(19) **RU** (11) **2 095 062** (13) **C1**

(51) МПК[6] **A 61 K 31/495**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 92016400/14, 23.03.1992

(30) Приоритет: 22.03.1991 SE 9100860-7

(46) Дата публикации: 10.11.1997

(56) Ссылки: 1. Eriksson E. Life science, 47, p. 2111 - 21117. 2. US, патент, 4308387, кл. C 07 D 295/10, 1981. 3. US, патент, 4385057, кл. A 61 K 31/495, 1983. 4. US, патент, 4447433, кл. A 61 K 31/495, 1984.

(86) Заявка PCT:
SE 92/00182 (23.03.92)

(71) Заявитель:
Каби Фармация АБ (SE)

(72) Изобретатель: **Андерс Бьерк[SE], Эрик Кристенссон[SE]**

(73) Патентообладатель:
Каби Фармация АБ (SE)

(54) БЛОКАТОР СИНДРОМА ОТМЕНЫ, ЯВЛЯЮЩЕГОСЯ РЕЗУЛЬТАТОМ ПРИВЫКАНИЯ К ЧРЕЗМЕРНОМУ ПОТРЕБЛЕНИЮ ЛЕКАРСТВ ИЛИ ВЕЩЕСТВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ ПРИВЫКАНИЕ, ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ЕГО ОСНОВЕ И СПОСОБ ОБЛЕГЧЕНИЯ ИЛИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ СИНДРОМА ОТМЕНЫ

(57) Реферат:

Использование: в медицине для облегчения или предотвращения синдрома отмены, являющегося результатом привыкания к чрезмерному потреблению лекарств или веществ, вызывающих привыкание. Сущность изобретения: для облегчения или предотвращения синдрома отмены, являющегося результатом привыкания к чрезмерному потреблению лекарств или веществ, вызывающих привыкание, используя амперозид или его фармацевтически приемлеую соль орально или парентерально в суточной дозе от 0,1 до 40 мг, которую вводят в течение времени, определяемого в зависимости от серьезности синдрома. 3 с.п. ф-лы.

RU 2095062 C1

RU 2095062 C1

(19) **RU** (11) **2 095 062** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[6] **A 61 K 31/495**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 92016400/14, 23.03.1992

(30) Priority: 22.03.1991 SE 9100860-7

(46) Date of publication: 10.11.1997

(86) PCT application:
SE 92/00182 (23.03.92)

(71) Applicant:
Kabi Farmatsia AB (SE)

(72) Inventor: **Anders B'erk[SE],**
Ehrik Kristensson[SE]

(73) Proprietor:
Kabi Farmatsia AB (SE)

(54) BLOCKING AGENT OF WITHDRAWAL SYNDROME THAT IS A RESULT OF DRUG HABITUATION TO OVER INTAKING DRUGS AND SUBSTANCES CAUSING HABITUATION, PHARMACOLOGICAL COMPOSITION BASED ON THEREOF AND A METHOD OF RELIEF OR PREVENTION OF WITHDRAWAL SYNDROME

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: invention relates to the use of amperozid or its pharmaceutically acceptable salt by oral or parenteral route at daily dose 0.1-40 mg. Dose is administrated for time depending on syndrome severity. EFFECT: enhanced effectiveness of agent. 3 cl

RU 2095062 C1

RU 2095062 C1

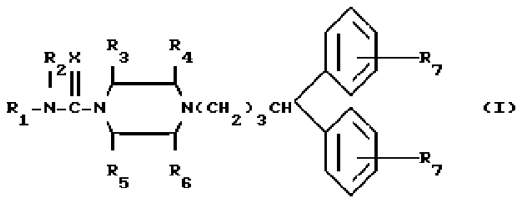
Изобретение относится к новому применению некоторых дифенилбутил-пиперазинкарбоксамидов, в частности амперозида, 4 [4,4-бис(фторфенил)бутил] N этил-1-паиперазинкарбоксамида и их солей при лечении токсикоманий. Более конкретно это изобретение относится к ослаблению симптомов отмены и изменению поведения влечения у больных токсикоманией.

В сложные механизмы в мозгу, лежащие в основе пристрастия к алкоголю, вовлечены разные классы нервных рецепторов и нейромедиаторов. Экспериментальные данные свидетельствуют в пользу опиоидных, допаминэргических, серотонинэргических и бензодиазепиновых подтипов рецепторов. Являются ли рецепторы по своей природе пре- или постсинаптическими и включены ли синтез и/или выделение нейромедиаторов в одинаковой степени в проявления алкоголизма, в настоящее время не известно.

От наркотической зависимости чрезвычайно трудно избавиться. Это истина, возникает ли зависимость от этанола, амфетамина, барбитуратов, бензодиазепинов, кокаина, никотина, опиоидов, фенциклидина и тому подобных. Несмотря на активные изыскания, до сих пор не существует лекарств, которые могут специфично противодействовать, например, желанию выпить у лиц, зависимых от алкоголя. Предварительные исследования показали, что, например, блокаторы захвата серотонина (например, зимелидин, сертралин) снижают добровольное потребление алкоголя у крыс и людей. Однако механизмы действия этих веществ недостаточно хорошо понятны. Существуют значительные экспериментальные доказательства того, что воздействия на потребление алкоголя могут быть проявлением более общей роли ингибитора, которую серотонин играет в приеме пищи. Конечно блокаторы захвата серотонина и агонисты серотонина, как было показано, снижают число реакций перорального потребления, таких как прием пищи, так же как и ряда вкусовых жидкостей, таких, как алкоголь.

Обнаружено, что блокатор захвата серотонина сертралин снижает потребление алкоголя крысами. Одновременно с действием на прием алкоголя, однако, сертралин снижает потребление пищи, воды и приводит к общему снижению веса тела (Gill R. et al, Alconol 5: 355-358, 1988; Myers R.D. and Quarfordt S.D. Pharmacol Biochem. Behav. 40: 923-28, 1991). Несомненно похоже, что действие сертралина на потребление алкоголя связано с действием блокатора захвата серотонина на поведенские реакции перорального потребления. Следовательно, снижение также и в потреблении алкоголя не должно быть неожиданным. К тому же в течение определенного периода после лечения сертралином потребление алкоголя возвращается к уровню до лечения. Поэтому существует потребность в более специфичном и эффективном агенте для использования при лечении токсикоманий.

В настоящее время было обнаружено, что дифенилбутилпиперазинкарбоксамиды, имеющие формулу:



(I)

где R_1 и R_2 являются группами, независимо выбранными из группы: H, алкильные цепи, прямые или разветвленные, с 1-10 атомами углерода, циклоалкилы с 3-8 углеродными атомами, аралкилов с 7-9 атомами углерода, алкенилов с 2-10 атомами углерода, фенилов, незамещенных и замещенных с от 1 до 3 замещающими группами, выбранными из галогена, в частности F, Cl и Br, низших алкилов с 1-5 углеродными атомами, низших алкокси-групп с 1-5 атомами углерода; незамещенных аминов или с заместителями в виде одной или двух низших алкильных групп из 1-5 атомов углерода, $-CF_3$ и -CN групп;

R_3, R_4, R_5 и R_6 группы, независимо выбранные из: H, низших алкилов, имеющих 1-3 углеродных атома, и фенила;

R_7 выбирают из водорода, галогена, в частности F, Cl и Br, низших алкокси-групп из 1-3 углеродных атомов и -CF и H O или S и их фармацевтически приемлемые соли

являются чрезвычайно эффективными и специфичными в подавлении алкогольной зависимости.

Это открытие описывает полностью новый способ лечения зависимости от лекарств, алкоголя, никотина и тому подобного. Данные вещества, как было обнаружено, как химически, так и фармакологически,отличны от тех лекарств, которые до сих пор предлагались для лечения наркотической зависимости.

Конкретно изобретение относится к области средств облегчения или профилактики синдрома отмены, являющегося результатом пагубной привычки к лекарству, наркотику или веществу, вызывающему пристрастие, и/или для подавления зависимости от наркотиков или веществ, вызывающих пристрастие.

Вещества, подобные этим, известны из предшествующего уровня техники [2] который включен в качестве ссылки, так же как и их использование в других областях медицины (см. патенты США [3] [4] 5013735).

Изобретение относится к способу лечения болезней пристрастия к различным веществам путем применения у пациентов, страдающих пристрастием, терапевтически эффективного количества дифенилбутил-пиперазин-карбоксамида в соответствии с формулой I, как разъяснено выше. Предпочтительными в настоящее время являются такие соединения, где R_1 метил, этил или n-, изо- или циклопропил; R_2 -H; R_3, R_4, R_5 и R_6 - водород, или R_3 и R_6 водород, и R_4 и $_5$ метил, или R_4 и R_5 водород, а R_3 и R_6 метил; R_7 водород или галоген, предпочтительно один заместитель в каждом бензольном кольце -F, и X 0; или их физиологически приемлемые соли.

Наиболее предпочтительным веществом в настоящее время является амперозид или его физиологически приемлемая соль.

RU 2095062 C1

RU 2095062 C1

Амперозид, химическое название которого 4-[4,4-бис(4-фторфенил)бутил]
-N-этил-1-пиперазинкарбоксамид, является психотропным соединением, полученным Bjork A.K.K. et al (патент США 4308387) с воздействием преимущественно на эмоциональное поведение опосредуемым действием на лимбические области мозга (Christensson E. and Bjork A. Pharmacol. Toxicol. 66: Suppl. I, 5-7, 1990). В то время как механизм воздействия амперозида на эмоциональное поведение остается неизвестным, исследования показывают, что амперозид серотонинэргический антогонист (Svartengren J. and Simonsson P. Pharmacol Toxicol. 66; Suppl. 1, 8-11, 1990) и кроме того, действует как блокатор захвата серотонина [1] Недавние открытия позволяют предположить, что амперозид изменяет также глютаминэргическую нейропередачу, которая большое значение имеет для обучения и памяти.

В [1] указано: "ингибиторы захвата серотонина могли бы быть полезны при лечении пристрастия, например, циталопрам и зимелидин, которые, по-видимому, подавляют пристрастие к алкоголю". Однако в названной статье нет упоминания о том, что блокаторы захвата серотонина снижают число реакций пищевого поведения. Очевидно, блокада захвата серотонина сама по себе не создает основу для фармакологической специфичности действия при лечении токсикомании. Поэтому основное утверждение названной статьи Eriksson E. не дает среднему специалисту руководства для выбора препаратов, которые удовлетворяют потребность в более специфичные и эффективных агентах для использования при лечении расстройств, связанных со злоупотреблением различных веществ.

Изобретение также относится к использованию терапевтически эффективного количества вещества, соответствующего формуле I, для приготовления композиций для лечения расстройств, связанных со злоупотреблением различными веществами, так же как к композиции, как таковой.

Повторное введение субъекту определенных лекарств, таких как опиаты (например, морфин), кокаин, бензодиазепины (например, диазепам), или веществ, вызывающих пристрастие, таких как алкоголь или никотин, может привести к физической и/или психологической зависимости от этого лекарства или вещества. Когда лекарство или вещество, вызывающее пристрастие, отличается у зависимого субъекта, у него развиваются определенные симптомы, включая расстройства и настроения и сильное, страстное желание этого лекарства или вещества. Эти симптомы все вместе могут быть описаны как синдром отмены или абстинентный синдром в связи с настоящим изобретением. Прописи, включающие фармакологически активные соединения, являющиеся предметом этого изобретения, раскрыты в патентах США [2] [3] N 5013735, которые включены при нем для справки. Примерами таких прописей, которые, как ожидается, будут удобны для использования при лечении расстройств, связанных со злоупотреблением различными веществами, могут служить:

Капсулы, содержащие (на капсулу),мг:
Активный ингредиент 10
Лактоза 250
Крахмал 120
Стеарата магния 5
Таблетки, содержащие (на таблетку),мг:
Активный ингредиент 10
Ависель 108
Коллоидный диоксид кремния 10
Тальк 20
Стеарат магния 2
Инъекционный раствор (на 100 мл), мг:
Активный ингредиент 1000
Метагин 100
NaCl 700
NCl 0,1 N до pH 3,5
Вода стерильная До 100 мл

Терапевтически эффективное количество, выраженное в 1 мг на день вещества, охарактеризованного выше, например амперозида, для использования при лечении нарушений, связанных со злоупотреблением различными веществами, должно быть примерно 0,1 40 мг, предпочтительно 0,1 20 мг, и главным образом 1 - 20 мг, в зависимости от индивидуального состояния человека, которого нужно лечить, возраста, веса и реакции на лечение каждого конкретного больного. Точная индивидуальная доза, так же как и суточная доза поэтому будет определяться в соответствии с обычными медицинскими правилами по указанию врача. Опыты на животных, о которых говорится ниже, показали, что введение дважды в день дает терапевтический эффект, и ожидается, что то же будет наблюдаться, когда вещество будет назначаться людям.

Соответственно можно ожидать, что активный ингредиент будет вводиться больному, нуждающемуся в таком лечении, обычными путями введения и в обычных лекарственных формах. Эти формы включают растворы, суспензии, эмульсии, таблетки, капсулы и порошки, приготовленные с фармацевтически приемлемыми носителями для перрорального применения, или стерильного раствора для парентерального введения.

При одном из способов осуществления изобретения суточная доза активного вещества вводится длительно при постоянном уровне поступления препарата на протяжении всего периода введения, например с помощью специального устройства для дозированных инъекций.

Предусматриваются различные добавки с целью повышения стабильности или облегчения введения. Фармацевтическая композиция может также содержать дополнительные терапевтически полезные вещества, отличные от фармакологически активных веществ данного изобретения, для комбинированного лечения.

Двадцать лет исследований постоянно демонстрировали, что лекарства, которыми злоупотребляет человек, обычно охотно потребляются лабораторными животными. Этанол, амфетамин, барбитураты, бензодиазепины, кокаин, никотин, опиоиды и фенциклидин и тому подобное только несколько примеров, веществ, вызывающих пристрастие у людей, и охотно поглощаемых животными-моделями (заболевания человека). Значение моделирования заболевания у животных для исследования

RU 2095062 C1
RU 2095062 C1

фармакологических и поведенческих механизмов, лежащих в основе наркотической зависимости, показано неоднократно. Действительно, модели на животных являются нашей единственной возможностью для изучения соединений для облегчения или изменения поведенческих реакций влечения к наркотикам. В связи с этим существуют значительные экспериментальные данные, подтверждающие, что общность механизма самого процесса пагубного привыкания существует в стволе головного мозга, где заложены структуры, определяющие пристрастие к злоупотреблению вышеназванными препаратами.

Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения, не ограничивая, однако, широты его приложения.

Пример 1.Приготовление таблеток амперозида.

Таблетки амперозида следующего состава, мг:

Амперозид гидрохлорид 5,0
Лактоза 105,5
Микрокристаллическая целлюлоза 13,0
Крахмальный гликолят натрия 5,2
Диоксид силикона 0,65
Магния стеарат 0,65

Чтобы получить таблетку для пероального применения, таблетированную массу (ядра) покрывали общепринятой сахарозной оболочкой.

Пример 2. Действие амперозида на потребление алкоголя, вызванное цианозидом у крыс.

Действие амперозида, вводимого системно, определялось на крысах Sprague Dawley,у которых хронический алкоголизм вызван серией внутрибрюшинных инъекций цианамида, в соответствии с методикой эксперимента, описанной ранее (Criteher E. C. and Myers R.D. Alconol. 4: 347-353, 1987). Регистрировалось потребление пищи и воды и определялся вес тела.

Амперозид, вводимый подкожно в дозе 2,5 мг/кг дважды в день через 3 дня, заметно изменил желание приема алкоголя. Немедленный эффект наблюдался после введения амперозида как в отношении абсолютного количества в г/кг, так и соотношения алкоголя и воды. Среднее потребление в г/кг было снижено ($P<0,01$) на 60 от первичного до начала введения уровня 4,4 г/кг алкоголя. Отношение алкоголя к общему количеству выпитой жидкости снижалось сходным образом по отношению к доопытному уровню, особенно важен тот факт, что не было значительных воздействий, вызываемых амперозидом, в отношении изменений веса тела или количества потребляемой крысами пищи и воды во время лечения в сравнении с доопытным уровнем, что показывает фармакологическую специфичность действия этого лекарства.

Особенно замечательно обнаружение того, что амперозид,вводимый в режиме стабилизированного дозирования с помощью осмотической минипомпы Alzet, имплантированной в подлопаточную область, в дозе 5 мг/кг/сут на 7 сутки значительно снижал потребление алкоголя у крыс, получивших курс цианамида, как в абсолютном выражении г/кг, так и в соотношении алкоголя и воды. В отношении абсолютного потребления алкоголя среднее поглощенное количество г/кг снизилось ($P<0,01$) с 7,0 до 3,4 г/кг алкоголя во время поступления амперозида (в кровь). Через 4 дня системного введения амперозида, т.е. после того, как минипомпа освободится от лекарства, абсолютное потребление в г/кг алкоголя крыс оставалось угнетенным. Более того, когда преобладающий характер потребления проверили через 30, 70, 110 и 140-дневные интервалы после прекращения поступления амперозида, снижение сохранялось. В то время, действуя на потребление алкоголя, амперозид не влиял на потребление пищи и на уровень веса тела. Эти результаты, полученные с помощью амперозида, впервые демонстрируют продолжительное действие лекарства на ненормальное потребление алкоголя и ясно показывает, что настоящие соединения пригодны для предупреждения и снижения зависимости от агентов,ее вызывающих.

Формула изобретения:

1. Применение амперозида4-[4,4-бис(4-фторфенил)бутил]-N-этил-1-пиперазинкарбоксамида} или его фармацевтически приемлемой соли для облегчения или предотвращения синдрома отмены, являющегося результатом привыкания к чрезмерному потреблению лекарств или веществ, вызывающих привыкание.

2. Фармакологическая композиция для облегчения или предотвращения синдрома отмены, являющегося результатом привыкания к чрезмерному потреблению лекарств или веществ, вызывающих привыкание, которая содержит амперозид или его фармацевтически приемлемую соль при следующем соотношении компонентов, мг на стандартную дозу:

Амперозид или его фармацевтически приемлемая соль 0,1 40,0
Наполнитель Остальное

3. Способ облегчения или предотвращения синдрома отмены, являющегося результатом привыкания к чрезмерному потреблению лекарств или веществ, вызывающих привыкание, путем введения препарата орально или парентерально, отличающийся тем, что амперозид вводят в суточной дозе от 0,1 до 40 мг в течение времени, определяемого в зависимости от серьезности синдрома.

RU 2095062 C1

RU 2095062 C1