



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2002129579/15, 28.03.2001

(24) Дата начала действия патента: 28.03.2001

(30) Приоритет: 29.03.2000 ES P2000 00765

(43) Дата публикации заявки: 27.03.2004

(45) Опубликовано: 10.05.2005 Бюл. № 13

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 99/07385 A1, 18.02.1999. RU 2127589 C1, 20.03.1999. RU 2072239 C1, 27.01.1997. Реферат из АБД Medline: Patt S et al. The effects of CDP-choline on newborn rat pups with experimental alcohol fetopathy. A Golgi study. Histol Histopathol. 1989 Oct; 4(4): 429-34. Реферат из АБД Medline: Alvarez XA et al. Citicoline protects hippocampal neurons against (см. прод.)

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 29.10.2002

(86) Заявка РСТ:  
EP 01/03536 (28.03.2001)

(87) Публикация РСТ:  
WO 01/72288 (04.10.2001)

Адрес для переписки:  
127055, Москва, а/я 11, пат.пов.  
Н.К.Попеленскому

(72) Автор(ы):

АГУТ Хулиан (ES),  
КАСТЕЛЛО Хосеп М. (ES),  
ЛОСАНО Рафаэль (ES),  
ОРТИС Хосе А (ES),  
РАГА Мануэль М (ES),  
РАМЕНТОЛЬ Хорхе (ES),  
ТОРРЕС Хесус (ES),  
ФОГЕТ Рафаэль (ES)

(73) Патентообладатель(ли):

Феррер Интернационал, С.А. (ES)

## (54) CDP-ХОЛИН-СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА АЛКОГОЛЬНОЙ АБСТИНЕНЦИИ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ С ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ

(57) Реферат:

Предложено средство для лечения синдрома алкогольной абстиненции и способ лечения с его использованием. Средство представляет собой цитидиндифосфатхолин (CDP-холин), известный ранее как средство восстановления фосфолипидной структуры в головном мозге и для лечения млекопитающих, в том числе людей,

подверженных действию возбуждающих средств. Изобретение отличается тем, что CDP-холин снижает продолжительность и длительность симптомов абстиненции (тремор, судороги, слабость, эмоциональная неустойчивость, нервозность, социальная замкнутость), вызывает снижение или прекращение употребления алкоголя. 2 н. и 3 з.п. ф-лы.

(56) (продолжение):

apoptosis induced by brain beta-amyloid deposits plus cerebral hypoperfusion in rats. Methods Find Exp. Clin. Pharmacol. 1999 Oct; 21(8): 535-40.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2002129579/15, 28.03.2001**

(24) Effective date for property rights: **28.03.2001**

(30) Priority: **29.03.2000 ES P2000 00765**

(43) Application published: **27.03.2004**

(45) Date of publication: **10.05.2005 Bull. 13**

(85) Commencement of national phase: **29.10.2002**

(86) PCT application:  
**EP 01/03536 (28.03.2001)**

(87) PCT publication:  
**WO 01/72288 (04.10.2001)**

Mail address:  
**127055, Moskva, a/ja 11, pat.pov.  
N.K.Popelenskomu**

(72) Inventor(s):

**AGUT Khulian (ES),  
KASTELLO Khosep M. (ES),  
LOSANO Rafaehl' (ES),  
ORTIS Khose A (ES),  
RAGA Manuehl' M (ES),  
RAMENTOL' Khorkhe (ES),  
TORRES Khesus (ES),  
FOGET Rafaehl' (ES)**

(73) Proprietor(s):

**Ferrer Internacional, S.A. (ES)**

**(54) CDP-CHOLINE BEING THE PREPARATION FOR TREATING ALCOHOLIC ABSTINENCE SYNDROME AND THERAPEUTIC METHOD DUE TO ITS APPLICATION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: the suggested preparation is being cytidine diphosphate choline (CDP-choline) known previously as the preparation to restore cerebral phospholipid structure and for treating mammals, people among them, subjected to the action of

stimulants. Moreover, it is necessary to note that CDP-choline decreases the duration of abstinence symptoms (tremor, convulsions, weakness, emotional instability, nervousness, social reserve) and causes either the decrease or stoppage of alcohol intake.

EFFECT: higher efficiency of therapy.

5 cl, 5 ex

Область техники, к которой относится изобретение.

Данное изобретение относится к медицинской химии и касается применения CDP-холина для лечения синдрома алкогольной абстиненции.

Токсические эффекты алкоголя на центральную нервную систему в основном  
 5 воздействуют на мембрану и синапсы нейронов (см. статью Leonard B.E., Alcohol Alcohol., т.21, вып.4, стр.325-338, (1986)). Гистологические изменения структуры нейронов состоят в уменьшенном ветвлении нервных клеток гиппокампа и клеток Пуркинье. Сравнение  
 10 головного мозга здоровых субъектов с головным мозгом больных алкоголизмом выявило меньшее ветвление базальных дендритов пирамидальных нейронов в верхней части коры головного мозга и двигательной зоне коры головного мозга (см. статью Ledig M. и Mandel P., M S-Medicine Sciences, т.4, вып.6, стр.352-357, (1988)).

Было также показано, что хроническое злоупотребление алкоголем снижает чувствительность допаминовых рецепторов. Данный эффект, вероятно, связан с  
 15 изменениями разжиженности мембран нейронов и числа и функциональности рецепторов, а также с уменьшением обратного поглощения ацетилхолина и недостаточности допамина (см. статью Carlen P.L и соавт., Ann.Neurol., т.9, вып.1, стр.84-86, (1981)).

CDP-холин (цитидин-дифосфатхолин, Цитиколин) является ключевым промежуточным продуктом в процессе синтеза структурных фосфолипидов, находящихся на мембране  
 20 нейронов (см. статью Kennedy E.P. и Weiss S.B., J.Biol. Chem., т.222, стр.193-214, (1956)), и играет важную роль в их образовании и восстановлении при повреждении фосфолипидной структуры эндогенными или экзогенными факторами, включая снижение поглощения (абсорбции) цитидина и холина.

Введение CDP-холина повышает уровень синтеза и выход допамина (см. статью Martinet M. и соавт., Biochem. Pharmacol., т.30, вып.5, стр.539-541, (1981)), а также уровни  
 25 содержания холина и ацетилхолина в головном мозге. Введение повторных доз CDP-холина приводит к повышению уровней фосфолипидов в головном мозге, которое является вторичным по отношению к повышению уровней цитидина и холина в плазме (см. статью Agut J. и соавт., Ann. New York Acad. Sci., т.695, стр.318-320, (1993)).

Заявители неожиданно обнаружили, что введение CDP-холина больным алкоголизмом  
 30 снижает продолжительность и интенсивность симптомов абстиненции и вызывает явное улучшение у значительной части пациентов.

Объектом данного изобретения является применение CDP-холина или его фармацевтически приемлемой соли в качестве лекарственного средства для лечения  
 синдрома алкогольной абстиненции.

35 Другим объектом данного изобретения является способ лечения синдрома алкогольной абстиненции, включающий введение эффективного количества CDP-холина или его фармацевтически приемлемой соли больному алкоголизмом.

Предпочтительно, CDP-холин вводят человеку в виде свободного соединения или фармацевтически приемлемой соли в безводной или гидратированной форме,  
 40 соответствующим образом смешанных с обычными фармацевтическими носителями и/или наполнителями в суточных дозах от 0,5 до 2 г, в пересчете на свободный CDP-холин, предпочтительно содержащих от 0,5 до 1 г, как перорально, так и парентерально. Фармацевтически приемлемые соли CDP-холина включают в себя его соли щелочных или щелочноземельных металлов, такие как соли натрия, калия, кальция и магния, или его соли  
 45 присоединения, полученные при добавлении неорганических или органических кислот, таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, винная кислота, акриловая кислота, метакриловая кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, бензойная кислота,  
 50 салициловая кислота, коричная кислота, метансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота и никотиновая кислота.

CDP-холин или его соли в виде как безводных, так и гидратированных субстанций, в соответствии с изобретением могут быть введены перорально в форме таблеток, капсул,

порошка, гранул, облаток, лепешек, раствора, суспензии, эмульсии, сиропа, геля и т.п. или парентерально в форме раствора, суспензии, эмульсии и т.п. для внутривенной или внутримышечной инъекции.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения.

#### 5 ПРИМЕРЫ

Данное изобретение проиллюстрировано приведенными ниже примерами. Компетентные специалисты в данной области смогут произвести любое изменение при условии отсутствия модификации специфического варианта осуществления изобретения и, вследствие этого, изобретение не ограничивается специфическими деталями данных

#### 10 примеров.

ПРИМЕР 1. Таблетки по 500 мг.

CDP-холин, натриевая соль 522,5 мг

Тальк 30,0 мг

Стеарат магния 3,0 мг

15 Диоксид кремния 2,5 мг

Кроскармеллозы натриевая соль 20,0 мг

Кукурузный крахмал 20,0 мг

Микрокристаллическая целлюлоза, s.q.\*

\*s.q. - в достаточном количестве или сколько требуется 780,0 мг

20 ПРИМЕР 2. 25%-ный раствор для перорального применения.

CDP-холин, натриевая соль 26,12 г

70% сорбит 20,00 г

Метилвый эфир п-гидроксибензойной кислоты 0,16 г

Пропиловый эфир п-гидроксибензойной кислоты 0,04 г

25 Цитрат динатрия 0,60 г

Сахарина натриевая соль 0,02 г

Клубничная эссенция 0,04 г

Краситель Red Punzo 4R 0,50 мг

Безводная лимонная кислота 0,05 г

30 Очищенная вода, s.q.\*

\*s.q. - в достаточном количестве или сколько требуется 100,00 мл

ПРИМЕР 3. Раствор для инъекций.

CDP-холин, натриевая соль 522,50 мг

Хлористоводородная кислота, pH 6,0-6,5, s.q.\*

35 Вода для инъекций s.q.\*

\*s.q. - в достаточном количестве или сколько требуется 4,00 мл

ПРИМЕР 4. Открытое клиническое исследование действия CDP-холина при синдроме алкогольной абстиненции.

Развитие синдрома алкогольной абстиненции оценивают в открытом исследовании, проведенном на 197 пациентах. CDP-холин вводят в дозах 500 мг/день внутримышечно или 600 мг/день перорально в течение 60 дней. На 30 и 60 дни в ходе лечения наблюдают достоверную разницу ( $p < 0,001$ ) в проведенных определениях. На 60 день 55,83% пациентов прекращают употреблять алкоголь и 31,97% пациентов пьют значительно меньше. Существенное улучшение наблюдают в плане беспокойства, тремора, нарушении ориентировки, бессонницы, дизартрии (расстройства артикуляции), склонности к самоубийству и более невритной природы.

ПРИМЕР 5. Открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование действия CDP-холина при синдроме алкогольной абстиненции по сравнению с клонидином и витамином B.

50 Открытое рандомизированное и сравнительное исследование с традиционным лечением синдрома алкогольной абстиненции проводят на 40 пациентах. Пациентов случайным образом распределяют на две группы по 20 человек. Одну из групп используют в качестве контроля и она получает клонидин и витамины B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> и B<sub>12</sub>. Лечение по

данной схеме проводят в течение 8 дней, а затем пациенты получают диазепам до окончания лечения (60 дней). Другая группа пациентов получает лечение по такой же схеме с добавлением CDP-холина в дозе 500 мг внутримышечно каждые 12 час. В течение первых 30 дней и добавлением CDP-холина в дозе 200 мг перорально каждые 8 час в течение оставшихся 30 дней. У пациентов, которые получают CDP-холин в дополнение к традиционному лечению, продемонстрированы значительные различия по сравнению с контролем на 30 день лечения в частоте возникновения тремора ( $p < 0,05$ ), судорог ( $p < 0,05$ ), слабости ( $p < 0,05$ ), эмоциональной неустойчивости ( $p < 0,01$ ), нервозности ( $p < 0,05$ ) и социальной замкнутости ( $p < 0,05$ ).

#### Формула изобретения

1. Применение цитидиндифосфатхолина или его фармацевтически приемлемой соли в качестве лекарственного средства для лечения синдрома алкогольной абстиненции.

2. Способ лечения синдрома алкогольной абстиненции, отличающийся тем, что больному алкоголизмом вводят эффективное количество цитидиндифосфатхолина или его фармацевтически приемлемой соли.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемую соль цитидиндифосфатхолина выбирают из группы, включающей в себя его соли щелочных или щелочноземельных металлов, или его соли, образованные неорганическими или органическими кислотами, такими, как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, винная кислота, акриловая кислота, метакриловая кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, бензойная кислота, салициловая кислота, коричная кислота, метансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота и никотиновая кислота, в безводной или гидратированной форме.

4. Способ по п.2 или 3, отличающийся тем, что цитидиндифосфатхолин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточных дозах в эквивалентных свободному цитидиндифосфатхолину количествах, лежащих в интервале 0,5-2 г.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что дозы лежат в интервале 0,5-1 г.