při poruchách vnímání nebo narušení pohybové koordinace.

17. Použití podle některého z nároků 12 až 16 **vyznačující se tím, že** jmenované léčivo obsahuje účinnou látku galanthamin v podílech od 0,1 hm.% až 90 hm.%, přednostně 2 hm.% až 20 hm.%, počítáno jako volný galanthamin.

18. Použití podle některého z nároků 12 až 17 **vyznačující se tím, že** jmenované léčivo vykazuje depotní účinek.

19. Použití podle některého z nároků 12 až 18 **vyznačující se tím, že** jmenované léčivo je orálně podávaným léčivem.

20. Použití podle některého z nároků 12 až 18 **vyznačující se tím, že** jmenované léčivo je parenterálně podávaným léčivem.

21. Použití podle nároku 20 **vyznačující se tím, že** jmenované léčivo je transdermálně podávaným léčivem.