



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 06 890 T2 2005.11.03**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 267 892 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 06 890.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP01/03536**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 936 147.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/072288**

(86) PCT-Anmeldetag: **28.03.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **04.10.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.01.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **03.11.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **03.11.2005**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 31/70**
A61P 25/32

(30) Unionspriorität:

200000765 29.03.2000 ES

(73) Patentinhaber:

Ferrer Internacional S.A., Barcelona, ES

(74) Vertreter:

Reitstötter, Kinzebach & Partner (GbR), 81679 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(72) Erfinder:

FOGUET, Rafael, E-08028 Barcelona, ES;
RAMENTOL, Jorge, E-08022 Barcelona, ES;
LOZANO, Rafael, E-08023 Barcelona, ES; AGUT,
Julián, E-08190 Sant Cugat, ES; TORRES, Jesus,
E-08017 Barcelona, ES; RAGA, Manuel M.,
E-08024 Barcelona, ES; CASTELL, Josep M.,
E-08034 Barcelona, ES; ORTIZ, Jose A., E-08037
Barcelona, ES

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON CDP-CHOLIN ZUR BEHANDLUNG DES ALKHOLENTZUGSYNDROMS**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von CDP-Cholin zur Behandlung des Alkoholentzugssyndroms.

[0002] Die toxischen Wirkungen von Alkohol auf das zentrale Nervensystem setzen hauptsächlich an der neuronalen Membran und den Synapsen an (Leonard B.E., Alcohol Alcohol., 1986: 21(4), 325–338). Histologische Veränderungen der neuronalen Struktur bestehen darin, dass Nervenzellen des Hippocampus und Purkinje-Zellen weniger verzweigt sind. Vergleicht man Gehirne gesunder Wesen mit denen von Alkoholpatienten, wird deutlich, dass die pyramidalen, neuronalen, basalen Dendriten im oberen zerebralen Cortex und Motorcortex weniger verzweigt sind (Ledig M. und Mandel P., M S–Medecine Sciences, 1988: 5(6), 352–357).

[0003] Es wurde auch darüber berichtet, dass ein chronischer Alkoholmissbrauch die Sensitivität von Dopaminrezeptoren stört. Diese Wirkung hängt wahrscheinlich mit Änderungen der neuronalen Membranfluidität und der Anzahl und Funktionalität von Rezeptoren genauso wie mit einer verminderten Wiederaufnahme von Acetylcholin und einer Dopamindefizienz zusammen (Carlen P. L. et al., Ann. Neurol., 1981: 9(1), 84–86).

[0004] CDP-Cholin (Cytidindiphosphatcholin, Citicholin) nimmt bei der Synthese struktureller Phospholipide, die in der neuronalen Membran vorkommen, als Zwischenprodukt eine Schlüsselposition ein (Kennedy E. P. und Weiss S. B., J. Biol. Chem., 1956; 222, 193–214) und spielt eine wichtige Rolle bei der Bildung und Reparatur einer phospholipidischen Struktur, die durch endogene oder exogene Ursachen, die mit einer verminderten Wiederaufnahme von Cytidin und Cholin einhergehen, beschädigt ist.

[0005] Die Verabreichung von CDP-Cholin führt zu einer verstärkten Synthese und Freisetzung von Dopamin (Martinet M. et al., Biochem. Pharmacol., 1981: 30(5), 539–541) sowie zu erhöhten Cholin- und Acetylcholin-Spiegeln im Gehirn. Die wiederholte Verabreichung von CDP-Cholin-Dosen führt, neben einer Zunahme der Cytidin- und Cholin-Plasmaspiegel, zu einer Zunahme der Phospholipid-Spiegel im Gehirn (Agut H. et al., Ann. New York Acad. Sci., 1993: 695, 318–320).

[0006] Überraschenderweise wurde erfindungsgemäß gefunden, dass die Verabreichung von CDP-Cholin an Alkoholpatienten die Dauer und Intensität ihrer Entzugssymptome verringert und bei einem erheblichen Teil der Patienten eine offenkundige Besserung bewirkt.

[0007] Die erfindungsgemäße Verwendung von CDP-Cholin, wozu die Behandlung des Alkoholentzugssyndroms gehört, beinhaltet die Verwendung einer wirksamen Menge von CDP-Cholin oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon bei einem Alkoholpatienten.

[0008] Erfindungsgemäß wird CDP-Cholin als freie Verbindung oder als pharmazeutisch verträgliches Salz, in wasserfreier oder hydratisierter Form, geeigneterweise im Gemisch mit pharmazeutischen Trägern und/oder Exzipienten, an Menschen mit einer Tagesdosis von 0,5 bis 2 g freies CDP-Cholin, vorzugsweise 0,5 bis 1 g, sowohl oral als auch parenteral, verabreicht. Zu pharmazeutisch verträglichen Salzen von CDP-Cholin gehören seine Alkali- oder Erdalkalisalze, wie seine Natrium-, Kalium-, Calcium- und Magnesiumsalze, oder seine Säureadditionssalze mit einer anorganischen oder organischen Säure, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Malonsäure, Weinsäure, Acrylsäure, Methacrylsäure, Äpfelsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, Zimtsäure, Methansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und Nikotinsäure.

[0009] CDP-Cholin und seine Salze, ob als wasserfreie oder hydratisierte Substanzen, können erfindungsgemäß oral in Form von Tabletten, Kapseln, Pulvern, Granulaten, Cachets, Pastillen, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Sirupe, Gele und dergleichen, oder parenteral in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen oder dergleichen zur intravenösen oder intramuskulären Injektion verabreicht werden.

Beispiele

[0010] Die vorliegende Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele veranschaulicht.

Beispiel 1: 500 mg Tabletten

CDP-Cholin, Natriumsalz	522,5 mg
Talk	30,0 mg
Magnesiumstearat	3,0 mg
Siliziumdioxid	2,5 mg
Natrium-Croscarmellose	20,0 mg
Maisstärke	20,0 mg
Mikrokristalline Cellulose ad	780,0 mg

Beispiel 2: 25 %ige orale Lösung

CDP-Cholin, Natriumsalz	25,12 g
70 %iges Sorbitol	20,00 g
Methyl-p-hydroxybenzoat	0,16 g
Propyl-p-hydroxybenzoat	0,04 g
Dinatriumcitrat	0,60 g
Natriumsaccharin	0,02 g
Erdbeeressenz	0,04 g
Red Punzo 4R	0,50 mg
Wasserfreie Zitronensäure	0,05 g
Gereinigtes Wasser ad	100,00 ml

Beispiel 3: Lösung zur Injektion

CDP-Cholin, Natriumsalz	522,50 mg
Chlorwasserstoffsäure, ad pH 6,0–6,5	
Wasser zur Injektion ad	4,00 ml

Beispiel 4: Offene klinische Studie zu CDP-Cholin beim Alkoholentzugssyndrom

[0011] Die Progredienz des Alkoholentzugssyndroms wurde in einer an 197 Patienten durchgeführten offenen Studie untersucht. Man verabreichte CDP-Cholin in Dosen von 500 mg/Tag intramuskulär oder 600 mg/Tag peroral 60 Tage lang. 30 bzw. 60 Tage nach Behandlung beobachtete man signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) bei den durchgeführten Untersuchungen. Nach 60 Tagen hatten 55,83 % der Patienten das Trinken von Alkohol aufgegeben und 31,97 % der Patienten tranken viel weniger. Man beobachtete eine signifikante Verbesserung in Bezug auf Angst, Tremor, Disorientierung, Schlaflosigkeit, Dysarthrie, Neigung zum Selbstmord und neuritischen Schmerzen.

Beispiel 5: Offene, randomisierte und vergleichende klinische Studie zu CDP-Cholin beim Alkoholentzugssyndrom versus Clomethiazol und Vitamin B.

[0012] Man führte eine offene, randomisierte und mit der konventionellen Therapie vergleichende Studie an 40 Patienten mit einem Alkoholentzugssyndrom durch. Man teilte die Patienten willkürlich in zwei Gruppen von

je 20 auf. Man verwendete eine der Gruppen als Kontrolle, die Clomethiazol und Vitamin B₁, B₆ und B₁₂ bekam. Dieses Behandlungsschema behielt man 8 Tage bei und gab den Patienten dann Diazepam bis zum Abschluss der Behandlung (60 Tage). Die andere Gruppe von Patienten wurde dem gleichen Behandlungsschema unterzogen und bekam zusätzlich während der ersten 30 Tage alle 12 Stunden 500 mg CDP-Cholin intramuskulär und während der verbleibenden 30 Tage alle 8 Stunden 200 mg CDP-Cholin peroral. Die Patienten, die zusätzlich zur konventionellen Therapie CDP-Cholin bekamen, zeigten nach 30 Behandlungstagen signifikante Unterschiede gegenüber der Kontrolle in Bezug auf die Inzidenz von Tremor ($p < 0,05$), Krämpfen ($p < 0,05$), Asthenie ($p < 0,05$), Affektlabilität ($p < 0,01$), Nervosität ($p < 0,05$) und sozialer Zurückgezogenheit ($p < 0,05$).

Patentansprüche

1. Verwendung von CDP-Cholin oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung des Alkoholentzugssyndroms.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das pharmazeutisch verträgliche Salz von CDP-Cholin sein Alkali- oder Erdalkalisalz oder sein Salz mit einer anorganischen oder organischen Säure wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Malonsäure, Weinsäure, Acrylsäure, Methacrylsäure, Äpfelsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, Zimtsäure, Methansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluol-sulfonsäure und Nikotinsäure in wasserfreier oder hydratisierter Form ist.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2 mit Tagesdosen in Mengen, die freiem CDP-Cholin im Bereich von 0,5 bis 2 g entsprechen.

4. Verwendung nach Anspruch 3, wobei die Dosen im Bereich von 0,5 bis 1 g liegen.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Dauer und Intensität des Alkoholentzugssyndroms vermindert werden.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen