



(19) **UA** (11) **79 586** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2003098460, 08.02.2002

(24) Дата начала действия патента: 10.07.2007

(30) Приоритет: 15.02.2001 ES P 200100342

(46) Дата публикации: 10.07.2007A61K 31/5517
20070101AFI20070419RMUA A61P
25/30 20070101ALI20070419RMUA

(86) Заявка PCT:
PCT/ES02/00061, 20020208

(72) Изобретатель:

Легарда Ибанез Хуан Хосе, ES

(73) Патентовладелец:

ХИТИЯМ, ИНК., US

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ФЛУМАЗЕНИЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОКАИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к применению флумазенила для производства лекарственного средства для лечения кокаиновой зависимости, способу лечения и фармацевтической композиции.

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.

U A 7 9 5 8 6 C 2

U A 7 9 5 8 6 C 2



(19) **UA** (11) **79 586** (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: 2003098460, 08.02.2002

(24) Effective date for property rights: 10.07.2007

(30) Priority: 15.02.2001 ES P 200100342

(46) Publication date: 10.07.2007A61K 31/5517
20070101AFI20070419RMUA A61P
25/30 20070101ALI20070419RMUA

(86) PCT application:
PCT/ES02/00061, 20020208

(72) Inventor:

Legarda Ibanez Juan Jose, ES

(73) Proprietor:

HYTHIAM, INC., US

(54) **USE OF FLUMAZENIL FOR THE TREATMENT OF COCAINE DEPENDENCY**

(57) Abstract:

The invention relates to the use of flumazenil to produce a medicament for the treatment of cocaine dependency. The flumazenil can be administered sequentially in small quantities at short intervals until a therapeutically effective quantity for the treatment of cocaine dependency has been

administered.

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 5 8 6 C 2

U A 7 9 5 8 6 C 2



(19) **UA** (11) **79 586** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2003098460, 08.02.2002

(24) Дата набуття чинності: 10.07.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 15.02.2001 ES P 200100342

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 10.07.2007A61K 31/5517 20070101AFI20070419RMUA A61P 25/30 20070101ALI20070419RMUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
PCT/ES02/00061, 20020208

(72) Винахідник(и):
Легарда Ібанез Хуан Хосе, ES

(73) Власник(и):
ХІТІЯМ, ІНК., US

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ФЛУМАЗЕНІЛУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КОКАЇНОВОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ

(57) Реферат:
Винахід належить до застосування флумазенілу для виробництва лікарського засобу

для лікування кокаїнової залежності, способу лікування та фармацевтичної композиції.

U A 7 9 5 8 6 C 2

U A 7 9 5 8 6 C 2

Опис винаходу

Винахід відноситься до застосування фармацевтичних композицій, що містять флумазеніл, для лікування кокаїнової залежності.

Кокаїн є ліками з потужною стимулюючою дією, що підвищують фізичну готовність (відсутність втоми), посилюють зосередженість, знижують апетит, підвищують фізичну опірність і можуть приводити в стан благополуччя, або в ейфорію.

Кокаїн можна приймати усередину, вдихати через ніс у розпиленій формі чи вводити ін'єкціями, звичайно, безпосередньо у вену. При нагріванні з бікарбонатом натрію він перетворюється на основу, названу "крек" (сильнодіючий наркотик), що може бути використана для паління.

Кокаїн підвищує кров'яний тиск і серцевий ритм і може привести до фатального серцевого нападу. До числа інших ефектів відносяться шлунково-кишкові розлади, uszkodження кишечника, підвищена нервозність, відчуття чогось рухомого під шкірою, епілептичні напади, галюцинації, порушення сну, параноїдний розлад свідомості і буйна поведінка.

Оскільки дія кокаїну є нетривалою, близько 30хв., особи, що вживають кокаїн, звичайно приймають повторні дози ліків. Для часткового послаблення крайньої нервозності, викликуваної кокаїном, багато наркоманів використовують героїн чи засоби, що заспокоюють нервову систему, наприклад, алкоголь.

Синдром відмовлення від кокаїну є синдромом, що розвивається у прихильників кокаїну, які припиняють його вживання. До числа типових для цього синдрому виявів відносяться крайнє стомлення і депресія, тобто реакції, протилежні ефектам ліків, і нерідко при припиненні вживання ліків з'являються суїцидальні тенденції.

Кокаїнову залежність звичайно лікують, застосовуючи спочатку психосоціальне лікування. Однак хворі чи особи з важкими формами кокаїнової залежності, що не піддаються названому психосоціальному лікуванню, можуть бути піддані фармакологічному лікуванню. В даний час не існує по-справжньому ефективного лікування синдрому відмовлення від кокаїну.

Огляд різних фармакологічних способів лікування з метою зниження симптомів кокаїнової залежності і пригнічення синдрому відмовлення від кокаїну можна знайти в "Практичному посібнику з лікування хворих з порушеннями, зв'язаними з вживанням речовин: спирту, кокаїну й опіоїдів", складеному Робочою групою з порушень, зв'язаних із вживанням речовин, Американської психіатричної асоціації й опублікованому у [Am. J. Psychiatry, 152:11, Nov. 1995 Supplement, crop.36-39].

У цій публікації стверджується, що приблизно 20 різних фармацевтичних продуктів були вивчені з метою виявлення ефективного фармакологічного лікування кокаїнової залежності, хоча по-справжньому ефективного лікування дотепер не існує. За наявними відомостями, найбільш багатонадійні результати були одержані з дезипраміном і амантадином, хоча в той же час існують дослідження, що не змогли підтвердити виниклі очікування, що, можливо, зв'язано з розбіжностями у популяціях прихильників кокаїну і шляху вживання наркотику. Іншими випробуваними фармацевтичними препаратами були карбамазепін, перголід, карбідона/бдопа, флуоксетин, флупенкситол [чи флупентиксол], бупропіон, мапролітин, фенелзин, бупренорфін і метадон.

Так само, в названій вище публікації стверджується, що лікування агоністами допаміну, наприклад амантадином, послаблює симптоми синдрому відмовлення від кокаїну, хоча два останні дослідження не змогли підтвердити ці результати. Ранні дослідження з бромкриптином дали деякі результати в лікуванні синдрому відмовлення від кокаїну, що також згодом не підтвердилися. Дійсно, [Moscoviz et al., J. Gen. Intern. Med., 1993, 8:1-4], не знайшли у хворих, що лікуються амбулаторно, значущої зміни стану між бромкриптином і плацебо.

У жодному зі згаданих оглядів не розглядається лікування кокаїнової залежності з використанням флумазенілу. Флумазеніл [етилловий ефір 8-флуор-5,6-дигідро-5-метил-6-оксо-4Н-імідазол[1,5-а][1,4]бензодіазепін-3-карбонової кислоти] є антагоністом бензодіазепіну, що селективно блокує ефекти, діючі на центральну нервову систему через бензодіазепінові рецептори. Цей активний початок показаний для нейтралізації центрального седативного ефекту бензодіазепінів і завдяки цьому його регулярно застосовують при анестезії для припинення загальної, анестезії госпіталізованих хворих, викликуваної і

підтримуваної бензодіазепінами, або для припинення седативної дії, викликуваної бензодіазепінами у хворих, що проходять прискорену діагностику чи лікувальні процедури в лікарняних чи амбулаторних умовах.

Винахід стосується проблеми розробки способу лікування кокаїнової залежності.

Рішення, пропонуване цим винаходом, оснований на використанні флумазенілу для лікування кокаїнової залежності.

Таким чином, ціль винаходу полягає у використанні флумазенілу для ослаблення чи усунення симптомів кокаїнової залежності.

Додаткова мета винаходу полягає в застосуванні флумазенілу для виготовлення лікарського засобу для лікування кокаїнової залежності.

Ще одну додаткову мету винаходу складає спосіб лікування кокаїнової залежності, який включає введення терапевтично ефективної кількості флумазенілу хворому, що потребує такого лікування.

Відомості, що підтверджують можливість здійснення винаходу

Винахід відноситься до застосування флумазенілу для виробництва лікарського засобу для лікування кокаїнової залежності. У тому значенні, що використовується в даному описі, термін "кокаїнова залежність" має

на увазі зловживання кокаїном, синдром відмовлення від кокаїну і рецидив.

В одному з варіантів втілення флумазеніл вводять послідовно через короткі інтервали в малих кількостях доти, поки не буде введена терапевтично ефективна для лікування кокаїнової залежності кількість.

Більш конкретно, винахід відноситься до застосування флумазенілу для виробництва лікарського засобу для послідовного введення, з інтервалами від 1 до 15хв., флумазенілу в кількості від 0,1 до 0,3мг до введення терапевтично ефективної кількості флумазенілу для лікування кокаїнової залежності, звичайно, від 1,5 до 2,5мг/добу.

Хоча терапевтично ефективна добова доза флумазенілу могла б бути введена в один прийом, несподівано було виявлено, що флумазеніл можна безпечно вводити хворим з кокаїновою залежністю в малих кількостях, послідовно і через відносно короткі інтервали часу до досягнення терапевтично ефективної кількості флумазенілу для лікування кокаїнової залежності. Це дивне відкриття означає, що існує можливість введення флумазенілу малими послідовними дозами для лікування кокаїнової залежності протягом дуже короткого періоду часу, що знижує небезпеку побічних ефектів у хворого і забезпечує краще використання флумазенілу при лікуванні симптомів кокаїнової залежності.

Приклад 1 показує, що введення хворим по 2мг/добу флумазенілу, поділених на дози по 0,2мг через кожні 3хв., усуває симптоми кокаїнової залежності у великій частині підданих лікуванню хворих.

Внаслідок цього, в одному з конкретних варіантів втілення винахід відноситься до застосування флумазенілу для виробництва лікарського засобу для введення з інтервалами 3хв. по 0,2мг флумазенілу до введення терапевтично ефективної кількості (2мг/добу) флумазенілу для лікування кокаїнової залежності.

Флумазеніл може застосовуватися з використанням будь-якого придатного способу введення, наприклад, перорально чи парентерально, для чого флумазеніл змішують з наповнювачами, що є придатними для використовуваної форми застосування/ В одному з варіантів флумазеніл вводиться внутрішньовенно.

Винахід відноситься також до способу лікування кокаїнової залежності, що включає введення хворому, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості флумазенілу, звичайно від 1,5 до 2,5мг/добу.

В одному з варіантів втілення пропонується винаходом спосіб лікування кокаїнової залежності включає введення хворому, що потребує такого лікування, терапевтично ефективну кількість флумазенілу, звичайно від 1,5 до 2,5мг/добу, поділену на кількості від 0,1 до 0,3мг, призначені для послідовного введення через інтервали від 1 до 15хв., до досягнення терапевтично ефективної кількості флумазенілу для лікування кокаїнової залежності.

В одному з конкретних варіантів втілення пропонується винаходом способу лікування кокаїнової залежності хворому, що потребує такого лікування, вводять 2мг/добу флумазенілу, поділені на кількості, рівні 0,2мг, призначені для послідовного введення через кожні 3хв., поки не буде досягнута названа кількість 2мг/добу флумазенілу.

Пропонується винаходом спосіб лікування кокаїнової залежності підходить будь-якому хворому, у якого перед початком лікування відсутня гостра чи некомпенсована хвороба, або який не приймає препаратів, несумісних з флумазенілом. Як правило, пропонується даним винаходом спосіб лікування

кокаїнової залежності починається з повного медичного і психологічного обстеження. Звичайно до та після введення флумазенілу оцінюють симптоми відмовлення від кокаїну, серцевий ритм і кров'яний тиск. Якщо хворий знаходиться у стані тривоги, перед застосуванням флумазенілу йому може бути призначений придатний терапевтичний засіб, наприклад, клонідазол. Так само, якщо у хворого спостерігається значна дисфорічна реакція, перше введення флумазенілу робиться з одночасним застосуванням заспокійливих засобів, наприклад, пропופолу, в умовах інтенсивного медичного догляду. Флумазеніл може вводитися перорально чи внутрішньовенно, наприклад, за допомогою болюсів, що містять необхідну кількість препарату, і в умовах спостереження за реакцією хворого. Після завершення стаціонарного лікування, що є частиною терапевтичної програми, хворий повинний продовжувати проходити фармакологічне лікування і, можливо, продовжувати відвідування лікаря-куратора для оцінки результатів лікування.

Винахід демонструється наступними прикладами, що не повинні розглядатися як обмеження його обсягу.

Приклад 1

Лікування хворих флумазенілом у послідовному режимі малими дозами

1.1. Протокол експерименту

Троє прихильників кокаїну (2 чоловіків і 1 жінка) добровільно увійшли в програму лікування з метою припинення вживання кокаїну. Ці хворі одержали відповідну інформацію і від них була одержана відповідна форма згоди, основаної на одержаній інформації. З метою кращої оцінки симптомів відмовлення хворі були попереджені, щоб вони не вживали кокаїн того ранку, коли повинне було проводитися лікування.

У таблиці 1 зібрані характеристики хворих, що пройшли лікування, які мають відношення до вживання кокаїну.

Перед початком лікування хворі пройшли повне медичне і психологічне обстеження. Ранковий контроль хворих включав загальний аналіз крові з повним підрахунком усіх груп (еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів), біохімічним профілем (креатинін, глюкоза, сечовина, холестерин [ліполпротеїни високої густини (HDL) та ліполпротеїни низкої густини (LDL)], тригліцериди, лужна фосфатаза, лактатдегідрогеназа і загальний білок), тести на функцію печінки (аспартат-амінотрансфераза (GOT), аланін-амінотрансфераза (GPT), глюкозотолерантність (GGT), білірубін), електрокардіограму і, при необхідності, тест на вагітність і рентгенівське дослідження. Критеріями виключення було гостре чи некомпенсоване захворювання. Жоден із хворих не був виключений після бесіди і проведених тестів, що передують госпіталізації.

До та після застосування флумазенілу симптоматологію відмовлення оцінювали з використанням клінічних

критеріїв, а також за ритмом серця і кров'яним тиском.

У таблиці 2 представлений протокол, складений після госпіталізації.

Флумазеніл вводили в дозі 0,2мг через кожні 3хв. (до суми 2мг/добу) з урахуванням того факту, що дія флумазенілу може бути виявлена через 1-2хв. після його введення. Таку кількість у разовій дозі було встановлено з метою зведення до мінімуму шкідливих побічних ефектів, обумовлених відмовленням чи взаємодіями з іншими фармацевтичними препаратами чи психопатологіями. При прийомі 2мг флумазенілу протягом періоду часу менше 1 години виявляються зайнятими більш ніж 55% рецепторів у-аміномасляної кислоти.

Хворі з вираженим станом тривоги за 30хв до прийому флумазенілу одержували додатково по 192мг клометіазолу. Перед початком первісного введення флумазенілу проводився тест, який полягає у введенні болюса з 0,1мг флумазенілу для оцінки реакції хворого. У тих хворих, що виявляють значну дисфорічну реакцію, початкове застосування флумазенілу проводили з одночасним застосуванням пропофолу як заспокійливого засобу в умовах інтенсивного медичного догляду.

Перед випискою з лікарні прописувалися такі лікарські засоби:

Комплекс вітамінів В: 1 місяць 1-1-0 (сніданок-обід-вечеря);

Пірацетам 3г: 1 тиждень 1-0-0; пірацетам 800мг: 1 місяць 1-1-0;

Флуоксетин 20мг: 2 місяці 1-0-0;

Клометіазол 192мг: 1 тиждень 1-0-1; зі зниженням до 0-0-0 протягом другого тижня.

1.2. Результати

З 3 хворих, що пройшли лікування, у 2 випадках початковий тест був позитивним і перше введення флумазенілу проводилося з одночасним застосуванням пропофолу як заспокійливого засобу у відділенні інтенсивного медичного догляду.

Результати після першого введення флумазенілу

Симптоматологія відмовлення у хворих виявила, що було неможливо знайти жодного фізичного чи фізіологічного симптому, спільного для будь-кого з 3 хворих.

Значення серцевого ритму у хворих, що були спочатку нормальними (67±5 ударів за хвилину), залишалися незмінними протягом усього часу застосування флумазенілу, за винятком підвищення на 15 ±5 ударів після введення першого і другого болюсів флумазенілу у 2 хворих, для яких було потрібне застосування заспокійливих засобів.

Значення систолічного кров'яного тиску в хворих також не перетерпіли значних змін, що відобразили б страждання з боку хворого. При початковому значенні 110±5 мм.рт.ст. у трьох хворих протягом усього часу застосування флумазенілу спостерігалось зниження цих значень, що дорівнювало 10±5 мм.рт.ст.

Значення діастолічного кров'яного тиску в хворих, 75 ±5 мм.рт.ст. спочатку, змінювалися так само, як і попередні значення, зі слабо вираженим зниженням (15±5 мм.рт.ст.).

Результати після другого введення флумазенілу

Симптоматологія відмовлення у хворих, так само, як і у випадку першого застосування, виявила, що було неможливо знайти спільний фізичний симптом у будь-кого з 3хворих, причому у всіх трьох "уявлення" і "спогоди", зв'язані з наркотиком, були явно менш інтенсивними.

Значення серцевого ритму в хворих (65±5 ударів за хвилину) залишалися незмінними протягом усього часу застосування флумазенілу, не виявляючи ні в який момент часу підвищених піків.

Значення систолічного кров'яного тиску в хворих також не перетерпіли значних змін, будучи практично такими ж, як і значення систолічного кров'яного тиску після першого введення флумазенілу: при початковому значенні 115±5 мм.рт.ст. протягом усього часу застосування флумазенілу в трьох випадках спостерігалось зниження цих значень, що дорівнювало 10±5 мм.рт.ст.

Значення діастолічного кров'яного тиску в хворих, 75 ±5 мм.рт.ст. спочатку, змінювалися так само, як і попередні значення, з трохі більш вираженим зниженням (15±5 мм.рт.ст.).

Психофізіологічні функції, такі як апетит чи сон, дуже швидко відновлювалися під час госпіталізації, починаючи з першої ночі, і були практично в нормі в момент виписки.

На другий день госпіталізації хворим було дозволено провести кілька годин за межами клініки в післяполудневий час.

Найбільш вражаючим результатом є, очевидно, заява хворих щодо відсутності почуття тривоги і бажання вживати кокаїн.

Таблиця 1

Характеристики хворих, що мають відношення до вживання кокаїну

	Код хворого	
Вік (років)	PO1	27
	PO2	31
	PO3	35
Вік на початку щоденного вживання кокаїну (років)	PO1	25
	PO2	30
	PO3	33
Уживані кількості в мг протягом 30 днів, що передують	PO1	6000

лікуванню	PO2	5000
	PO3	500
Число попередніх детоксифікацій	PO1	0
	PO2	0
	PO3	0

Таблиця 2
Протокол, складений після госпіталізації

Час	День госпіталізації	День 2	День виписки
9.00		Клометіазол 192мг	Клометіазол 192мг
		Комплекс вітамінів В	Комплекс вітамінів В
		Пірацетам 3 г	Пірацетам 3 г
		(усередину)	(усередину)
		Напій з вітамінами, мінералами, білками й амінокислотами	Напій з вітамінами, мінералами, білками й амінокислотами
11 00		Флумазеніл 2мг	
13.00	Клометіазол 192мг		
	Комплекс вітамінів В		
	Пірацетам 3г		
	(усередину)		
16.30	Флумазеніл 2мг		
19.30	Комплекс вітамінів В	Комплекс вітамінів В	
		Дисульфірам 250мг	
21.30	Клометіазол 384мг	Клометіазол 384мг	

Формула винаходу

1. Застосування флумазенілу для виробництва лікарського засобу для лікування кокаїнової залежності.
2. Спосіб лікування кокаїнової залежності, який включає введення фармацевтичної композиції, що містить дозу від 0,1 до 0,3 мг флумазенілу послідовно через інтервали часу від 1 до 15 хв.
3. Спосіб за п.2, де вводять загальну дозу від 1,5 до 2,5 мг флумазенілу за добу.
4. Спосіб за п. 2, де фармацевтична композиція містить дозу 0,2 мг флумазенілу.
5. Спосіб за п. 2, де фармацевтичну композицію вводять послідовно через інтервали 3 хв.
6. Спосіб за п. 2, де вводять загальну дозу 2 мг флумазенілу за добу.
7. Спосіб за п. 2, де фармацевтичну композицію вводять перорально чи парентерально.
8. Спосіб за п. 2, де фармацевтичну композицію вводять внутрішньовенно.
9. Застосування флумазенілу для виготовлення лікарського засобу для лікування кокаїнової залежності, де вказаний лікарський засіб містить фармацевтичні композиції, де кожна фармацевтична композиція містить дозу 0,2 мг флумазенілу і призначена для послідовного введення через інтервали 3 хв. для забезпечення загальної дози до приблизно 2 мг флумазенілу за добу.
10. Фармацевтична композиція для лікування кокаїнової залежності, що містить дозу приблизно 0,2 мг флумазенілу та фармацевтично прийнятний носій.

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.