



(19) Országkód

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR  
SZABADALMI  
HIVATAL**

## SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

**217 833 B**

(21) A bejelentés ügyszám: P 92 03632  
(22) A bejelentés napja: 1992. 03. 23.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
91/00860 1991. 03. 22. SE  
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/SE 92/00182  
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 92/16211

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

**A 61 K 31/495**

(40) A közzététel napja: 1994. 02. 28.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 2000. 04. 28.

(72) Feltalálók:

Björk, Anders, Bjärred (SE)  
Christensson, Erik, Lund (SE)

(73) Szabadalmas:

PHARMACIA and UPJOHN AB, Stockholm  
(SE)

(74) Képviselő:

dr. Kiss Ildikó, DANUBIA Szabadalmi és Véd-  
jegy Iroda Kft., Budapest

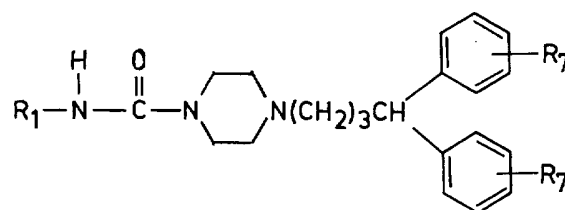
(54) **Eljárás difenil-butil-piperazinkarboxamidokat tartalmazó, mértéktelen  
szerfogyasztásból eredő betegségek kezelésére alkalmas  
gyógyszerkészítmények előállítására**

### KIVONAT

Az (I) általános képletű difenil-butil-piperazinkarboxa-  
midok – a képletben

R<sub>1</sub> jelentése 1–3 szénatomos, egyenes vagy elágazó  
szénláncú alkilcsoport és

R<sub>7</sub> jelentése halogénatom –  
és különösen az amperozid {4-[4,4-bisz(4-fluor-fenil)-  
butil]-N-etil-1-piperazinkarboxamid} és gyógyászatilag  
elfogadható sóik mértéktelen szerfogyasztásból eredő  
betegségek kezelésére, közelebbről az elvonási tünetek  
enyhítésére és szerdependenciára jellemző viselkedés  
módosítására alkalmas gyógyászati készítmények ható-  
anyagát képezik.



(I)

A találmány bizonyos difenil-butyl-piperazinkarboxamidok – főleg az amperozid, azaz {4-[4,4-bisz(4-fluor-fenil)-butyl]-N-etyl-l-piperazinkarboxamid – és sóik új alkalmazására vonatkozik mértéktelen szerfogyasztásból eredő betegségek kezelésére. Közlebről, a találmány az elvonási tünetek enyhítésére és a szer-dependenciára jellemző viselkedés módosítására alkalmas gyógyászati készítmények előállítására vonatkozik.

A megrögzött alkoholfogyasztás alapját képező komplex mechanizmusban különböző típusú agyi neuronreceptorok és neurotranszmitterek játszanak szerepet. A kísérleti eredmények az opiát-, dopaminerg-, szerotoninerg- és benzodiazepinreceptor-altípusokat támasztják alá. Az jelenleg nem ismert, hogy a receptor természetét tekintve pre- vagy poszt-szinaptikus-e, és az, hogy a neurotranszmitter-szintézis és/vagy -felszabadulás egyformán szerepet játszik-e az alkoholizmus kialakulásában.

A szerfüggőségtől rendkívül nehéz megszabadulni. Ez igaz, függetlenül attól, hogy etanollal, amfetaminnal, barbiturátokkal, benzodiazepinokkal, kokainnal, nikotinnal, opiátokkal vagy fenciklidinokkal szemben alakul-e ki a függőség. Az intenzív kutatómunka ellenére ez idáig nem ismeretesek olyan hatóanyagok, amelyek specifikusan antagonizálni tudnák például az alkoholfüggő egyénekben az alkohol utáni vágyat. Korábbi kísérletek bizonyították, hogy például a szerotoninfelvételt blokkoló (például zimelidin, szertralín) patkányokban és emberben csökkentik az önkéntes alkoholfogyasztást. Azonban a fenti vegyületek hatásmechanizmusa nem teljesen ismert. Jelentős kísérleti bizonyítéka van annak, hogy az alkoholfelvételre kifejtett hatás egy sokkal általánosabb gátló szerepnek a kifejeződése lehet, amelyet a szerotonin a fogyasztási viselkedésben játszik. Valóban kimutatták, hogy a szerotoninfelvételt blokkoló és a szerotoninagonisták több orális fogyasztási viselkedést is gátolnak, például csökkentik az élelemfelvételt és számos kedvelt folyadék, például alkohol fogyasztását.

A szertralín nevű, szerotoninfelvételt blokkoló szertről kimutatták, hogy csökkenti patkányokban az alkoholfogyasztást. Azonban az alkohol fogyasztására kifejtett hatással egyidejűleg a szertralín csökkenti az élelem és a víz felvételét is, ami a testtömeg általános csökkenését okozza [Gill K. és munkatársai, *Alcohol* 5., 355–358. (1988); Myers R. D. és Quarfordt S. D., *Pharmacol. Biochem. Behav.* 40., 923–928. (1991)]. Világosan látszik, hogy a szertralín hatása az alkoholfogyasztásra kapcsolatban van a szerotoninfelvételt gátlók orális fogyasztásra kifejtett hatásával. Ezért magától értetődő, hogy az alkoholfogyasztásban is csökkenés következik be. Ezenkívül a szertralinnal végzett kezelést követően az alkoholfelvétel a kezelés előtti szintre emelkedik. Ennek megfelelően szükség van egy specifikusabb és hatékonyabb szer kifejlesztésére, amely szerfüggőségi betegségek kezelésére alkalmazható.

Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy az (I) általános képletű difenil-butyl-piperazinkarboxamid-származékok – a képletben

R<sub>1</sub> jelentése 1–3 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport és

R<sub>7</sub> jelentése halogénatom, főleg fluor-, klór- vagy bróm-atom –

5 és gyógyászati elfogadható sóik különösen hatásosak, és specifikusak az alkoholfüggőség megszüntetésére.

Ez a felismerés teljesen új utat nyit meg a kábítószer-, alkohol-, nikotinfüggőség és hasonló kezelésében. A találmány szerint alkalmazható anyagok mind kémiai, mind farmakológiai különbözők azoktól a hatóanyagoktól, amelyeket ez idáig javasoltak kábítószer-függőség kezelésére.

A találmány közlebről egy kábítószerhez vagy egy túlzott mértékben fogyasztott szerhez való hozzászokásból eredő elvonási tünet megelőzésére vagy enyhítésére, és/vagy kábítószertől vagy túlzott mértékben fogyasztott szertől való függőség megszüntetésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására szolgáló eljárásra vonatkozik.

A találmány szerinti eljárással előállított készítményekben alkalmazott (I) általános képletű hatóanyagok például a 4 308 387 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból ismertek, és ismert a gyógyászat egyéb területén való alkalmazásuk is, lásd például a 4 447 433, 4 385 057 és 5 013 735 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokat, ahol leírják szorongásoldó, neuroleptikus (ezen belül is terápia-rezisztens skizofréniaellenes), antidepresszáns, amfetamin által kiváltott hiperaktivitást gátló és más pszichotróp hatásukat.

A legújabb kísérleti adatok arra utalnak, hogy a szerotonin (5-HT) neuronális aktivitását fokozó anyagok, például az 5-HT-felszabadító, 5-HT felvételét gátló vagy 5-HT-agonista hatású vegyületek csökkentik az alkoholfogyasztást [Sellers E. M. és munkatársai, *TIPS* 13(2), 69–75. (1992)]. Az 5-HT biológiai hozzáférhetőségét fokozó vegyületek a táplálékfelvételt is csökkentik. Mivel különféle 5-HT-újrafelvételt blokkoló szerek – például a fluoxetin – hasonló dózisokban csökkentik a táplálék- és alkoholfogyasztást, az 5-HT neuronális aktivitását fokozó vegyületek hatása az alkoholfogyasztásra nonspecifikusnak tűnik. Az 5-HT-blokkoló szerek, azaz az 5-HT<sub>3</sub>-antagonisták is csökkenthetik az alkoholfogyasztást. Az 5-HT<sub>3</sub>-antagonista ondanszetrón hatása a táplálékfelvételre ellentétben áll a táplálkozási viselkedés egyidejű depressziójára vonatkozó megfigyelésekkel.

5-HT-újrafelvételt blokkoló szerekkel végzett, 2–4 héten keresztül tartó klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy ezekkel a szerekkel elérhető alkoholfogyasztás-csökkenés kicsi, és nem elegendő a kockázatmentes szintű fogyasztás biztosításához.

Az alkoholfogyasztást csökkentő összes ismert szerrel ellentétben azt találtuk, hogy az amperozid – amely ismert 5-HT<sub>2</sub>-receptor-blokkoló hatású [Svartengren J. és Simonsson P., *Pharmacol. and Toxicol.* 66. (Suppl. 1), 8–11. (1990)], és in vitro 5-HT újrafelvételét gátló tulajdonságokkal rendelkezik [Eriksson E., *Life Sci.* 47., 2111–2117. (1990)] – jelentősen csökkenti az etanolfogyasztást anélkül, hogy a

táplálékfelvételt befolyásolná. Ezenkívül a szer 7 napon keresztüli ismételt adagolása az alkoholfogyasztásban irreverzibilis csökkenést indukált, anélkül, hogy bármilyen viselkedési zavart tapasztaltunk volna a gyógyszeres kezelés befejezése után. Tehát előre nem várt, meglepő módon az amperozid egyedülálló és specifikus hatást gyakorol azokra az agyi mechanizmusokra, amelyek az alkohol atípusos fogyasztásáért felelősek.

A találmány tehát különféle szerek mértéktelen fogyasztásának kezelésére szolgáló gyógyászati készítmények előállítására vonatkozik, amelyek egy (I) általános képletű difenil-butil-piperazinkarboxamid vagy gyógyászatilag elfogadható sója gyógyászatilag hatásos mennyiségét tartalmazzák.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R<sub>1</sub> jelentése metil-, etil-, n- vagy izopropilcsoport, és R<sub>7</sub> mindkét benzolgyűrűben fluoratomot jelent, valamint ezek fiziológiásan elfogadható sói.

A legelőnyösebb vegyület az amperozid vagy annak fiziológiásan elfogadott sója. Az amperozid – kémiai neve 4-[4,4-bisz(4-fluor-fenil)-butil]-N-etil-1-piperazinkarboxamid – egy pszichotróp vegyület, amelyet Björk A. K. K. és munkatársai állítottak elő (4 308 387 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás), amely elsődlegesen a limbikus agyi területekre kifejtett hatás mediálta érzelmi viselkedésre hat [Christensson E. and Björk A., *Pharmacol. Toxicol.* 66. (Suppl. 1), 5–7. (1990)]. Noha a mechanizmus, amellyel az amperozid az érzelmi viselkedést befolyásolja, ismeretlen, a vizsgálatok azt jelzik, hogy az amperozid egy szerotoninerg antagonistá [Svartengren J. és Simonsson P., *Pharmacol. Toxicol.* 66. (Suppl. 1), 8–11. (1990)] és ezenkívül szerotoninfelvételt gátlóként is hat [Eriksson E., *Life Sci.* 47., 2111–2117. (1990)]. Újabb vizsgálatok azt mutatják, hogy az amperozid a glutaminerg neurotransmissziót is módosítja, amely a tanulás és a memória szempontjából bírhat jelentőséggel.

Eriksson E. fenti idézett cikkében egy állítást idéz, amely szerint „a szerotoninfelvétel inhibitorai alkalmasak lehetnek mértéktelen szerfogyasztás kezelésére, például a citalopram és zimelidin, láthatólag megszüntetik a mértéktelen alkoholfogyasztást”. A fenti cikkben azonban nem említik azt a tényt, hogy a szerotoninfelvétel inhibitorairól kimutatták, hogy többféle orális fogyasztási viselkedést is csökkentenek. Nyilvánvaló, hogy a szerotoninfelvétel gátlása önmagában nem lehet az alapja egy specifikus gyógyászati hatásnak különféle szerek mértéktelen fogyasztásából eredő betegségek kezelésében. Ezért az Eriksson E. fenti cikkében foglalt általános állítás szakember számára nem ad alapot arra, hogy kiválasszák azokat az anyagokat, amelyek a különféle szerek mértéktelen fogyasztásából eredő betegségek kezelésére specifikusan és hatékonyan alkalmazhatók.

Az (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyászatilag elfogadható sóikat tartalmazó gyógyászati készítményeket a találmány értelmében úgy állítjuk elő, hogy egy (I) általános képletű vegyületet vagy annak

valamely gyógyászatilag elfogadható sóját a gyógyszerkészítésben szokásosan alkalmazott hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverjük, és különféle szerek mértéktelen fogyasztásából eredő betegségek kezelésére alkalmas gyógyászati készítménnyé formáljuk.

Bizonyos gyógyszerhatóanyagok, például opiátok (így például morfin), kokain, benzodiazepinek (például diazepam) vagy élvezeti szerek, például alkohol vagy nikotin ismételt adagolása egy alanynak a fenti gyógyszerhatóanyagtól vagy szertől való fizikai és/vagy pszichológiai függőséghez vezethet. Ha a gyógyszerhatóanyagot vagy az élvezeti szert a függőségben szenvedő alanytól megvonjuk, az alanyban különféle tünetek, például alvási vagy viselkedési zavarok és a hatóanyag vagy élvezeti szer utáni intenzív vágy fejlődik ki. Ezeket a tüneteket összefoglalóan megvonási vagy absztinenciaszindrómának nevezzük a találmány ismertetésében.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazott, gyógyászatilag hatásos vegyületeket tartalmazó készítményeket a 4 308 387, 4 385 057 és 5 013 735 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetik, amelyek teljes tartalmát referenciaként leírásunkba beépítettük. A találmány értelmében a különféle szerek mértéktelen fogyasztásából eredő rendellenességek kezelésére alkalmazható készítményekre példaképpen az alábbiakat említhetjük: kapszulák, amelyek összetétele kapszulánként:

30	hatóanyag	10 mg,
	laktóz	250 mg,
	keményítő	120 mg,
	magnézium-sztearát	5 mg;

tabletták, amelyek összetétele tablettánként:

35	hatóanyag	10 mg,
	avicel	108 mg,
	kolloid szilícium-dioxid	10 mg,
	talkum	20 mg,
	magnézium-sztearát	2 mg;

40 injekciós oldat, amelynek összetétele 100 ml-enként:

40	hatóanyag	1000 mg,
	metagin	100 mg,
	nátrium-klorid	700 mg,
	0,1 n sósav a pH 3,5-re állításához,	
45	sterilizált víz	100 ml-re.

A szerek mértéktelen fogyasztásából eredő betegségek kezelésére alkalmazott fent definiált anyagok – például amperozid – gyógyászatilag hatásos mennyisége mintegy 0,1–mintegy 40 mg/nap, előnyösen 0,1–20 mg/nap, és legelőnyösebben 1–20 mg/nap lehet, a kezelendő állapottól, a kezelendő alany korától és testtömegétől és a kezelendő beteg gyógyszerelésre adott választól függően. A pontos egyéni dózis, valamint a napi dózis megállapítása a szokásos gyógyászati elvekkel összhangban az orvos feladata. Az alább ismertetett állatkísérleti eredmények azt jelzik, hogy napi kétszeri adagolás megfelelő gyógyászati hatást biztosít, és ezért várható, hogy ez lesz az eset akkor is, hogyha a találmány szerinti hatóanyagot embernek adagoljuk.

Hasonlóképpen várható, hogy az (I) általános képletű hatóanyagot az ilyen kezelést igénylő betegnek szokásos adagolási módokon és adagolási formákban adhatjuk. Orális adagolásra például oldatokat, szuszpenziókat, emulziókat, tablettákat, kapszulákat és porokat készíthetünk gyógyászatilag elfogadható hordozókkal, parenterális adagolásra pedig steril oldatokat állítunk elő.

Egyik megoldás szerint az (I) általános képletű hatóanyag napi dózisát folyamatosan adjuk egy viszonylag állandó koncentrációban egy adott időtartamon keresztül, például infúziós tű vagy szivattyú segítségével.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyászati készítmények a stabilitás növelésére vagy a hatóanyag adagolásának megkönnyítésére adalékanyagokat is tartalmazhatnak. A találmány szerinti eljárással előállított készítmények az (I) általános képletű hatóanyagon kívül egyéb, gyógyászatilag hatásos anyagokat is tartalmazhatnak kombinációs kezelés céljára.

20 éves kutatás során következetesen bizonyították, hogy azokat a szereket, amelyekkel az ember az egészséget rongálja, a laboratóriumi állatok rendszerint önkéntesen fogyasztják. Az etanol, amfetamin, barbiturátok, benzodiazepinek, kokain, nikotin, opiátok és a fenciklidin csak néhány példája azoknak a szereknek, amelyeket az ember hajlamos mértéktelenül fogyasztani és a laboratóriumi állatok is önként fogyasztják. Ismételt bizonyították az állati modellek értékét a szerfüggőség alapját képező farmakológiai és viselkedési mechanizmusok kutatásában. Valójában az állati modell az egyetlen lehetőség számunkra egy vegyület narkomán viselkedést módosító vagy enyhítő hatásának vizsgálatára. Ilyen vonatkozásban jelentős kísérleti bizonyíték van arra, hogy magában a hozzászokási folyamat mechanizmusában közös vonások vannak az agytörzsben, ami a fenti szerek mértéktelen fogyasztására való hajlam alapját képezi.

A találmányt közelebbről – a korlátozás szándéka nélkül – az alábbi példákkal kívánjuk ismertetni.

#### 1. példa

##### *Amperozidtabletta előállítása*

Amperozidtablettákat állítunk elő a következő összetétellel:

amperozid-hidrogén-klorid	5,0 mg
laktóz	105,5 mg
mikrokristályos cellulóz	13,0 mg
nátrium-keményítő-glikolát	5,2 mg
szilícium-dioxid	0,65 mg
magnézium-sztearát	0,65 mg.

A tablettamag-kompozíciót hagyományos szacharózbetonattal ellátva kapjuk az orálisan alkalmazható tablettákat.

#### 2. példa

##### *Amperozid hatása patkányokban ciánamiddal indukált alkoholizmusra*

Szisztemikusan adagolt amperozid hatását Sprague-Dawley-patkányokban vizsgáltuk, amelyeket sorozatos intraperitoneális ciánamid injekciókkal tettünk

krónikus alkoholistává Critcher E. C és Myers R. D. módszere szerint [Alcohol 4., 347–353. (1987)]. Feljegyeztük az élelem- és vízfogyasztást, és mértük a testtömeg növekedését.

A szubkután módon háromnaponként 2,5 mg/kg b. i. d. dózisban adott amperozid jelentősen megváltoztatta az önkéntes alkoholfogyasztást. Azonnali hatás jelentkezik az amperozid adagolását követően, mind a g/kg-ban megadott abszolút mennyiséget, mind az alkohol vízhez való arányát tekintve. Az átlagos alkoholfogyasztás (g/kg) mintegy 60%-kal csökken ( $P < 0,01$ ) a vizsgálat előtti 4,4 g/kg-os szintről 1,6 g/kg-ra. Az összesen elfogyasztott folyadékban az alkohol aránya szintén jelentősen csökkent a vizsgálat előtti szinthez képest. Különösen jelentős az a tény, hogy az amperozid nem okozott jelentős változást a testtömegben vagy a patkányok által a kezelést során elfogyasztott élelem és víz mennyiségében a vizsgálatot megelőző szinthez képest, jelezvén a találmány szerinti hatóanyag specifikus farmakológiai hatását.

Különösen figyelemreméltó az a megfigyelés, hogy ha az amperozidot az intraszkapuláris térbe implantált Alzet ozmotikus miniszivattyú segítségével 7 napon keresztül állandóan 5 mg/kg/nap egyensúlyi dózisban adagoltuk, a ciánamiddal kezelt patkányok alkoholfogyasztása jelentősen csökkent, az alkoholnak mind g/kg-ban kifejezett abszolút mennyiségét, mind vízhez viszonyított arányát tekintve. Az abszolút alkoholfogyasztást tekintve a g/kg-ban kifejezett átlagos fogyasztás 7,0 g/kg-ról 3,4 g/kg-ra csökkent ( $P < 0,01$ ) az amperoziddal végzett kezelés alatt. Az amperozid szisztémás adagolását követő 4 napos periódusban – azaz azután, hogy a miniszivattyúból a szer kifogyott – a patkányok g/kg-ban kifejezett abszolút fogyasztása még mindig szuppresszáva volt. A csökkenés még akkor is fennállt, amikor az amperozid adagolás megszakítását követően 30, 70, 110 és 140 nap múlva újra megvizsgáltuk a patkányok preferenciaviselkedését. Az alkoholfogyasztásra kifejtett hatással egyidejűleg az amperozid nem fejtett ki hatást. Az amperoziddal kapott fenti eredmények jelentik az első bizonyítékát annak, hogy léteznek olyan gyógyszerek, amelyek specifikus hatást fejtenek ki a túlzott mértékű alkoholfogyasztásra, és világosan bizonyítják, hogy az (I) általános képletű vegyületek alkalmasak a függőséget kiváltó szerek esetében a függőség csökkentésére vagy megelőzésére.

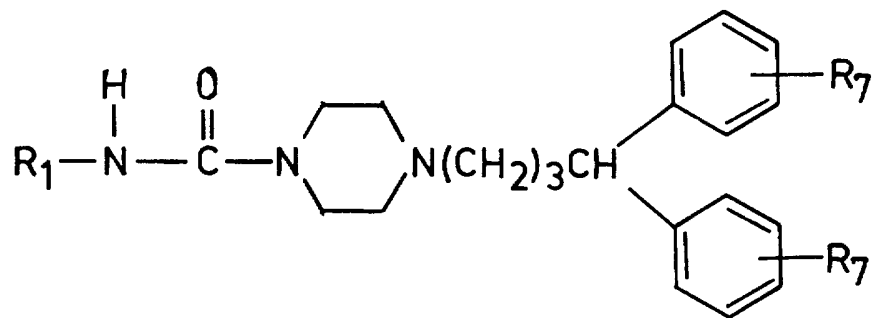
#### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás hatóanyagként egy (I) általános képletű difenil-butil-piperazinkarboxamidot – a képletben  $R_1$  jelentése 1–3 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport és  $R_7$  jelentése halogénatom – vagy annak fiziológiásan elfogadható sóját tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az ismert módon előállított hatóanyagot a

gyógyszerkészítésben szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverjük, és kábítószerekhez vagy túlzott mértékben fogyasztott szerhez való hozzászokásból eredő elvonási tünetek megelőzésére vagy csökkentésére és/vagy kábítószer-től vagy túlzott mértékben fogyasztott szer-től való függőség meg-

szüntetésére alkalmas gyógyászati készítménnyé formáljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként 4-[4,4-bisz(4-fluor-fenil)-butil]-N-etil-1-piperazinkarboxamidot vagy annak egy fiziológián elfogadható sóját alkalmazzuk.



( I )