



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1404341 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/55 (2006.01) **A61K 31/517** (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01) **A61P 25/34** (2006.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2002.07.05**

(30) Prioridade(s): **2001.07.12 DE 1013403**

(43) Data de publicação do pedido: **2004.04.07**

(45) Data e BPI da concessão: **2006.10.13**
001/2007

(73) Titular(es):

HF ARZNEIMITTELFORSCHUNG GMBH
ST. JOHANNES 5 59368 WERNE DE

(72) Inventor(es):

JOACHIM MOORMANN DE
HERMANN MUCKE AT
OPITZ, KLAUS DE

(74) Mandatário:

JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO
R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMBINAÇÃO DE INGREDIENTE ACTIVO PARA TERAPIA FARMACOLÓGICA DA
DEPENDÊNCIA DE NICÓTINA**

(57) Resumo:

RESUMO**"COMBINAÇÃO DE INGREDIENTE ACTIVO PARA TERAPIA FARMACOLÓGICA DA
DEPENDÊNCIA DE NICOTINA"**

A presente invenção refere-se a uma combinação de ingrediente activo de pelo menos um modulador do sistema colinérgico que compreende pelo menos uma substância que bloqueia os receptores opióides centrais para o tratamento farmacológico da dependência de nicotina.

DESCRIÇÃO

"COMBINAÇÃO DE INGREDIENTE ACTIVO PARA TERAPIA FARMACOLÓGICA DA DEPENDÊNCIA DE NICOTINA"

A presente invenção refere-se a combinações de ingrediente activo e à sua utilização para a terapia farmacológica da dependência de nicotina, especialmente no que se refere ao consumo do cigarro. Nesta conexão, a combinação de ingrediente activo consiste pelo menos de um modulador do sistema colinérgico pelo menos com uma substância que modula o sistema do receptor opióide. A presente invenção além disso refere-se à utilização da referida combinação de ingrediente activo para a produção de medicamentos os quais contribuem para a terapia do consumo de nicotina, em particular do consumo de cigarros.

A entrada de nicotina e dos alcalóides de tabaco relacionados através do fumo com a inalação, e em grande parte menos frequentemente por se mastigar ou aspirar produtos de tabaco, tem efeitos de estimulação dos nervos centrais os quais derivam em particular da estimulação dos sistemas de condução colinérgicos e dopaminérgicos. De acordo com o estado actual do conhecimento, isto é atribuível a uma activação funcional e expressão aumentada dos receptores de acetilcolina "nicotínicos" pré-sinápticos (nAChR), nos quais não só a acetilcolina agonista natural mas também a nicotina actuam da mesma forma, e podem ocasionar a libertação aumentada dos neurotransmissores relevantes (acetilcolina e dopamina). A inibição das enzimas de oxidase da monoamina (MAO) por produtos de tabaco actua da mesma forma, a saber na direcção de

aumentar o nível da dopamina intra-sináptica; os grandes fumantes apresentam uma redução de 20 - 40 % na actividade de MAO-A e MAO-B (ver, por exemplo, Berlin and Anthenelli, *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2001; página 4 (1):33-42). A interacção destes factores colinérgicos e dopaminérgicos ocasiona uma parte considerável dos efeitos cognitivos e de suavização, de compensação desejados pelo fumador (no que se refere a isto, ver Volodymyr *et al.*, *Nature* 1997; volume 390, 401-404), mas outros sistemas de condução os quais utilizam a noradrenalina, a serotonina, o ácido gama-aminobutírico (GABA) e, em particular, também os péptidos os quais têm um efeito opióide semelhante como os neurotransmissores também são modulados directamente ou indirectamente e trazidos a um novo equilíbrio neurobiológico o qual é diferente daquele do não fumador.

É conhecido que os grandes fumadores que continuam a fumar durante muitos anos são levados a uma pletora de desordens funcionais graves, as quais estão associadas com uma mortalidade considerável, dos pulmões e do sistema cardiovascular, e a uma incidência aumentada de certos carcinomas. Em nações com sistemas de saúde desenvolvidos, fumar é actualmente a causa mais comum de mortes estatisticamente prematuras. Os cálculos da Alemanha mostram 110 000 mortes causadas directamente pela nicotina, e 80 milhões de marcos anualmente em custos associados.

No entanto, por causa das modificações neuro-fisiológicas induzidas pela nicotina acima mencionadas, a tentativa de restringir ou deixar de fumar dá origem a sintomas de desabituação física consideráveis. De facto, o êxito do tratamento da dependência da nicotina, com taxas de abstinência permanentes de entre 10 e 35 % totais, ainda fica para além dos resultados da dependência do

álcool. A persuasão médica por si só é próspera somente em cerca de 5 % dos casos. A substituição farmacológica por pensos de nicotina tem taxas de êxito permanentes de 10 - 15 %, as quais podem ser aumentadas pela terapia comportamental adicional no melhor dos casos para 30 - 35 %. No entanto, deve ser lembrado nesta conexão que embora a administração transdérmica de nicotina elimine a entrada de carcinógenos no fumo, não há nenhum efeito em absoluto nos riscos cardiovasculares causados directamente pela nicotina.

Uma substituição oral livre de nicotina está disponível na forma do ingrediente activo bupropiona (Zyban®, GlaxoSmithKline) o qual actua ao nível noradrenérgico e dopaminérgico e em estudos clínicos atingiu uma taxa de abstinência de 28 % em 1 ano (comparado com 8 % do placebo) e não é sequer significativamente mais eficaz do que a nicotina transdérmica em outros parâmetros para alcançar a abstinência de fumar.

Há assim uma necessidade inalterada para uma terapia que não seja baseada na substituição de nicotina directa e a qual ajude na redução do consumo de tabaco de um modo inofensivo com poucos efeitos colaterais tanto quanto possível. Por esta razão não houve nenhuma falta de tentativas ao longo dos anos para introduzir melhorias farmacológicas na realização da abstinência por parte do fumador, sendo particular atenção dirigida não só para os moduladores colinérgicos mas também para os antagonistas opióides porque os mecanismos que ocasionam o desejo da substância (ânsia) são considerados como localizados no sistema opióide.

Como uma alternativa para ajudar com a desabituacão física da nicotina por meio de moduladores colinérgicos, as publicações DE 43 01 782 (equivalente às patentes europeia EP 0 680 326 e norte

americana U.S. 5 643 905) por exemplo propõem a utilização de galantamina, a qual é tida como suprimindo o desejo da nicotina. Isto aplica-se da mesma forma à deoxipeganina, a qual é reivindicada para esta finalidade no documento DE 199 06 979 (equivalente ao documento WO 0 048 445) e, por causa da sua inibição simultânea de oxidases de monoamina, tem um potencial terapêutico especialmente elevado.

Além do mais, a patente norte americana No. 5 932 238 descreve um sistema terapêutico transdérmico conveniente para a galantamina.

A galantamina também é utilizada para o tratamento da poliomielite, da doença de Alzheimer e de várias desordens do sistema nervoso, e para o tratamento do glaucoma de ângulo fechado.

A galantamina ou a galantamina (4a,5,9,10,11,12-Hexa-hidro-3-metoxi-11-metil-6-H-benzofuro(3a,3,2-ef)-(2)-benzazepin-6-ol) é um alcalóide tetracíclico o qual ocorre em certas plantas, especialmente na *amaryllidaceae*. Pode ser isolada a partir destas plantas por processos conhecidos (por exemplo como divulgado nos documentos DE 195 09 663 A1 ou DE-PS 11 93 061) ou por uma via sintética (por exemplo Kametani *et al.*, *J. Chem. Soc. C.* 6, 1043-1047 (1971) ou Shimizu *et al.*, *Heterocycles* 8, 277-282 (1977)).

Com base nas suas propriedades farmacológicas, a galantamina está incluída no grupo dos inibidores da colinesterase que actuam reversivelmente. Ao mesmo tempo, a galantamina também estimula a libertação da acetilcolina neurotransmissora através da estimulação directa dos receptores de acetilcolina nicotínicos pré-sinápticos. Um processo análogo também se realiza nos terminais dos nervos pré-sinápticos dopaminérgicos, onde promove a libertação de dopamina.

Estas propriedades da galantamina são tidas de acordo com as teorias actuais para reduzir a ânsia independentemente do controlo cognitivo. Isto forma a base teórica para a publicação DE 40 10 079 e para a patente norte americana No. 5 932 238, as quais se referem à terapia da dependência de álcool e aos sintomas da desabituação a qual descreve combinações de galantamina com inibidores de processos neuroexcitatórios no abuso de álcool.

O efeito combinado colinérgico directo e o indirecto dopaminérgico descrito para a galantamina também pode ser realizado com substâncias as quais simultaneamente inibem a oxidase da acetilcolinesterase e da monoamina. Este é o caso por exemplo com a desoxipeganina que também é mencionada como desoxivasicina, especialmente na literatura mais antiga. Se adicionalmente proposto utilizar a desoxipeganina da mesma forma como para o tratamento da dependência da nicotina através da redução do desejo de nicotina ou para a terapia de substituição dos viciados em droga e para o tratamento de sintomas de desabituação física durante a terapia de desabituação física (WO 0 048 582), e para a terapia farmacológica de abuso de álcool e da demência de Alzheimer. Além do mais, a desoxipeganina, como inibidor da colinesterase, pode ser empregue como antídoto ou profilático em casos de envenenamento por fosfatos orgânicos, em cujo caso antagoniza o efeito cerebral dos venenos colinérgicos.

A desoxipeganina (1,2,3,9-tetra-hidropirrólo[2,1-b]-quinazolina) é um alcalóide de fórmula molecular $C_{11}H_{12}N_2$ o qual está presente em plantas da família das *zygophyllaceae*. A desoxipeganina é de um modo preferido obtida através do isolamento da arruda síria (*Peganum harmala*) ou através de síntese.

Apesar dos seus mecanismos de acção duplicados, a galantamina e a desoxipeganina só têm conveniência restrita para a supressão eficaz do desejo de fumar. A razão para isto provavelmente será que o desejo para o consumo de tabaco é, de acordo com o estado actual do conhecimento, crucialmente causado em parte pelo sistema opióide endógeno activado por fumar regularmente.

Os antagonistas do receptor opióide, alguns dos quais foram utilizados clinicamente durante um período considerável na terapia de desintoxicação de álcool e abuso soporífero, por conseguinte, foram da mesma forma propostos para ajudar a conseguir a abstinência de fumar, por exemplo os ingredientes activos estreitamente relacionados naltrexona, naloxona e nalbufina em formulações orais ou na forma de sistemas terapêuticos transdérmicos (patentes norte americanas No. 6 004 970, 4 573 995), e do mesmo modo nalmefeno (patente norte americana No. 5 852 032). O mesmo aplica-se à ciclazocina de 5,9-dimetilbenzomorfanos (patente norte americana No. 5 965 567, Maisonneuve e Glick, NeuroReport 1999; 10: 693-696) e à pentazocina. Estes mostram um espectro diferenciado de efeitos (antagonístico em receptores mu-opioides e agonísticos em receptores kapa-opioides, da mesma forma a modulação de receptores sigma).

Desde que, destas substâncias, os dados mais abrangentes estão disponíveis na utilização de naltrexona em seres humanos, também foi investigado o mais intensivamente para controlar o desejo de fumar. Os resultados obtidos por meio disso são completamente contraditórios. Embora os relatórios de casos e estudos mais pequenos mostrassem que a naltrexona é capaz em certas circunstâncias de reduzir o prazer de fumar e o número de cigarros fumados por dia (*Psychopharmacology* 1998; **140** (2): 185-190 e *J.*

Clin. Psychiatry 1998; **59** (1): 30-31 e *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2000; **66** (3): 563-572), os resultados de três estudos clínicos aleatórios num total de 180 fumadores foram negativos (*Psychopharmacology* 1995; **120** (4): 418-425, *Addiction* 1999; **94** (8): 1227-1237 e *J. Addict. Dis.* 1999; **18** (1): 31-40). Do mesmo modo, os dados que indicam que a naltrexona em combinação com a nicotina administrada transdermicamente comprime o estímulo de fumar (*Psychopharmacology* 1999; **142** (2): 139-143), em contraste com outros resultados que mostram que a naltrexona de facto abole o efeito que evita o tabaco de pensos de nicotina previamente aplicados (*Psychopharmacology* 1999; **143** (4): 339-346), que é compatível com os dados de experiências anteriores em animais. Os conhecimentos a partir de experiências electrofisiológicas *in vitro* que sugerem que a naltrexona influencia certos subtipos de receptores nicotínicos no cérebro de diferentes maneiras em relação à actividade e à expressão (*Neuropharmacology* 200; **39** (13), 2740-2755) podem servir possivelmente como uma explicação parcial do último fenómeno, bem como as diferenças individuais na absorção de naltrexona dada oralmente e as suas concentrações atingidas no cérebro.

Assim, além de tudo, a redução do consumo de tabaco não é conseguida de uma maneira satisfatória pela administração só de moduladores de receptores nicotínicos ou pela administração só de antagonistas de receptor opióide empregues na desintoxicação de álcool. O objectivo da presente invenção, por conseguinte, foi o de fornecer combinações de ingrediente activo para produzir medicamentos através dos quais o desejo de fumar é melhor diminuído do que pelos métodos descritos em cima sem, no entanto, causar efeitos colaterais os quais por seu lado aumentam o desejo de fumar causado pelo aumento de stress.

Foi surpreendentemente verificado que o objectivo no qual a presente invenção é baseada pode ser resolvido particularmente bem através da combinação de certas substâncias que actuam como moduladores do sistema colinérgico com substâncias que principalmente actuam como antagonistas do receptor opióide.

Os moduladores do sistema colinérgico que são utilizados de acordo com a invenção, além do seu efeito inibitório em colinesterases, também actuam em extremidades do nervo dopaminérgico. Isto é possível por exemplo com substâncias que, como inibidores da colinesterase, também estimulam directamente os receptores de acetilcolina nicotínicos nas extremidades do nervo presináptico de extremidades do nervo colinérgico e dopaminérgico, ou com substâncias que simultaneamente inibem a esterase de acetilcolina e a oxidase de monoamina.

Os moduladores do sistema colinérgico que têm as propriedades mencionadas em cima as quais são de um modo preferido utilizadas são a galantamina ou a desoxipeganina ou os seus derivados farmacologicamente aceitáveis. É evidente por si mesmo ao especialista que a galantamina ou a desoxipeganina são utilizadas na forma das suas bases livres ou na forma dos seus sais ou derivados conhecidos. Assim, por exemplo, em lugar dos sais ou dos compostos de adição da galantamina é também possível utilizar todos os derivados de galantamina mencionados ou reivindicados na literatura científica e em patentes enquanto são quer inibidores de enzimas da colinesterase ou moduladores de receptores de acetilcolina nicotínicos, ou combinam ambas as actividades farmacológicas. Estes incluem, em particular:

Os compostos mencionados nas patentes das famílias WO 96 12 692 /

EP 0 787 115 / US 6 043 359 e WO 97 40 049 / EP 0 897 387 e WO 0 32 199 (Waldheim and Sanochemia Pharmazeutika AG), incluem, em particular:

- (-)-N-Demetilgalantamina;
- (-)-(N-Demetil)-N-alilgalantamina;
- (-)-(6-Demetoxi)-6-hidroxigalantamina (SPH-1088);
- (+/-)N-Demetilgalantamina N-terc-butilo carboxamida (SPH-1221);
- (-)N-Demetilgalantamina N-terc-butilo carboxamida

Os compostos mencionados nas patentes das famílias EP 0 648 771 e EP 0 653 427 (Hoechst Roussel Pharmaceuticals Inc.) e *Drugs Fut.* **21** (6), 621-635 (1996) e *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **277** (2), 728-738 (1996), incluem, em particular:

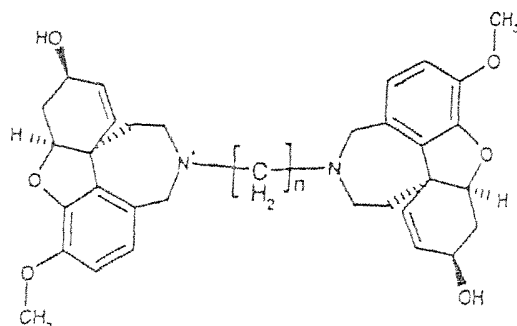
- (-)-6-O-Demetilgalantamina;
- (-)-(6-O-Acetil)-6-O-demetilgalantamina (P11012);
- (-)-(6-O-Demetil)-6-O-[(adamantan-1-il)carbonil]galantamina (P11149);
- (-)-(6-O-Demetil)-6-O-(triethylsilil)galantamina;
- (-)-(6-O-Demetil)-6-O-(tri-isopropilsilil)galantamina;
- (-)-(6-O-Demetil)-6-O-(trimethylsilil)galantamina;

Os compostos mencionados nas patentes das famílias WO 97 03 987 / EP 0 839 149 / US 5 958 903 (Societe de Conseils de Recherches et D'Applications Scientifiques, S.C.R.A.S) incluem, em particular:

- bromo-hidrato de (6-O-Demetil)-6-O-(8'-ftalimido-octil) galantaminio;
- bromo-hidrato de (6-O-Demetil)-6-O-(4'-ftalimidobutil)galantaminio;
- bromo-hidrato de (6-O-Demetil)-6-O-(10'-ftalimidodecil)

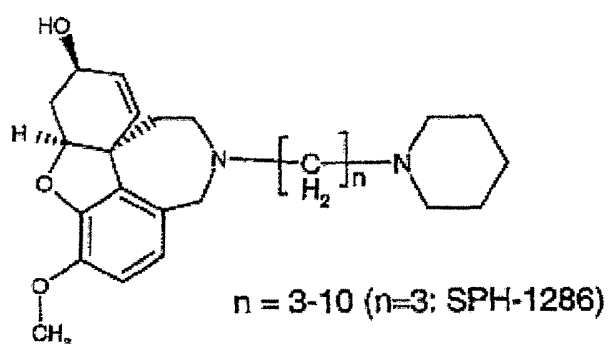
galantaminio;
 bromo-hidrato de (6-O-Demetil)-6-O-(12'-ftalimidododecil)
 galantaminio;
 trifluoroacetato de 10-N-Demetil-10-N-(10'-ftalimidobutil)
 galantaminio;
 trifluoroacetato de 10-N-Demetil-10-N-(10'-ftalimido-hexil)
 galantaminio;
 bromo-hidrato de 10-N-Demetil-10-N-(10'-ftalimido-octil)
 galantaminio;
 bromo-hidrato de 10-N-Demetil-10-N-(10'-ftalimidododecil)
 galantaminio;
 bromo-hidrato de 10-N-Demetil-10-N-(12'-ftalimidododecil)
 galantaminio;
 bromo-hidrato de 10-N-Demetil-10-N-(6'-pirrolo-hexil)galantaminio.

Os derivados de (-)N,N'-demetil-N,N'-bisgalantamina, que são descritos, entre outras, na publicação *Bioorg. Med. Chem.* **6** (10), 1835-1850 (1998), da fórmula estrutural seguinte, em que o grupo de junção ("espaçador de alquilo") entre os átomos de azoto das duas moléculas de galantamina pode ser 3-10 grupos de CH₂ de comprimento e, independentemente disso, uma das duas moléculas de galantamina pode transportar uma carga positiva no átomo de azoto (catião de galantaminio):

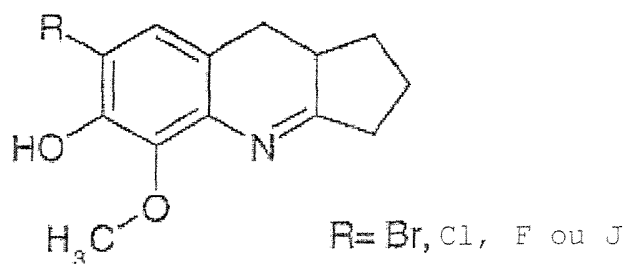


$n = 3-10$, N+ ou N opcional

A (-)N-demetil-N-(3-piperidinopropil)galantamina (SPH-1286), a qual é descrita entre outras na publicação *J. Cerebral Blood Flow Metab.* **19** (Supl. 1), S19 (1999) e em *Proteins* **42**, 182-191 (2001), e os seus análogos com espaçadores de alquilo até 10 grupos de CH₂ de comprimento:



Em lugar da desoxipeganina, os seus derivados descritos na literatura também devem ser entendidos de um modo semelhante enquanto eles são simultaneamente inibidores da acetilcolinesterase e das oxidases de monoamina. Estes incluem a 7-bromodesoxipeganina descrita em *Synthetic Commun.* **25** (4), 569-572 (1995), bem como as 7-halo-6-hidroxi-5-metoxidesoxipeganinas que são descritas em *Drug Des. Disc.* **14**, 1-14 (1996) e têm a fórmula geral



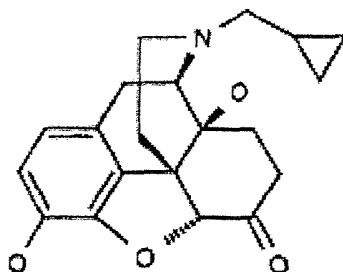
7-Bromo-6-hidroxi-5-metoxidesoxipeganina
7-Cloro-6-hidroxi-5-metoxidesoxipeganina
7-Fluoro-6-hidroxi-5-metoxidesoxipeganina
7-Iodo-6-hidroxi-5-metoxidesoxipeganina

Os derivados da desoxipeganina descritos em *Ind. J. Chem.* **24B**, 789-790 (1985) também podem ser além disso utilizados, a saber 1,2,3,9-tetra-hidro-6,7-metilenodioxipirrolo-quinazolina [2,1-b] e 2,3-dihidro-6,7-dimetoxipirrolo-quinazolina-9[2,1-b] (1H)-ona.

A dose única administrada de galantamina ou de um dos seus sais ou derivados farmacologicamente aceitáveis está preferivelmente na variação de 1 a 50 mg, ao passo que a dose única administrada de desoxipeganina ou de um dos seus sais ou derivados farmacologicamente aceitáveis está de um modo preferido na variação de 10 a 500 mg.

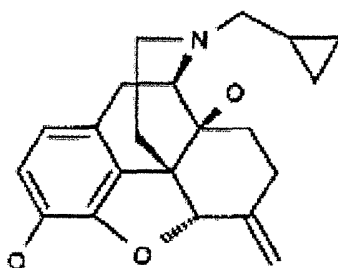
De acordo com a invenção, a galantamina ou a desoxipeganina ou um dos seus sais ou derivados farmacologicamente aceitáveis são combinados pelo menos com uma substância que apresenta efeitos antagonísticos em receptores opióides.

O objectivo é conseguido em particular vantajosamente através de uma combinação com representantes de determinados antagonistas de receptor opióide e de compostos farmacologicamente aceitáveis. Estes incluem em particular



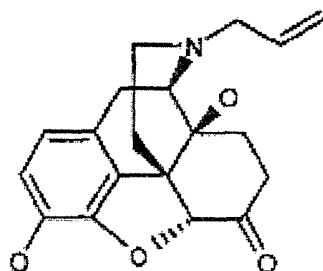
Naltrexona

4,5-Epoxi-17-(ciclopropilmetil)-3,14-di-hidroximorfinan-6-ona



Nalmefeno

4,5-Epoxi-5-alfa-17-(ciclopropilmetil)-6-metileno-morfinan-3,14-diol

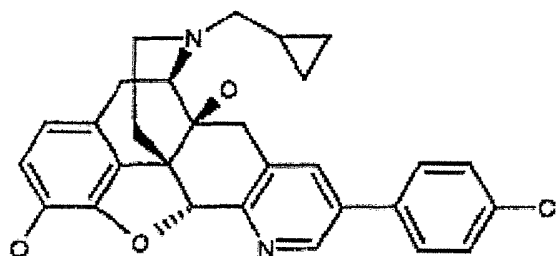


Naloxona

4,5-Epoxi-3,14-di-hidroxi-17-(2-propenil morfinan-6-ona
e Nalorfina e Nalbufina.

É evidente que estas substâncias podem ser utilizadas na forma de todos os seus sais e compostos de adição farmacologicamente aceitáveis. Assim, a naltrexona também pode ser empregue como

hidrobrometo etc. em vez do cloridrato que é o mais utilizado. É de mesmo modo evidente que é também possível no lugar das substâncias acima mencionadas empregar os seus derivados que têm actividade farmacológica comparável, especialmente todos os reivindicados no documento WO 0 112 196 (Instituto de Pesquisa do Sul), os quais incluem em particular o derivado da naltrexona seguinte:



5'-(4-Clorofenil)-17-(ciclopropilmetil)-6,7-dide-hidro-3,14-di-hidroxi-4,5 [alfa]-epoxipirido[2',3':6,7]morfinan

A dose única administrada de naltrexona ou um dos seus sais ou derivados farmacologicamente aceitáveis está de um modo preferido no intervalo de 1 a 200 mg.

É de mesmo modo possível empregar o modulador do receptor opióide ciclazocina nas suas duas formas estereoisoméricas ((+) e (-)) e como mistura racémica, de mesmo modo pentazocina. A dose única administrada de ciclazocina ou de pentazocina ou de um dos seus sais ou derivados farmacologicamente aceitáveis está de um modo preferido no intervalo de 5 a 100 mg.

As formas farmacêuticas que podem ser utilizadas de acordo com a presente invenção para administrar uma combinação de moduladores do sistema colinérgico com uma substância que actua como antagonista

do receptor opióide ou modulador do receptor opióide podem compreender um ou vários dos aditivos seguintes:

anti-oxidantes, sinérgicos, estabilizadores;

conservantes;

agentes que disfarçam o gosto;

corantes;

solventes, solubilizadores;

agentes tensioactivos (emulsificadores, solubilizadores, agentes de humedificação, anti-espumantes);

agentes que afectam a viscosidade e a consistência, formadores de gel;

promotores de absorção;

adsorventes, humidificantes, glidantes;

agentes que afectam a desintegração e a dissolução, enchedores (extensores), peptizantes;

agentes que atrasam a libertação.

Esta lista não é definitiva; as substâncias convenientes fisiologicamente aceitáveis são conhecidas do especialista.

Uma combinação de moduladores do sistema colinérgico com antagonistas ou moduladores do receptor opióide pode ser administrada oralmente ou parentericamente. É possível utilizar medicamentos em formas de dosagem conhecidas tais como comprimidos, comprimidos revestidos ou pastilhas para administração oral. Também convenientes são as formas de dosagem líquidas ou semilíquidas, em cujo caso o ingrediente activo está na forma de uma solução ou suspensão. Os solventes ou os agentes de suspensão que podem ser utilizados são a água, meios aquosos, ou óleos farmacologicamente aceitáveis (óleos vegetais ou minerais).

Os medicamentos que contêm uma combinação de moduladores do sistema colinérgico com um antagonista ou modulador do receptor opióide são de um modo preferido formulados como medicamentos de depósito os quais são capazes de libertar este ingrediente activo ao corpo em uma maneira controlada durante um período prolongado.

É também possível de acordo com a invenção para uma combinação de moduladores do sistema colinérgico com um antagonista ou modulador do receptor opióide a ser administrada por via parentérica. Para esta finalidade é especialmente vantajoso utilizar formas de dosagem transdérmicas ou transmucosais para a administração de acordo com a invenção de uma combinação de moduladores do sistema colinérgico com um antagonista ou modulador do receptor opióide, em particular sistemas terapêuticos transdérmicos adesivos (pensos de ingrediente activo). Estes tornam possível libertar o ingrediente activo de uma maneira controlada durante um período prolongado através da pele ao paciente a ser tratado.

Uma vantagem adicional é a de que o abuso é menos facilmente possível com formas de administração parentéricas do que com formas de dosagem orais. A área predeterminada de libertação de ingrediente activo e a taxa de libertação predeterminada significam que o excesso de dosagem pelo paciente pode ser substancialmente excluída. Além do mais, as formas de dosagem transdérmicas são muito vantajosas por causa de outras propriedades, por exemplo as de evitar o efeito do primeiro passo ou de um controlo melhor, mais uniforme do nível do sangue.

Tais sistemas transdérmicos que contêm uma combinação de moduladores do sistema colinérgico com um antagonista ou modulador do receptor opióide normalmente têm uma matriz de polímero adesiva

de contacto que contém ingrediente activo, a qual é revestida no lado remoto da pele por um reforço impermeável de ingrediente activo, e cuja superfície adesiva, de libertação de ingrediente activo é revestida antes da aplicação por uma camada protectora destacável. A fabricação de tais sistemas e os materiais básicos e excipientes que podem ser aqui utilizados é conhecida em princípio do especialista; por exemplo, a reunião de tais sistemas terapêuticos transdérmicos é descrita nas patentes alemãs DE 33 15272 e DE 38 43239 ou nas patentes norte americanas Nos. 4 769 028, 5 089 267, 3 742 951, 3 797 494, 3 996 934 e 4 031 894.

A combinação, de acordo com a invenção, de um modulador do sistema colinérgico com um antagonista ou modulador do receptor opióide pode ser utilizada para se conseguir a abstinência da nicotina com a finalidade de reduzir o consumo de produtos de tabaco, especialmente aqueles de cigarros mas também de tabaco de mascar.

O objectivo da invenção é alcançado de uma maneira ilustrativa como se segue, não sendo pretendido restringir o âmbito da invenção através desta lista ilustrativa.

Exemplo 1

O medicamento a ser administrado oralmente ou transdermicamente contém de 1 mg a 50 mg de galantamina na forma de um de seus sais farmacologicamente aceitáveis, de um modo preferido na forma do seu hidrobrometo, ou compostos de adição e de 10 mg a 100 mg de naltrexona, de um modo preferido na forma do cloridrato, por dose única.

Exemplo 2

O medicamento ser administrado oralmente ou transdermicamente contém de 10 mg a 500 mg de desoxipeganina na forma de um dos seus sais farmacologicamente aceitáveis, de um modo preferido na forma do seu cloridrato, ou compostos de adição e de 10 mg a 100 mg de naltrexona, um modo preferido na forma do cloridrato, por dose única.

Lisboa, 29 de Dezembro de 2006

REIVINDICAÇÕES

1. Combinação de substância activa pelo menos de um inibidor da colinesterase, o qual também afecta a extremidade do nervo dopaminérgico, pelo menos com um antagonista d receptor opióide ou pelo menos uma substância de modulação do sistema do receptor opióide, o qual interactua antagonisticamente em receptores mu-opióides e agonisticamente em receptores kapa-opióides, para a terapia medicamentosa da dependência da nicotina.
2. Combinação do ingrediente activo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto do inibidor da colinesterase ser seleccionado a partir do grupo que consiste de galantamina e de desoxipeganina na forma da sua base livre, dos seus sais e compostos de adição e dos seus derivados farmacologicamente aceitáveis.
3. Combinação de ingrediente activo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo facto da substância que modula o sistema do receptor opióide ou pelo menos uma das substâncias que modula o sistema do receptor opióide ser seleccionada a partir do grupo que consiste de naltrexona, nalmefeno, naloxona, nalorfina, nalbufina e dos seus sais, derivados e compostos de adição farmacologicamente aceitáveis.
4. Combinação de ingrediente activo de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo facto da substância que modula o sistema do receptor opióide ou pelo menos uma das substâncias que modula o sistema do receptor opióide de um modo preferido ser

seleccionada a partir do grupo que consiste de cloridrato de naltrexona, hidrobrometo de naltrexona e 5'-(4-clorofenil)-17-(ciclopropilmetil)-6,7-dide-hidro-3,14-di-hidroxi-4,5 α -epoxipirido[2',3':6,7]morfinan.

5. Combinação de ingrediente activo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo facto da substância que modula o sistema do receptor opióide ou pelo menos um das substâncias que modula o sistema do receptor opióide ser seleccionada a partir do grupo que consiste de ciclazocina e pentazocina em cada uma das suas duas formas estereoisoméricas e como mistura, e dos seus sais e derivados farmacologicamente aceitáveis.
6. Combinação de ingrediente activo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada pelo facto de estar na forma de uma forma farmacêutica em que a dose única de galantamina, os seus sais, compostos de adição ou derivados farmacologicamente aceitáveis, a serem administrados estarem de um modo preferido numa variação de 1 - 50 mg, ou a dose única de desoxipeganina ou dos seus sais, compostos de adição ou derivados farmacologicamente aceitáveis, a serem administrados estarem de um modo preferido numa variação de 10 - 500 mg.
7. Combinação de ingrediente activo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada pelo facto de estar na forma de uma forma farmacêutica em que a dose única de naltrexona, dos seus sais, compostos de adição ou derivados farmacologicamente aceitáveis, a serem administrados estarem de um modo preferido numa variação de 1 a 200 mg, ou a dose

única de ciclazocina ou pentazocina, dos seus sais, ou derivados farmacologicamente aceitáveis a serem administrados estarem de um modo preferido numa variação de 5 a 100 mg.

8. Combinação de ingrediente activo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada pelo facto de estar na forma de uma forma farmacêutica que tem um efeito de depósito.
9. Combinação de ingrediente activo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada pelo facto de estar na forma de um medicamento a ser administrado oralmente.
10. Combinação de ingrediente activo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada pelo facto de estar na forma de um medicamento a ser administrado parentericamente.
11. Combinação de ingrediente activo de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo facto de estar na forma de um medicamento a ser administrado transdermicamente.
12. Utilização de uma combinação de ingrediente activo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 para produzir uma forma farmacêutica para a terapia farmacológica da dependência de nicotina.
13. Utilização de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo facto da forma farmacêutica ser produzida na forma de uma forma de dosagem oral.

14. Utilização de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo facto da forma farmacêutica ser produzida na forma de uma forma de dosagem parentérica.
15. Utilização de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo facto da forma farmacêutica ser produzida na forma de uma forma de dosagem transdérmica.
16. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 15, caracterizada pelo facto da forma farmacêutica compreender uma dose única para a administração da galantamina, dos seus sais, compostos de adição ou derivados farmacologicamente aceitáveis, de um modo preferido numa variação de 1 a 50 mg, ou de desoxipeganina, dos seus sais, compostos de adição ou derivados farmacologicamente aceitáveis, de um modo preferido numa variação de 10 a 500 mg.
17. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 16, caracterizada pelo facto da forma farmacêutica compreender uma dose única para a administração de naltrexona, dos seus sais, compostos de adição ou derivados farmacologicamente aceitáveis, de um modo preferido numa variação de 1 a 200 mg, ou de ciclazocina ou de pentazocina ou dos seus sais ou derivados farmacologicamente aceitáveis de um modo preferido numa variação de 5 a 100 mg.

Lisboa, 29 de Dezembro de 2006