



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 262 352** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 K 45/00, 31/197,**
31/66, A 61 P 25/34

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2002105375/15, 30.06.2000

(24) Дата начала действия патента: 30.06.2000

(30) Приоритет: 30.07.1999 IT M199A001715

(43) Дата публикации заявки: 10.11.2003

(45) Опубликовано: 20.10.2005 Бюл. № 29

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 5760049 A 25.02.1997. RU 2132203 C1 27.06.1999. реферат из АБД Medline: Oset-Gasque MJ et al. GABAB receptors modulate catecholamine secretion in chromaffin cells by a mechanism involving cyclic AMP formation. Br J Pharmacol. 1993 Dec; 110 (4): 1586-92 реферат из АБД Medline: Kerr D.I. et al 3-amino-2-(4-chlorophenyl)-nitropropane is a new GABAB(см. прод.)

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 28.02.2002

(86) Заявка РСТ:
EP 00/06120 (30.06.2000)

(87) Публикация РСТ:
WO 01/08675 (08.02.2001)

Адрес для переписки:
103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент", Н.Н.Высоцкой

(72) Автор(ы):

ДЖЕССА Джан Луиджи (IT),
КОЛОМБО Джанкарло (IT),
ПАНИ Лука (IT),
ФРАТТА Вальтер (IT)

(73) Патентообладатель(ли):

Л.МОЛЬТЕНИ ЭНД К.ДЕЙ ФРАТЕЛЛИ АЛИТТИ
СОЧИЕТА` ДИ ЭСЕРЧИЦИО С.П.А. (IT)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ В-ТИПА ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ И ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Опубликовано на CD-ROM: MIMOSA RBI 2005/29D

RBI200529D

(57) Реферат:

Предложено: применение агонистов рецепторов В-типа гамма-аминомасляной кислоты (β-(4-хлорфенил)ГАВА (Baclofen), 3-аминопропил(метил)фосфиновая кислота, 3-аминопропилфосфиновая кислота, γ-амино-β-4-(4-хлорфенил)нитро-пропана) или их солей, сложных эфиров, простых эфиров, комплексов и их

соответствующих изомеров при лечении никотиновой зависимости. Изобретение обеспечивает селективное подавление тяги к курению и влияние на поведенческие характеристики, вызывающие рецидив злоупотребления, при этом отсутствуют признаки и симптомы, типичные для никотиновой зависимости. 8 з.п. ф-лы.

(56) (продолжение):

receptor agonist, more active peripherally. Eur J Pharmacol. 1993 May 19; 236 (2): 239-45. ГАРНИЦКАЯ А.С. Аффективные расстройства в формировании и клинике табачной зависимости Автореферат дисс. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук М 1999 (разослан 02.07.1999) с.1, 14-19 реферат из АБД Medline: Martellotta MC et al. Intravenous self-administration of gamma-hydroxybutyric acid in dmg-naive mice. Eur Newopsychopharmacol. 1998 Dec; 8 (4): 293-6.

R U 2 2 6 2 3 5 2 C 2

R U 2 2 6 2 3 5 2 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 262 352** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 45/00, 31/197,**
31/66, A 61 P 25/34

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2002105375/15, 30.06.2000**

(24) Effective date for property rights: **30.06.2000**

(30) Priority: **30.07.1999 IT M199A001715**

(43) Application published: **10.11.2003**

(45) Date of publication: **20.10.2005 Bull. 29**

(85) Commencement of national phase: **28.02.2002**

(86) PCT application:
EP 00/06120 (30.06.2000)

(87) PCT publication:
WO 01/08675 (08.02.2001)

Mail address:
103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO
"Sojuzpatent", N.N.Vysotskoj

(72) Inventor(s):

DZhESSA Dzhian Luidzhi (IT),
KOLOMBO Dzhiankarlo (IT),
PANI Luka (IT),
FRATTA Val'ter (IT)

(73) Proprietor(s):

L.MOL'TENI EhND K.DEJ FRATELLI ALITTI
SOChIETA` DI EhSERChITsIO S.P.A. (IT)

(54) **APPLYING AGONISTS OF GAMMA-AMINOBTYRIC ACID RECEPTORS OF B-TYPE AND THEIR PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE DERIVATIVES IN TREATMENT OF NICOTINE DEPENDENCE**

Published on CD-ROM: **MIMOSA RBI 2005/29D** **RBI200529D**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, narcology, pharmacy.

SUBSTANCE: invention proposes applying the following agonists of gamma-aminobutyric acid receptors of B-type: β -(4-chlorophenyl)-GABA (Baclofen), 3-aminopropyl(methyl)-phosphinic acid, 3-aminopropylphosphinic acid, γ -amino- β -4-(4-chlorophenyl)-nitropropane or their salts,

esters, ethers, complexes and their corresponding isomers used in treatment of nicotine dependence. Invention provides the selective suppression of smoking addiction and effect on behavior indices causing the abuse relapse and with absence of symptoms typical in nicotine dependence.

EFFECT: valuable properties of compounds.

9 cl

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к области медицины и в частности раскрывает применение агонистов рецепторов В-типа гамма-аминомасляной кислоты и их фармацевтически приемлемых производных для снижения тяги к курению у
5 никотинзависимых пациентов для поддерживающего лечения никотиновой абстиненции.

Уровень техники

Привычка к курению обычно начинается в юности. Причина быстрого развития рассматриваемой зависимости неясна, но, так или иначе, лишь менее 25% успешно прекративших курить делают это с первой попытки.

10 Вред табачного дыма хорошо известен. Никотин, алкалоид табака, по-видимому, является единственным соединением с относительно полезными свойствами среди более чем 4000 компонентов сигаретного табака, при сгорании которых, в отличие от него, выделяются токсичные и фармакологически очень активные вещества.

Табачный дым содержит компоненты сигареты (органические продукты, никотиновые
15 алкалоиды, присадки) и продукты сгорания (CO_2 , CO, смолу). Некоторые из соединений, содержащихся в смоле и в конкретных продуктах сгорания, могут вызывать различные формы рака, в особенности, рак легких. Среди активных соединений дыма, монооксид углерода и никотин играют важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Фактически, никотин оказывает непосредственное действие на холинергические рецепторы
20 и запускает каскад физиологических реакций, связанных с выделением катехоламинов (адреналина, норадреналина и допамина), что может создавать серьезные сердечно-сосудистые проблемы (атеросклероз, и сердечные патологии).

Никотин вызывает у людей изменение физиологических характеристик нервной системы как центральной, так и периферической. Никотин способен влиять на передачу нервных
25 импульсов в результате специфического воздействия на симпатическую нервную систему: при низкой концентрации никотина передача нервных импульсов стимулируется, тогда как при более высокой концентрации она блокируется.

Толерантность курильщиков к никотину проявляется в отсутствии таких симптомов, как тошнота, головокружение и других классических симптомов, проявляющихся после
30 применения никотина некурящими пациентами или уменьшением эффекта, наблюдаемого после длительного применения такого же количества продуктов, содержащих никотин.

Трудность прекращения курения частично связана с приятными эффектами, типичными для никотина, являющегося во всех отношениях вредным злоупотребляемым веществом (лекарством), действующим в качестве положительного первичного усилителя, т.е.
35 вызывающего приятные ощущения у потребителя, побуждающие его/ее к повторению неконтрольного потребления для достижения непрерывного эффекта удовольствия. Никотиновая депривация у заядлых курильщиков вызывает раздражимость и чувство дискомфорта, которые могут быть сняты только в результате потребления никотина.

Различные симптомы абстиненции (раздражимость, тревога, гнев, позывы к курению)
40 являются никотинспецифичными. Среди различных описанных в литературе симптомов можно упомянуть следующие, поскольку они важны для определения рецидива: изменение настроения, раздражимость, чувство тревоги, депрессия, сонливость, головная боль, затруднения дыхания, боли, онемение конечностей, желудочные боли. Рассматриваемый синдром часто сопровождается признаками брадикардии, приливами крови к
45 периферическим органам, снижением в моче содержания адреналина, норадреналина и кортизола, изменениями в электроэнцефалограмме (EEG), изменениями функций эндокринной железы, такими нарушениями познавательной способности, как расстройство памяти, внимания и бессонница, нарушениями сна, запорами, потливостью, язвами в полости рта, и кашлем.

50 Существующие в настоящее время медикаменты для лечения зависимости от курения могут быть классифицированы следующим образом.

Никотинзамещающие системы

Было проведено испытание, по крайней мере, четырех различных видов таких систем:

никотинсодержащих жвачек, трансдермальных никотинсодержащих препаратов, никотинсодержащих препаратов для назального применения, и никотина для ингаляций. С помощью всех указанных систем были предприняты попытки достижения прогрессирующего снижения потребления никотина, принимая во внимание время начала
5 лечения. Для трех из указанных выше замещающих систем [т.е. водяного пара, содержащего никотин (основа для ингаляции), никотинового геля для назального применения (в настоящее время также доступного в виде спрэя) и никотиновой жвачки (2 мг)], время, требуемое для достижения клинически значимого уровня, составляло величину порядка минут, тогда как в случае трансдермального применения никотина
10 платообразный уровень достигался через 8 часов.

Медикаменты для симптоматического лечения

Эффективность фармакологического лечения симптомов и признаков абстиненции и/или стремления к употреблению демонстрируется на примере злоупотребления другими
15 веществами. Для этой цели вместо спирта используется флуоксетин, а вместо героина - кодеин. Аналогичный подход применяется для лечения, направленного на отвыкание от курения.

Единственный никотиновый антагонист, предложенный для снятия привычки к курению, представляет собой мекамиламин, вещество, которое обычно используют для начального
20 контроля кровяного давления при расслаивании аневризма аорты, однако это вещество оказывает нежелательные побочные эффекты на центральную и периферическую нервную системы и не демонстрирует убедительной длительной клинической эффективности при лечении никотиновой зависимости.

Сдерживающие средства и химические суррогаты курения

Были предприняты многочисленные попытки введения в сигареты веществ, которые
25 способны изменять их вкус (соли серебра) или которые представляют собой неактивные агонисты никотина (Lobeline) или, сами по себе, обладают привлекательными свойствами отличными от никотина, причем предпринятые попытки охватывали все потенциальные альтернативы кондиционного усиления действия, однако они не дали положительных результатов.

Поведенческие или не фармакологические терапии

В настоящее время доступны разнообразные методы лечения такого типа; они включают
30 индивидуальные приемы, программу изменения поведения, например методики, вызывающие кондиционное отвращение, специальную физиологическую поддержку, а также такие альтернативные терапии, как гипноз и акупунктура.

Несмотря на кажущуюся высокую оценку прекращения курения в начале лечения,
35 поведенческие терапии оказались не очень удачными в длительных испытаниях.

Трудность в нахождении надежных фармакологических методов лечения
40 злоупотребления такими веществами, как никотин, кокаин, героин, спирт и т.п. частично связана с их сильным возбуждающим действием. Такие эффекты, которые с поведенческой точки зрения называют положительными гедоническими эффектами, индуцируют "ощущение" или "желание", которые пробуждают токсифицированных пациентов или
45 экспериментальных животных с неограниченным доступом к лекарственному средству (в случае такого легального вещества, как никотин) на поведение, управляемое непреодолимым навязчивым желанием получения вещества, являющегося фундаментальным компонентом, ответственным за сложность отказа курения.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к использованию агонистов рецепторов В-типа
50 гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК-В) или их фармацевтически приемлемых производных для получения фармацевтических композиций, предназначенных для лечения никотиновой зависимости у никотинзависимых пациентов.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что агонисты рецепторов В-типа гамма-аминомасляной кислоты или их фармацевтически приемлемые производные способны ингибировать «острую тягу» к потреблению никотина у курящих пациентов.

Согласно настоящему изобретению под агонистами рецепторов В-типа гамма-аминомасляной кислоты подразумеваются известные из уровня техники соединения, способные проявлять *in vivo* свойства агонистов рецепторов В-типа гамма-аминомасляной кислоты, такие как: β -(4-хлорфенил)GABA (далее в тексте, обозначаемое тривиальным названием Baclofen), 3-аминопропил (метил)фосфиновая кислота (SKF 97541), 3-аминопропил-фосфиновая кислота (CGP 27492), γ -амино- β -4-(4-хлорфенил) нитропропан.

Согласно настоящему изобретению под фармацевтически приемлемыми производными указанных выше соединений понимают их соли, сложные эфиры, комплексы и соответствующие изомеры.

Среди указанных выше соединений особенно предпочтительным является Baclofen, представляющий собой хорошо известный медикамент, обладающий миорелаксирующим действием, используемый для лечения спастических состояний.

Особенно предпочтительными соединениями являются R (-) изомер Baclofen в виде свободного основания или эквивалентные соединения.

Указанные выше соединения, выполняющие функции агониста рецепторов В-типа гамма-аминомасляной кислоты, обычно используются в виде капсул, таблеток, трансдермальных повязок, сублингвального геля, вспомогательных внутримышечных препаратов в соответствии с хорошо известными способами.

Для приготовления упомянутых выше средств используются обычные соответствующие добавки или носители; так, например, в случае трансдермальных повязок наиболее широко используются следующие добавки: оксид кремния, минеральное масло, полиэтилен, полиэфир, этилен, винилацетат и их эквиваленты.

Средние дозировки средств для перорального применения составляют от пяти до пятнадцати миллиграмм в день, в зависимости от природы используемого фармацевтического препарата. Конкретными примерами подходящих средств согласно изобретению могут служить:

капсулы и таблетки пролонгированного действия для перорального применения, полученные с помощью резервуарных или матричных систем, в качестве носителей в которых применяют метилакрилат, полиэтилен, поливинилхлорид, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, липиды.

Такие средства трандермальной доставки лекарственного средства (TDD) и трансдермальные терапевтические системы, как:

- клейкие устройства;
- резервуарные устройства;
- монолитные устройства.

Носители для указанных выше препаратов обычно представляют собой: силикон, полиэтилен, этиленвинилацетат, минеральное масло, адгезивные полимеры.

Неожиданно было обнаружено, что заядлые курильщики с мышечными сокращениями различного происхождения (амиотрофный латеральный склероз, грыжа межпозвоночного диска, спастическое искривление шеи и т.п.) демонстрируют значительное уменьшение привычки к курению, что сопровождается действительным и резким спонтанным снижением числа выкуренных сигарет. Возможная терапевтическая схема заключается в применении пациентами 30-75 мг активного продукта в день, предпочтительно в виде трех доз через определенные промежутки времени. Приведенные ниже результаты испытаний, в которых исследовали эффекты применения Baclofen, показали, что этот медикамент является ценным лекарственным средством, способным ограничивать непреодолимое навязчивое желание и «острую тягу», основанные на никотиновой зависимости и привыканию к употреблению никотина и являющиеся принципиальной основой рецидивов.

Клинические эксперименты

Исследование проводили на 15 заядлых курильщиках в возрасте 30-65 лет с никотиновой зависимостью в соответствии с критерием DSM-IV (1994).

Всех пациентов в течение 6-8 недель подвергали монотерапевтическому лечению с использованием Baclofen в количестве 40 мг в день (интервал 30-75 мг). У пяти

пациентов (30%) из исследуемой группы наблюдались один или более из следующих побочных эффектов, связанных с применением Vasclofen (тошнота, кошмарные сновидения, головная боль, седативный эффект, головокружение), которые немедленно исчезали после уменьшения лечения. Лишь в одном случае возникла необходимость в приостановке применения медикамента.

Почти у всех пациентов (70%) наблюдалось объективное снижение желания курить. Указанный эффект сопровождался уменьшением числа выкуренных сигарет. В ходе снижения потребления табака добровольцами ни в одном из случаев не были отмечены признаки и симптомы, типичные для никотиновой зависимости.

Фармакологические эксперименты

Подробное описание способа уже было приведено Martellotta с сотр. (1995).

Животные

В испытании использовали самцов белых мышей CD1 (Charles River, Italy) весом 25-28 г. Мышей в количестве 10 особей помещали в клетку и выдерживали в комнате с инверсивным циклом ночь/день (12 часовое чередование света и темноты), при 22°C обеспечивая неограниченный доступ к воде и питью. Все эксперименты проводили в период от 9.00 до 13.00 часов дня.

Вещества

Битаратную соль (-) никотина, (Sigma, Italy) непосредственно перед испытанием растворяли в физиологическом растворе, дополненном 1% гепарина; указанные дозы относятся к соли. (\pm) Vasclofen (Tocris, UK) растворяли в физиологическом растворе и применяли внутривенно (i.p.) в количестве 1 мл/кг за 20 минут до первого цикла применения. В тестах по определению блокирующего эффекта CGP 35348 (0,25 и 50 мг/кг i.p., антагонист САВА_В рецепторов применяли через 15 минут после Vasclofen.

Аппаратура

Пары мышей помещали, по отдельности, в одинаковые плексигласовые клетки (8x8x8 см), каждая из которых имела фронтальное отверстие, снабженное фотоэлементом, включающим самописец (Coulbourn Instruments, США) и автоматическими шприцами. С противоположной стороны клетки имелась щель, позволяющая проходить через нее и фиксировать хвост животного, причем дроссельная игла могла легко вводиться в одну из латеральных хвостовых вен, в результате чего венозная система мышей соединялась со шприцами насоса.

Статистическая значимость полученных результатов определялась с помощью одностороннего дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим тестом Newman-Keuls.

Vasclofen является антагонистом влияния (-) никотина при дозировках в интервале 0,625-2,5 мг/кг i.p. Рассматриваемый эффект всегда подавляется обеими дозами CGP 35348, что может свидетельствовать в пользу того, что наблюдаемый эффект опосредован рецепторами, специфичными к рецепторам САВА_В типа.

Приведенные выше результаты на примере Vasclofen демонстрируют, что действие агониста на рецепторы В-типа гамма-аминомасляной кислоты совершенно неожиданно селективно подавляет импульс к курению у никотинзависимых пациентов. Vasclofen, и поэтому рецепторная система ГАМК-В, способны контролировать поведенческие характеристики, вызывающие рецидив злоупотребления не только для тех нейротрансмиттеров, которые регулируют подкрепляющий эффект курения, но и для переносчиков, которые на основе их навязчивой тяги к курению и, следовательно, нерезистентности, склонны к возобновлению курения.

Вследствие специфического и селективного воздействия на рецепторы В-типа гамма-аминомасляной кислоты, продемонстрированного в антагонистических экспериментах с соединением CGP 35348, можно сделать вывод, что настоящее изобретение должно также включать применение фармакологических эквивалентов Vasclofen и его изомеров (солей, сложных эфиров, комплексов и т.п.) или других агонистов САВА_В рецептора.

Литература

1. DiChiara, G.; Imperato, A: Drugs abused by humans preferentially increased

synaptic dopamine concentration in mesolimbic system of freely moving rats. Proc. Natl. Acad. Sci. США 85: 5274-5278; 1988.

2. Martellotta, M.C.; Kuzmin, A.; Zvartu, E. Cossu, G.; Gessa, G.L.; Fratta, W.: Isradipine inhibits nicotine intravenous self-administration in drug-naive mice.

5 Pharmacol. Biochem. Behav. 52 (2): 271-274; 1995.

3. Imperato, A.; Mulas, A.; DiChiara, G.: Nicotine preferentially stimulates dopamine release in the limbic system of freely moving rats. Eur. J. Pharmacol. 132: 337-338; 1986.

10 4. Rowel, P.P.; Carr, L.A.; Gardner, A.C.: Stimulation of [³H]dopamine release by nicotine in rat nucleus accumbens. J. Neurochem. 49: 1449-1454; 1987.

Формула изобретения

1. Применение агонистов рецепторов В-типа гамма-аминомасляной кислоты, таких как бета-(4-хлорфенил)ГАМК (Baclofen), 3-аминопропил(метил)фосфиновая кислота, 3-аминопропилфосфиновая кислота, гамма-амино-бета-4-(4-хлорфенил)нитропропан, или их фармацевтически приемлемых производных, выбранных из их солей, сложных эфиров, простых эфиров, комплексов и их соответствующих изомеров, в качестве средства для уменьшения тяги к курению у никотин-зависимых пациентов при лечении никотиновой зависимости.

20 2. Применение по п.1, отличающееся тем, что средство представляет собой фармацевтическую композицию.

3. Применение по п.2, отличающееся тем, что агонист рецепторов В-типа гамма-аминомасляной кислоты представляет собой Baclofen.

25 4. Применение по п.3, отличающееся тем, что агонист рецепторов В-типа гамма-аминомасляной кислоты представляет собой изомер R (-) Baclofen в виде свободного основания или его фармацевтически приемлемые производные, выбранные из группы, состоящей из их солей, сложных эфиров, простых эфиров и комплексов.

30 5. Применение по п.1, отличающееся тем, что фармацевтическая композиция имеет форму, подходящую для перорального, парентерального, трансдермального введения или введения типа депо.

6. Применение по п.1, отличающееся тем, что в качестве подходящих форм используют капсулы, таблетки, трансдермальные повязки сублингвальные гели, внутримышечные препараты типа депо.

35 7. Применение по п.6, отличающееся тем, что таблетки представляют собой таблетки пролонгированного действия и их получают с использованием замкнутых или матричных систем.

8. Применение по п.5, отличающееся тем, что трансдермальные композиции представляют собой системы трансдермальной доставки лекарственного средства и трансдермальные терапевтические системы.

40 9. Применение по п.8, отличающееся тем, что указанные средства представляют собой липкие приспособления, резервуарные приспособления, монолитные приспособления.

45

50