

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2002-3245**
(22) Přihlášeno: **28.03.2001**
(30) Právo přednosti: **29.03.2000 ES 2000/765**
(40) Zveřejněno: **12.03.2003**
(Věstník č. 3/2003)
(47) Uděleno: **01.02.2008**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **12.03.2008**
(Věstník č. 11/2008)
(86) PCT číslo: **PCT/EP2001/003536**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2001/072288**

(11) Číslo dokumentu:

298 933

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/7052 (2006.01)
A61K 31/6615 (2006.01)
A61K 31/661 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61P 25/32 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

WO 99/07385.

Psychopharmacology 142 (2) (1999) 1432-2072 (abstrakt); Arzneimittelforschung 33 (7A) (1983) 1018-21.

(73) Majitel patentu:

FERRER INTERNACIONAL, S. A., Barcelona, ES

(72) Původce:

Foguet Rafael, Barcelona, ES
Ramentol Jorge, Barcelona, ES
Lozano Rafael, Barcelona, ES
Agut Julián, Sant Cugat, ES
Torres Jesús, Barcelona, ES
Raga Manuel M., Barcelona, ES
Castelló Josep M., Barcelona, ES
Ortiz José A., Barcelona, ES

(74) Zástupce:

KOREJZOVÁ & SPOL., v.o.s., JUDr. Zdeňka
Korejzová, advokátka, Korunní 810/104 E, Praha 10,
10100

(54) Název vynálezu:

Farmaceutický prostředek

(57) Anotace:

Řešení se týká použití CDP-cholinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení abstinenčních příznaků po odnětí alkoholu. Z farmaceuticky přijatelných solí je možno použít zejména soli s alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin a adiční soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.

CZ 298933 B6

Farmaceutický prostředek

Oblast techniky

5

Vynález se týká použití CDP–cholinu pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení abstinenčních příznaků po odnětí alkoholu.

10

Dosavadní stav techniky

Toxické účinky alkoholu na centrální nervový systém jsou zásadně vykonávány na membráně nervových buněk a na synapsích podle publikace Leonard B. E., Alcohol Alcohol, 1986, 21(4), 325–338. Histologické změny ve struktuře neuronů spočívají v menším větvení nervových buněk hippocampu a Purkyňových buněk. Při srovnání mozkové tkáně zdravých lidí s tkání alkoholických nemocných je možno pozorovat menší větvení pyramidových bazálních dendritů v mozkové kůře a v motorických oblastech kůry podle publikace Ledig M. a Mandel P., M S–Medecine Sciences, 1988, 4(6), 352–357.

20

Bylo také popsáno, že chronické zneužívání alkoholu narušuje citlivost receptoru dopaminu. Tento účinek je pravděpodobně spojen se změnami membrány neuronu a se změnami v počtu a funkci receptorů a také ve snížení zpětného příjmu acetylcholinu a s nedostatkem dopaminu podle publikace Carlen P. L. a další, Ann. Neurol., 1981, 9(1), 84–86.

25

CDP–cholin (cytidindifosfátcholin, Citicoline) je klíčový meziprodukt při syntéze strukturních fosfolipidů, přítomných v membránách nervových buněk podle publikace Kennedy E. P. a Weiss S. B., J. Biol. Chem., 1956, 222, 193–214 a hraje klíčovou úlohu při tvorbě a při regeneraci této membrány v případě, že dojde k poškození fosfolipidové struktury z endogenních nebo exogenních příčin, což zahrnuje také snížení množství cytidinu a snížení příjmu cholinu.

30

Podávání CDP–cholinu podporuje syntézu a uvolňování dopaminu podle publikace Martinet M. a další, Biochem. Pharmacol., 1981, 30(5), 539–541 a také koncentraci cholinu a acetylcholinu v mozkové tkáni. Při podávání opakovaných dávek CDP–cholinu dochází ke zvýšení koncentrace fosfolipidů v mozkové tkáni jako důsledku zvýšení koncentrace cytidinu a cholinu v krevní plazmě podle publikace Agut J. a další, Ann. New York Acad. Sci., 1993, 695, 318–320.

35

Nyní bylo neočekávaně zjištěno, že při podávání CDP–cholinu alkoholickým nemocným je možno snížit trvání a intenzitu abstinenčních příznaků, a tím dosáhnout zjevného zotavení u podstatného podílu nemocných.

40

Podstata vynálezu

Podstata vynálezu tvoří použití CDP–cholinu pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení abstinenčních příznaků po odnětí alkoholu. K tomuto účelu se alkoholickým nemocným podává účinné množství CDP–cholinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli.

45

CDP–cholin je podle vynálezu možno podávat ve volné formě nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli, bezvodé nebo hydratované a ve směsi s farmaceutickým nosičem a/nebo pomocnými látkami v dávkách 0,5 až 2 g, vztaheno na volný CDP–cholin, s výhodou 0,5 až 1 g, perorálně nebo parenterálně. Farmaceuticky přijatelné soli CDP–cholinu zahrnují jeho soli s alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin, například soli sodné, draselné, vápenaté nebo hořečnaté a také adiční soli s anorganickými nebo organickými kyselinami, jako jsou kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, fosforečná, octová, trifluoroctová, citronová, mléčná, malonová,

50

vinná, akrylová, methakrylová, jablečná, maleinová, fumarová, benzoová, salicylová, skořicová, methansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová a nikotinová.

- 5 CDP–cholin a jeho soli jako bezvodé nebo hydratované látky je možno podávat perorálně ve formě tablet, kapslí, prášků, granulátů, kosočtverečných tablet, suspenzí, roztoků, emulzí, sirupů, gelů a podobně nebo parenterálně ve formě roztoku, suspenze, emulze nebo podobně pro nitrožilní nebo nitrosvalové použití.

- 10 Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

15

Příklad 1

Tablety s obsahem 500 mg CDP–cholinu

- | | | |
|----|------------------------------|----------|
| 20 | sodná sůl CDP–cholinu | 522,5 mg |
| | mastek | 30,0 mg |
| | stearát hořečnatý | 3,0 mg |
| | oxid křemičitý | 2,5 mg |
| | sodná sůl zesíťené karmelózy | 20,0 mg |
| 25 | kukuřičný škrob | 20,0 mg |
| | mikrokrytalická celulóza do | 789,0 mg |

Příklad 2

30

25% roztok pro perorální podání

- | | | |
|----|----------------------------|--------------|
| | sodná sůl CDP–cholinu | 26,12 g |
| | 70% sorbitol | 20,00 g |
| 35 | methylo-p-hydroxybenzoát | 0,16 g |
| | propylo-p-hydroxybenzoát | 0,04 g |
| | citrát sodný | 0,60 g |
| | sodná sůl sacharinu | 0,02 g |
| | jahodová esence | 0,04 g |
| 40 | červeň Punzo 4R | 0,50 mg |
| | bezvodá kyselina citronová | 0,05 g |
| | čištěná voda | do 100,00 ml |

45 Příklad 3

Roztok pro injekční podání

- | | | |
|----|--------------------------|------------------|
| | sodná sůl CDP–cholinu | 522,50 mg |
| 50 | kyselina chlorovodíková | do pH 6,0 až 6,5 |
| | voda pro injekční podání | do 4,00 ml |

Příklad 4

Otevřená klinická studie působení CDP–cholinu na abstinenční příznaky po odnětí alkoholu

- 5 Postup vzniku abstinenčních příznaků po odnětí alkoholu byl sledován na studii, provedené na 197 nemocných, CDP–cholin byl podáván v dávkách 500 mg/den nitrosvalově nebo 600 mg/den perorálně po dobu 60 dnů. Po 30 a po 60 dnech bylo možno pozorovat statisticky významné rozdíly ($p < 0,001$) v hodnocení. Po 60 dnech přestalo pít alkohol 55,83 % a mimoto 31,97 % nemocných pilo daleko méně. Významné zlepšení bylo možno pozorovat pokud jde o úzkost, třes, desorientaci, nespavost, bolesti v kloubech, sebevražedné myšlenky a nervové bolesti.

Příklad 5

- 15 Srovnávací klinická studie působení CDP–cholinu na abstinenční příznaky po odnětí alkoholu ve srovnání s účinky clomethiazolu a vitamínu B

- Otevřená srovnávací studie s náhodně zařazenými nemocnými byla provedena na 40 nemocných. Nemocní byli náhodně rozděleni do dvou skupin po 20. Jedna ze skupin byla kontrolní a nemocným v této skupině byl podáván clomethiazol a vitamín B₁, B₆ a B₁₂. Toto léčení bylo prováděno 20 8 dnů a pak dostávali nemocní diazepam až do ukončení léčby po 60 dnech. Druhá skupina nemocných dostávala totéž ošetření a mimoto jí byl podáván CDP–cholin v dávce 500 mg nitrosvalově každých 12 hodin po dobu prvních 30 dnů a pak v dávce 200 mg nitrosvalově každých 8 hodin po dobu zbývajících 30 dnů. U nemocných, léčených CDP–cholinem navíc k běžnému 25 způsobu léčení bylo možno pozorovat statisticky významné zlepšení stavu proti kontrolám po 30 dnech, zejména pokud jde o výskyt třesu ($p < 0,05$), křečí ($p < 0,05$), asthenie ($p < 0,05$), emoční lability ($p < 0,01$), pocitu nervozity ($p < 0,05$) a stranění se společnosti ($p < 0,05$).

30

PATENTOVÉ NÁROKY

- 35 1. Použití CDP–cholinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení abstinenčních příznaků po odnětí alkoholu.
2. Použití podle nároku 1, při němž se užijí jako farmaceuticky přijatelné soli CDP–cholinu jeho soli s alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin, a také adiční soli s anorganickými 40 nebo organickými kyselinami, jako jsou kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, fosforečná, octová, trifluoroctová, citronová, mléčná, malonová, vinná, akrylová, methakrylová, jablčná, maleinová, fumarová, benzoová, salicylová, skořicová, methansulfonová, benzensulfonová, p–toluensulfonová a nikotinová v bezvodé nebo hydratované formě.
- 45 3. Použití podle nároku 1 nebo 2, při němž se užije denní dávka 0,5 až 2 g, vztaženo na volný CDP–cholin.
4. Použití podle nároku 3, při němž se užije dávka 0,5 až 1 g CDP–cholinu.

50

Konec dokumentu

55