

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2003-2788

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷:

A 61 K 31/505

A 61 P 25/00

A 61 P 25/30

A 61 P 25/32

A 61 P 25/36

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (22) Přihlášeno: **18.04.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **24.04.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/10119863**
(33) Země priority: **DE**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č: 5/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/EP2002/004278**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/087553**

(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 deoxypeganinu k ošetřování projevů
onemocnění centrálního nervového systému
vyvolaných intoxikací psychotropními látkami**

(57) Anotace:
Použití deoxypeganinu jako volné báze nebo jako adiční soli s kyselinou k ošetřování cerebrálních, centrálně nervových nebo psychiatrických symptomů, dysfunkcí nebo nemocí, které se vyskytují u lidí nebo jiných obratlovců po přijetí psychotropních substancí jako následek příležitostného nebo chronického zneužívání návykových prostředků, omamných prostředků nebo medikamentů, nebo jako vedlejší účinek při aplikaci léčiv podle předpisu zejména při opakované nebo déle trvající aplikaci léčiv, nebo jako účinek při užívání léčiv nikoliv 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 - 2788 A3

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

Oblast techniky

Vynález se týká použití deoxypeganinu k ošetřování poruch centrálního nervového systému, jako cerebrálních, centrálně nervových nebo psychiatrických symptomů, projevů dysfunkcí nebo onemocnění, 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 při závislosti na návykových prostředcích, především závislosti na alkoholu.

Dosavadní stav techniky

Jak známo, příjem 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 pociťovány 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 manifestují podobným způsobem, představují závažnou překážku pro úspěšné provádění odvykacích terapií. Tak je známo, že zneužíváním alkoholu podmíněná ztráta

kontroly u postiženého alkoholika způsobuje neschopnost abstinovat. Toto je hlavní příčinou pro to, že alkoholici, kteří odvykají sami, mají sklon k recidivám s nejvíce 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 alkoholici rozdělují do různých 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 s to rozpoznat včas dosažení své individuální prahové dávky nebo vůbec své osobní riziko recidivy. Na základě tím 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 mají již za sebou odvykací terapii a tímto způsobem upadají do recidivy.

Jak známo, chronickým zneužíváním návykových prostředků způsobená ztráta kontroly, jakož 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 izolaci.

Tyto projevy dysfunkce, např. narušení kognitivních výkonů, přetrvávají často i po úspěšně uzavřené odvykací terapii. Další psychiatrické nebo cerebrální poruchy vyskytující se při nadužívání alkoholu, nebo zneužívání jiných návykových prostředků, jsou např. zmatené vnímání nebo smyslové klamy, amnesie, změny vědomí, formální poruchy myšlení, poruchy pozorovacích schopností, 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 používat deoxypeganin jako účinnou látku pro ošetřování osob, které na základě závislosti na návykové látce trpí na následné projevy psychotropních látek. Podáváním deoxypeganinu se může dosáhnout, 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 poněkud znovu dosáhnou. Takto mohou být podle předloženého vynálezu určité chronické symptomy závislosti na návykových prostředcích odstraněny nebo alespoň zmírněny.

Vynález spočívá na překvapujícím zjištění, že při pokusech na zvířatech mohlo být u krys podáváním deoxypeganinu docíleno znovunabytí kognitivních schopností. U neošetřených kontrolních zvířat k takové regeneraci nedošlo nebo až teprve podstatně později.

Deoxypeganin (1,2,3,9-tetrahydropyrrolo[2,1-b]chinazolin) je alkaloid se sumárním vzorcem $C_{11}H_{12}N_2$, který je obsažen v rostlinách čeledi Zygophyllaceae. Získání deoxypeganinu se děje nejlépe izolací z routy stepní (*Peganum harmala*) nebo syntézou.

Na základě svých farmakologických vlastností se deoxypeganin počítá mezi reverzibilně působící inhibitory cholinesterázy. Vedle toho působí také jako inhibitor monoaminoxidázy.

Pokud se týká aplikace v medikamentózní terapii, byl deoxypeganin navržen k ošetřování Alzheimerovy demence, k ošetřování alkoholismu potlačováním žádostivosti po alkoholu, k léčení závislosti na nikotinu potlačováním žádostivosti po nikotinu nebo k substituční terapii drogově závislých resp. k ošetřování abstinenčních příznaků během odvykací terapie. Vedle toho může být deoxypeganin jako inhibitor cholinesterázy nasazován jako antidotum nebo profylaktikum při otravách organickými estery kyseliny fosforečné, přičemž antagonizuje cerebrální účinek cholinergních jedů.

Podle vynálezu může být deoxypeganin k ošetřování používán jak ve formě volné báze, tak jako adiční sůl s kyselinou. Jako soli mají přednost deoxypeganin-hydrochlorid a deoxypeganin-hydrobromid. Vedle toho mohou být použity i soli jiných farmaceuticky přijatelných kyselin, např. citrát, tartarát nebo acetát.

Deoxypeganin se nejlépe podává 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 příslušně jako volný deoxypeganin. Podle vynálezu používané lékové přípravky obsahující deoxypeganin mohou mimo to obsahovat dále pomocné látky, nosiče, stabilizátory atd., v množstvích, která jsou pro odborníka obvyklá.

Denně podávaná dávka leží nejlépe v rozsahu 0,1 mg až 100 mg, zejména pak od 10 mg do 50 mg. Nastavuje se příslušně v závislosti na individuálních předpokladech.

Přípravky, které se podle předloženého vynálezu používají k podávání deoxypeganinu mohou obsahovat jednu nebo více z následujících přísad:

- 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;
- zpoždovače uvolňování.

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

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

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

Mimo to se dále může podávání deoxypeganinu podle vynálezu dít i parenterální cestou. K tomu mohou být pro podávání deoxypeganinu podle vynálezu využívány transdermální nebo transmukozální aplikační formy, zejména lepivé transdermální terapeutické systémy (náplasti s účinnou látkou). Ty umožňují předávat ošetřovanému pacientovi účinnou látku kontrolovaným způsobem po delší dobu přes kůži. Další výhodou je, že u parenterálních aplikačních forem je zneužívání podávání méně snadné než při způsobech orálního podávání. Předávkování ze strany pacienta může být v široké míře vyloučeno předem danou plochou uvolňování účinné látky a nastavenou rychlostí uvolňování. Vedle toho jsou transdermální aplikační formy výhodné na základě dalších vlastností, např. vyhnutí se "first pass" efektu nebo lepší, rovnoměrnější kontrolování krevní hladiny.

Takové transdermální, deoxypeganin obsahující 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 ochrannou, před aplikací odstranitelnou vrstvou. Výroba takových systémů a k tomu používané základní látky a pomocné látky jsou odborníkovi v zásadě známy. Vyrábění takových transdermálních terapeutických systémů je popisováno například 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. Podle vynálezu používaný terapeutický transdermální systém (TTS) může v matrici resp. rezervoáru účinné látky vykazovat obsah od 0,1 až do 50 hm.%, přednostně zvláště od 2 do 20 hm.% deoxypeganinu. Vhodné TTS obsahující deoxypeganin jsou popisovány na příklad ve WO 00/48579.

Jako parenterální aplikační formy přicházejí dále v úvahu injekční roztoky, zejména takové, které umožňují depotní účinek resp. protrahované a trvalé uvolňování účinné látky. K tomu vhodné formulace jsou odborníkovi známy, např. formulace na nevodném základě (např. na základě fyziologicky snášenlivých olejů).

Pomocí předloženého vynálezu se umožní ošetřovat určité doprovodné nebo následné projevy chronického zneužívání návykových prostředků, čímž se zlepšuje celkový stav těchto pacientů a podporuje se sociální znovuzačleňování chronicky postižených návykovými prostředky. Vedle toho se podle vynálezu navrhovaným ošetřováním deoxypeganinem zlepšují vyhlídky na úspěch odvykacích terapií a

snižuje riziko recidivy. Ošetřování mimo to urychluje sociální reintegraci postižených osob.

Popsané psychiatrické nebo cerebrální poruchy, zejména narušení kognitivních schopností nebo demence, se mohou vyskytovat také v důsledku příjmu resp. užívání nebo zneužívání jiných účinných látek, jako jedů v životním prostředí (PCB, dioxinů, furanů, pentachlorfenolu, sloučenin rtuti nebo bromu, amalgamu, chlorovaných uhlovodíků jako určitých rozpouštědel), návykových nebo omamných prostředků nebo v důsledku užití nebo zneužití medikamentů.

Ve smyslu vynálezu mohou být proto v základě pod návykovými a omamnými prostředky rozuměny všechny psychotropní substance, ať jsou pevné, kapalné, ve formě par nebo plynu, při jejichž jednorázovém, příležitostném, častém nebo chronickém užívání nebo zneužívání se projevy nemoci uvedeného druhu vyskytují. Vedle již zmíněného ethylalkoholu přicházejí jako škodlivé účinné látky v úvahu také methanol a jiné alkoholy, které například mohou být jako nečistoty v alkoholických nápojích. Vynález se vztahuje zejména na následující účinné látky a psychochotropně účinné látky obsahující přípravky, např. farmaka jako: neuroleptika, antidepressiva, trankvilizéry (zejména benzodiazepiny), antipsychotika, hypnotika, psychostimulancia (zejména amfetaminy, "Moderogen" jako např. "Extaze", "Speed" s nestandardizovanými směsemi účinných látek), další přírodní psychotropní drogy a substance, jakož i jejich deriváty (např. na bázi třezalky, kozlíku lékařského, chmele, meduňky, levandule, kava-kava, pelyňku; dále THC obsahující omamné prostředky jako marihuana a hašiš a dále pak kokain, "Crack", LSD, psylocibin, meskalin, opium, morfium a morfinové deriváty jako heroin, kodein, methadon), prostředky na ochranu dřeva, jako šestimocný chrom obsahující prostředky na ochranu dřeva, jakož i určitá rozpouštědla halogenované uhlíkové a uhlovodíkové sloučeniny, které jsou nechtěně přijímány nebo konzumovány jako omamné prostředky "čicháním", jakož i jedy z životního prostředí (PCB, dioxiny, furany, pentachlorfenol, sloučeniny rtuti a bromu, rtuť a amalgamy).

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

Proto se podle předloženého vynálezu k ošetřování takových poruch, které byly způsobeny předepsanou aplikací nebo zneužitím vpředu zmíněných substancí předpokládá podávat jako účinnou látku deoxypegamin. 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 deoxypegaminu 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, PCB, dioxinů, furanů, pentachlorfenolu, sloučenin rtuti a bromu, rtuti, amalgamů, chlorovaných uhlovodíků, halogenovaných bifenyků, tributylcínu, prostředků na ochranu dřeva atd.) byly u postižených osob pozorovány cerebrální poruchy nebo psychiatrické symptomy, např. ztráta paměti nebo poruch myšlení. Použití deoxypegaminu podle vynálezu se proto také týká ošetřování osob, které byly poškozeny účinkem jedů vpředu uvedeného druhu.

Konečně se podle předložené přihlášky také navrhuje podávat deoxypegamin ve shora jmenovaných případech i jiným obratlovcům, zejména savcům, kteří trpí shora popsányými symptomy nebo poruchami.

Patentové nároky

1. Použití deoxypeganinu jako volné báze nebo jako adiční soli s kyselinou k ošetřování cerebrálních, centrálně nervových nebo psychiatrických symptomů, dysfunkcí nebo onemocnění, které se po přijetí psychotropních substancí vyskytují u lidí,

- jako následek příležitostného nebo chronického zneužívání 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
 - jako účinek při užívání léčiv nikoliv podle předpisu a zejména při opakované nebo déle trvající aplikaci léčiv, nebo
 - následkem akutní otravy psychotropními toxickými substancemi nebo
 - následkem chronického působení psychotropních toxických substancí
- a přetrvávají i po úspěšně uzavřené odvykací terapii, **vyznačující se tím, že** podávaná denní dávka leží v rozsahu od 0,1 mg do 100 mg, přednostně od 10 mg do 50 mg.

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 zneužívání návykových prostředků jedná o zneužívání alkoholu.

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

5. Použití podle některého z nároků 1 až 4 **vyznačující se tím, že** se deoxypeganin 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** deoxypeganin 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 deoxypeganin.

7. Použití podle nároku 6 **vyznačující se tím, že** deoxypeganin je podáván v lékovém přípravku, který vykazuje depotní účinek.

8. Použití podle nároku 6 nebo 7 **vyznačující se tím, že** deoxypeganin je podáván orálně.

9. Použití podle nároku 6 nebo 7 **vyznačující se tím, že** deoxypeganin je podáván parenterálně.

10. Použití podle nároku 9 **vyznačující se tím, že** deoxypeganin je podáván transdermálně.

11. Použití deoxypeganinu jako volné báze nebo jako adiční soli s kyselinou k výrobě léčiva pro ošetřování cerebrálních, centrálně nervových nebo psychiatrických symptomů, dysfunkcí nebo nemocí, které se po přijetí psychotropních substancí vyskytují u lidí

- jako následek příležitostného nebo chronického zneužívání 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
- jako účinek při užívání léčiv nikoliv podle předpisu a zejména při opakované nebo déle trvající aplikaci léčiv, nebo
- následkem akutní otravy psychotropními toxickými substancemi nebo
- následkem chronického působení psychotropních toxických substancí

a přetrvávají i po úspěšně uzavřené odvykací terapii, **vyznačující se tím, že** podávaná denní dávka leží v rozsahu od 0,1 mg do 100 mg, přednostně od 10 mg do 50 mg.

12. Použití podle nároku 11 **vyznačující se tím, že** se u symptomů, dysfunkcí nebo nemocí jedná o kognitivní poruchy.

13. Použití podle nároku 11 **vyznačující se tím, že** se u zneužívání návykových prostředků jedná o zneužívání alkoholu.

14. Použití podle nároku 11 **vyznačující se tím, že** se u zneužívání návykových prostředků jedná o zneužívání psychotropních substancí, zejména halucinogenních substancí.

15. Použití podle některého z nároků 11 až 14 **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.

16. Použití podle některého z nároků 11 až 15 **vyznačující se tím, že** jmenované léčivo obsahuje účinnou látku deoxypeganin v podílech od 0,1 hm.% až 90 hm.%, přednostně 2 hm.% až 20 hm.%, počítáno jako volný deoxypeganin.

17. Použití podle některého z nároků 11 až 16 **vyznačující se tím, že** jmenované léčivo vykazuje depotní účinek.

18. Použití podle některého z nároků 11 až 17 **vyznačující se tím, že** jmenované léčivo je orálně podávaným léčivem.

19. Použití podle některého z nároků 11 až 17 **vyznačující se tím, že** jmenované léčivo je parenterálně podávaným léčivem.

20. Použití podle nároku 19 **vyznačující se tím, že** jmenované léčivo je transdermálně podávaným léčivem.