



BREVET DE INVENȚIE

(12)

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: **92-01457**

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(22) Data de depozit: **23.03.92**

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(30) Prioritate: **9100860-7 SE 22.03.91**

(86) Cerere internațională PCT:
Nr. PCT/SE92/00182/23.03.1992

(41) Data publicării cererii:
BOPI nr.

(87) Publicare internațională:
Nr. WO 92/16211/01.10.1992

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
30.05.95 BOPI nr. 5/95

(56) Documente din stadiul tehnicii:
US 4385057; *Produse farmaceutice folosite în
practica medicală*, Ed.Medicală Buc., 1982,
pag.70

(45) Data publicării brevetului:
BOPI nr.

(71) Solicitant: **Kabi Pharmacia AB, Uppsala, SE**

(73) Titular: **Pharmacia AB, Stockholm, SE**

(72) Inventatori: **Byörk Anders, Christeusson Erik, SE**

(54) Metodă de tratament a îmbolnăvirilor rezultate din abuz de substanțe

(57) Rezumat: Invenția se referă la o metodă de tratament a îmbolnăvirilor rezultate din abuz de substanțe, ce constă în administrarea unui derivat de difenilbutil-piperazincarboxamide, cum ar fi amperozid cu formula 4-4,4 *bis*(4 fluorfenil) butil-N-etil-1-piperazincarboxamida sau o sare acceptabilă farmaceutic, a acestuia, într-o doză zilnică de 0,1 ... 40 mg, de preferat 0,1 ... 20 mg

și, în special, 1 ... 20 mg fie prin administrare orală, fie prin administrare parenterală, într-un sistem continuu, la un nivel constant, de două ori pe zi, pe o perioadă determinată de seriozitatea sindromului, dar nu mai mică de 7 zile.

Revendicări: 6

RO 109702 B1



Prezenta invenție se referă la o metodă de tratament a îmbolnăvirilor rezultate din abuz de substanțe și în particular la o metoda pentru prevenirea sau tratarea unui sindrom rezultat din consumul de drog și/sau pentru suprimarea dependenței de drog.

Este extrem de dificil să suprimăm dependența de drog dacă aceasta este una legată de substanțe ca: etanol, anfetamină, barbiturice, benzodiazepine, cocaină, nicotină, epioides, fenciclidină.

Diferitele clase de receptori neuronali și neurotransmitori la creier sunt implicați în mecanisme complexe care stau la baza consumului de alcool. Rezultatele experimentale au venit în favoarea subtipurilor de receptori opioizi, dopaminergici, serotoninergici și benzodiazepinici.

Dacă categoria de receptori este pre sau post sinaptică în natură și dacă sinteza și/sau eliberarea neurotransmitorilor sunt în mod egal implicați, în prezent nu se cunoaște efectul lor în consumul de alcool.

În pofida cercetărilor active, până acum nu există substanțe care pot antagoniza cu pofta de alcool la subiecți dependenți de alcool. Cercetările anterioare au demonstrat că, spre exemplu, blocații absorbanti serotoninici (zimelidina, sertralina) reduc voluntar consumul de alcool la șobolani și la oameni, fără însă a se cunoaște mecanismul de acțiune al acestor compuși.

Din punct de vedere experimental apare evident că efectele asupra rației de alcool poate fi mai mult o expresie a rolului de inhibare pe care serotonina îl joacă în comportamentul consumatorului.

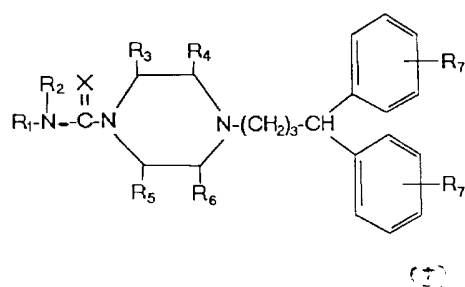
Într-adevăr blocații absorbției de serotonină și agoniștii serotoninici, sunt indicați pentru a reduce un număr de comportamente de consum oral, cu referire la rația alimentară, precum și la o varietate de lichide cu gust bun, cum ar fi alcoolul.

Blocantul absorbției de serotonină, sertralina a fost găsit că reduce rația de alcool la șobolani. Simultan cu efectul asupra consumului de alcool, sertralina a micșorat și rația de alimente și apă și a cauzat scăderea greutatei corporale.

Este evident că acțiunea sertralinei asupra rației de alcool s-a datorat unui efect al blocantului absorbției serotoninice, asupra

comportamentului de consum oral. Mai departe, nu mai este de așteptat o scădere în consumul de alcool. Mai mult, în timpul perioadei următoare tratamentului cu sertralina, rația de alcool a crescut către nivelul dinaintea tratamentului. Aceasta este în concordanță cu necesitatea realizării unui agent mai specific și mai eficient pentru a fi utilizat în tratarea îmbolnăvirilor provocate de abuz de substanțe.

În mod surprinzător, a fost găsit că difenilbutil-piperazincarboxamidele cu formula I:



în care R₁ și R₂ sunt grupări selectate independent, din grupa H, lanțuri alchil, lineare sau ramificată, cu 1...10 atomi de carbon, cicloalchil cu 3...6 atomi de carbon, aralchil cu 7...9 atomi de carbon, fenil nesubstituit sau substituit prin una sau trei grupări selectate de la halogen, în special, F, Cl și Br, alchil scurt cu 1...5 atomi de carbon, alcoxi scurt cu 1...5 atomi de carbon, amine nesubstituite sau substituite printr-unul sau două grupuri alchil cu 1...3 atomi de carbon grupări CH₃ și -CN. R₃, R₄, R₅ și R₆ sunt grupări selectate independent dintre H, alchil scurt având 1...3 atomi de carbon și fenil; R₇ este selectat de la H, halogen, în special F, Cl și Br; alcoxi cu 1...3 atomi de carbon și -CH₃, iar X este O sau S, precum și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, sau extrem de eficiente și specifice în suprimarea dependenței de alcool.

Astfel de substanțe, precum și utilizarea lor în alte domenii ale medicinei sunt cunoscute din literatura de specialitate.

Se cunoaște o compoziție farmaceutică pentru tratamentul bolilor mintale și psihosomatice, cât și pentru tratamentul stresului sau agresivității, ce conține ca substanță activă, difenil butil-piperazin carboxamide cu formula generală I. De asemenea, este cunoscută o metodă de tratare a schizofreniei terapeutic rezistente cu AMPEROZID, cu formula

generală: N - etil-4-[4',4'-bis(p-fluorofenil)butil]-piperazine carboxamida, ce constă în aceea că se administrează o cantitate de 1...50 mg/zi, de preferat 5...20 mg/zi pentru eficacitatea terapeutică.

O metodă utilizată în tratamentul alcoolismului cronic, este cunoscută din practica terapeutică, și constă în administrarea în primele zile a 1 g dintr-o substanță - DISULFIRAM pe nemâncate, iar, în a 4-a zi se efectuează o probă de sensibilizare prin ingestia a 100...200 ml din băutura alcoolică preferată, la 2 h după administrarea substanței active, urmând ca după fiecare 4 zile doza să se reducă cu 1/4 comprimat, făcându-se cel puțin 4 probe de sensibilizare, durata tratamentului cu doze mici efectuându-se timp de 1...2 luni. Metoda presupune utilizarea unei substanțe ce oprește metabolizarea alcoolului etilic în stadiu de aldehydă acetică ce conduce la unele tulburări grave, motiv pentru care tratamentul se va efectua numai în spital, cu cooperarea bolnavului.

Prezenta invenție se referă la o metodă de tratament a îmbolnăvirilor rezultate din abuz de substanțe, ce constă în administrarea unui derivat de difenilbutil-piperazincarboxamide, cum ar fi amperozid cu formula 4-4,4 bis(4-fluorofenil)butil-N-etil-1-piperazincarboxamida sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, într-o doză lichidă de 0,1...40 mg, de preferat 0,1...29 mg și în special 1...20 mg, fie prin administrarea orală, fie prin administrare parenterală într-un sistem continuu la un nivel constant, de două ori pe zi, pe o perioadă determinată de seriozitatea sindromului, dar nu mai mică de 7 zile.

Găsirea acestor compuși a deschis o cale complet nouă de tratare a dependenței de droguri, cu referire, în special, la alcool și nicotină.

Metoda de tratament, conform invenției, prezintă ca avantaj o eficacitate și specificitate marcată atât în prevenirea unui sindrom rezultat din consumul de drog cât și pentru suprimarea dependenței de drog, cu referire nu numai la alcool etilic.

Metoda pentru tratarea îmbolnăvirilor prin abuz de substanțe, prin administrarea pacientului suferind de abuz, a unei cantități eficiente terapeutic de difenilbutil-piperazincarboxamide, conform invenției, utilizează ca

substanțe preferate acelea în care R₁ este metil, etil sau n-izo sau ciclopropil, R₂ este H, R₃, R₄, R₅ și R₆ sunt hidrogen și R₄ și R₅ sunt metil sau R₄ și R₅ sunt hidrogen și R₃ și R₇ sunt metil, R₇ este hidrogen sau halogen, de preferință un substituent pe fiecare inel benzoic fiind F și X este oxigen, precum și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora.

Cele mai preferate substanțe, în prezent, sunt amperozidul sau săruri acceptabile ale acestuia.

În timp ce mecanismul prin care amperozidul afectează comportamentul emoțional rămâne necunoscut, cercetările indică faptul că amperozidul este un antagonist serotoninic și suplimentar acționează ca un bloc de absorbție a serotoninei.

Rezultatele recente indică faptul că amperozidul modifică neurotransmisia glutaminergică care este de mare importanță.

Inhibitorii absorbției de serotonină pot fi utilizați în tratamentul abuzului de substanțe, de exemplu, citalopram și zimelidină care par să suprimă abuzul de alcool.

Totuși, nu există nici o menționare a faptului că blocații absorbției de serotonină reduc numărul de comportamente consumatorii orale. În mod aparent, blocații absorbției serotoninei nu constituie însăși baza acțiunii farmacologice cu specificitate în tratamentul îmbolnăvirilor provocate de abuz de substanță.

Administrarea repetată, la un subiect, de anumite droguri astfel ca opiaceele (morfină, cocaina), benzodiazepine (diazepam) sau substanțe de abuz ca alcool sau nicotină, poate conduce la dependență psihică și/sau psihologică de aceste droguri sau substanțe. Când drogul sau substanța de care se abuzează este respins de subiectul dependent, acesta prezintă anumite simptome, incluzând somnul, o stare de tulburare și o poftă intensă pentru drog sau substanța de abuz. Aceste simptome pot fi descrise ca un sindrom de respingere sau de abinență.

Formulări cuprinzând compuși activi farmacologic ai acestei invenții, care pot fi adecvate pentru utilizarea în tratamentul îmbolnăvirilor prin abuz de substanță, se pot exemplifica:

Capsule conținând (per capsulă)

- ingredient activ 10 mg;

- lactoză 250 mg;

- amidon 120 mg;
- stearat de magneziu 5 mg.

Tablete conținând (per tabletă):

- ingredient activ 10 mg;
- avicol 108 mg;
- silice coloidală 10 mg;
- talc 20 mg;
- stearat de magneziu 2 mg.

Soluție de injectare (per 100 ml):

- ingredient activ 1000 mg;
- metagin 100 mg;
- NaCl 700 mg;
- HCl 0,1 N la $pH = 3,5$ în apă

sterilizată 100 ml.

O cantitate efectivă terapeutică, exprimată în mg pe zi de substanță administrată, de exemplu amperozid, pentru utilizare în tratamentul îmbolnăvirilor cu substanțe de abuz, pot fi de la 0,1 la aproximativ 40 mg, de preferat 0,1 la 20 mg și, în special de la 1 la 20 mg, depinzând de condiții specifice de tratament, de vârstă și greutatea pacientului și răspunsul specific al pacientului la medicație.

Ingredientul activ poate fi administrat unui pacient care are nevoie de astfel de tratament, în concordanță cu căile de administrare obișnuite și sub formele uzuale de administrare. Acestea includ soluții, suspensii, emulsii, tablete, capsule și pulberi preparate cu purtători acceptabili farmaceutici, pentru administrare orală sau soluții sterile pentru administrare parenterală.

Într-o reprezentare a invenției doza zilnică de substanță activă este administrată continuu la un nivel constant substanțial, pe o perioadă de timp dată, de exemplu printr-un sistem continuu de injectare sau prin pompă prin orificii fine.

Este de așteptat ca diferiți aditivi să mărească stabilitatea sau ușurința administrării drogului.

Compoziția farmaceutică poate conține, de asemenea, adaosuri, altele decât compuși farmaceutici activi ai acestei invenții pentru tratament combinat.

Se dă, în continuare, un exemplu de realizare a invenției.

Tabletele de amperozid s-au preparat cu următoarea compoziție:

- clorhidrat de amperozid 5,0 mg;
- lactoză 105,5 mg;

- celuloză microcristalină 13,0 mg;
- amidon-glicolat de sodiu 5,2 mg;
- dioxid de siliciu 0,65 mg;
- stearat de magneziu 0,65 mg.

Miezul compoziției a fost acoperit cu o acoperire convențională de sucroză, pentru a da o tabletă pentru uz oral.

Efectul amperozidului administrat sistemic s-a determinat la șobolani (Sprague-Dawley) induși, pentru consum cronic de alcool etilic printr-o serie de injecții intraperitoneale, cu cianamidă. Au fost raportate, rația de alimente și apă și măsurătorile de pierdere în greutate.

Amperozidul administrat subcutanat într-o doză de 2,5 mg/kg, după un interval de trei zile a schimbat sensibil consumul valitional de alcool. Un efect imediat s-a înregistrat după administrarea amperozidului atât în cantitate absolută exprimată în g/kg, cât și în proporția de alcool în apă. Rația medie în g/kg a fost redusă cu aproximativ 60% față de nivelul dinaintea administrării: 4,4 g/kg la 1,6 g/kg alcool. Proporția de alcool față de fluidul total consumat a fost redus în mod similar față de nivelul dinaintea administrării substanței active, conform tratamentului.

De o importanță specială este faptul că nu s-au produs efecte semnificative de către amperozid, în sensul unei schimbări în greutatea coreporală sau în cantitatea de hrană și apă consumate de șobolani în timpul perioadei de tratament, în comparație cu nivelul dinainte de testare, demonstrând o specificitate farmacologică a acțiunii acestor substanțe active.

În particular este remarcabil faptul că amperozidul administrat într-un regim de dozaj stabil, de echilibru, printr-o mini pompă osmotică, implantată în spațiul intrascapular la o doză de 5 mg/kg/zi, timp de șapte zile, a atenuat semnificativ consumul de alcool de șobolanul tratat cu cianamidă atât în valoare absolută exprimată ca g/kg cât și ca proporție de alcool în apă. Referitor la valoarea absolută a rației de alcool, media de g/kg integrată a scăzut de la 7,00 g/kg la 3,4 g/kg de alcool, în timpul administrării amperozidului. La patru zile după administrarea sistemică a amperozidului, după ce mini pompa a fost golită de amperozid, rația absolută exprimată în g/kg de alcool a șobolanilor a fost suprimată. Mai mult

decât atât, când au fost retestați subiecții preferați la intervale de 30,70,110, 140 zile care au urmat stării administrării amperozidului, declinul a persistat. Simultan cu efectul asupra consumului de alcool, consumul de hrană, precum și nivelul greutatei corporale nu au fost afectate de amperozid. Aceste rezultate cu amperozid constituie prima demonstrație a acțiunii solide și de durată a oricărui drog asupra consumului aberant de alcool și în mod clar demonstrează că, compușii actuali sunt utilizați pentru prevenirea sau reducerea dependenței de drog.

Testele pe animale au indicat că două administrări pe zi dau un efect terapeutic eficient și acesta va fi de așteptat și atunci când substanța se administrează corpului omenesc.

Douăzeci de ani de cercetări au demonstrat că drogurile de care omul abuzează sunt în mod obișnuit administrate în testarea animalelor de laborator. Etanolul, amfetamina, barbituricele, benzodiazepinele, cocaina, opioidele nicotice și fenciclidina și alte asemenea, sunt numai câteva din exemplele de substanță de care omul a abuzat și care s-au administrat animalelor de testare. Importanța acestor modele animale pentru investigarea mecanismelor farmacologice și a mecanismelor comportamentale care stau la baza dependenței de drog au fost demonstrate în mod repetat. De fapt, animalele de testare sunt singurele surse pentru investigarea compușilor care să amelioreze sau să modifice comportarea dependentă de drog. În legătură cu aceasta, există rezultate experimentale evidente care presupun ca un mecanism general al procesului consumator însuși există în pedunculii cerebrali, care stă la baza predilecției pentru abuzul drogurilor menționate

anterior.

Revendicări

1. Metodă de tratament a îmbolnăvirilor rezultate din abuz de substanțe, **caracterizată prin aceea că** pentru prevenirea unui sindrom rezultat din consumul de drog și/sau pentru suprimarea dependenței de drog, constă în administrarea unui derivat de difenil-butil-piperazincarboxilic într-o doză clinică de la 0,1 la 40 mg fie prin administrare orală, fie prin administrare parenterală, pe o perioadă determinată de seriozitatea sindromului, dar nu mai mică de 7 zile.

2. Metodă de tratament, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** drept derivat de difenilbutil-pipera-zin-carboxamide se preferă amperozid-4,4,4 bis (4 fluorofenil) butil-N-etil-1-pipera-zin-carboxamida sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

3. Metodă de tratament, conform revendicărilor 1 și 2, **caracterizată prin aceea că**, de preferință, se administrează o doză zilnică de substanță activă de 0,1...20 mg și, în special, de 1...20 mg.

4. Metodă de tratament, conform revendicărilor 1,2 și 3, **caracterizată prin aceea că**, administrarea derivatului de difenil-butil-piperazincarboxamide se face de două ori pe zi.

5. Metodă de tratament, conform revendicărilor 1,2 și 3, **caracterizată prin aceea că**, administrarea se face prin injecție într-un sistem continuu.

6. Metodă de tratament, conform revendicării 5, **caracterizată prin aceea că** injectarea în sistem continuu are substanțial loc la un nivel constant.

Președintele comisiei de examinare: **farm. Pentelescu Elena**

Examinator: **farm. Popescu Aurelia**

