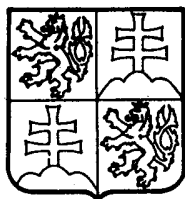


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 11.06.91

(32) 13.06.90

(31) 90/537175

(33) ES

(40) 19.02.92

(21) 01780-91.G

(13) A3

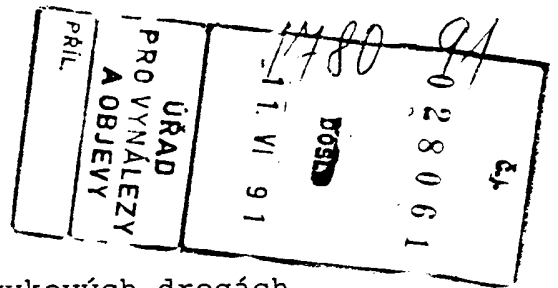
5(51) A 61 K 31/44
//(A 61 K 31/44,
31:505)

(71) Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse, BE

(72) Meert Theo Frans, Rumst, BE

(54) Činidla pro léčení závislosti na návykových drogách

(57) Činidla pro léčení závislosti na návykových drogách a činidla odstraňující symptomy spojené s přerušáním požívání drog a abstinenci příznaky, tvořená 4-/bis(halogenfenyl)methylen/-1-piperidinylovými deriváty obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky vhodnými solenými, kde A představuje skupinu -CH=CH- nebo -S-.



Činidla pro léčení závislosti na návykových drogách

Oblast techniky

Vynález se týká činidel pro léčení závislosti na návykových drogách na bázi 4-/bis(halogenfenyl)methylen/-1-piperidinylových derivátů.

Dosavadní stav techniky

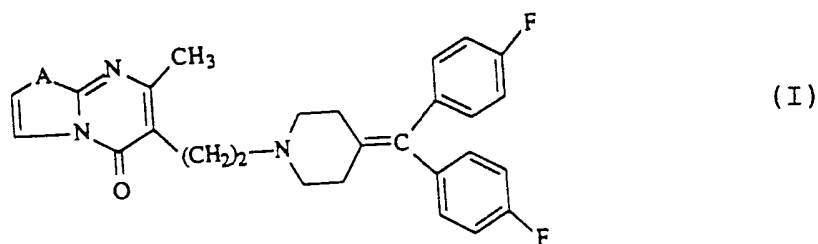
Je všeobecně známo, že opakovaná konzumace návykových drog, jako alkoholu, mírných uklidňovacích činidel, stimulantů, opiátů, halucinogenů nebo nikotinu vede v mnoho případech k různému stupni závislosti. Obvykle je taková závislost charakterizována potřebou nebo přáním pokračovat v požívání drogy a získat ji, často všemi prostředky a dále tendencí ke zvyšování jejích dávek. To obvykle vede k psychologické a zpravidla i fyziologické závislosti na účincích drogy a v konečných důsledcích má škodlivý vliv na osoby, které návyku podléhají i na celou společnost.

Po dosažení určitého stupně závislosti se stává abstinence od návykových drog vážným problémem a je často doprovázena nežádoucími fyzickými a/nebo psychickými symptomy. Bylo by tedy velice žádoucí nalézt látku, která by snižovala nebo odstraňovala takovou závislost a, pokud by to bylo možné, snižovala nebo odstraňovala symptomy spojené s přerušením požívání návykových drog, jak z hlediska samotných narkomanů, tak z hlediska společnosti.

Nyní bylo zjištěno, že určité 4-/bis(halogenfenyl)methylen/-1-piperidinylové deriváty snižují, potlačují nebo překonávají závislost na návykových drogách a po dosažení určitého stupně závislosti, snižují nebo odstraňují symptomy spojené s abstinencí.

Podstata vynálezu

Vynález se týká činidel pro léčení jednotlivců, kteří trpí závislostí na návykových drogách, kterými jsou sloučeniny obecného vzorce I



nebo jejich farmaceuticky vhodné soli, kde

A představuje skupinu vzorce $-CH=CH-$ nebo $-S-$.

Podle jiného aspektu jsou předmětem vynálezu činidla pro léčení jednotlivců závislých na návykových drogách, kteří trpí abstinenčními příznaky, spojenými s těmito drogami. Těmito činidly jsou také sloučeniny obecného vzorce I, definované shora.

Sloučeninou obecného vzorce I, kde A představuje skupinu vzorce $-S-$, je 6-(2-(4-(bis(4-fluorfenyl)-metylen)-1-piperidiny)ethyl)-7-methyl-5H-thiazolo/3,2-a/pyrimidin-5-on, který je obvykle označován názvem ritanserin. Sloučeninou obecného vzorce I, kde A představuje skupinu vzorce $-CH=CH-$, je 3-(2-(4-(bis(4-fluorfenylmetylen)-1-piperidiny)ethyl)-2-methyl-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-4-on, který se obvykle označuje názvem seganserin. Tyto sloučeniny, jejich příprava a farmakologické vlastnosti jsou uvedeny v US 4 485 107.

Pod označením "farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami" se rozumějí soli, které se získají působením vhodných kyselin, jako například anorganických kyselin, například kyseliny chlorovodíkové, kyseliny bromovodíkové apod., kyseliny sírové, kyseliny dusičné, kyseliny fosforečné apod. nebo organických kyselin, jako například kyseliny octové, propanové, hydroxy-

octové, 2-hydroxypropanové, 2-oxopropanové, ethandiové, propan-diové, butandiové, (Z)-2-butendiové, (E)-2-butendiové, 2-hydroxy-butandiové, 2,3-dihydroxybutandiové, 2-hydroxy-1,2,3-propantri-karboxylové, methansulfonové, ethansulfonové, benzensulfonové, 4-methylbenzensulfonové, cyklohexansulfamové, 2-hydroxy-benzo-ové, 4-amino-2-hydroxybenzoové apod. na zásaditou formu účin-ných přísad obecného vzorce I. Pod označením "farmaceuticky vhodné adiční soli" se také rozumějí solváty, které mohou slou-čeniny obecného vzorce I tvořit, a i použití těchto solvátů spadá do rozsahu tohoto vynálezu. Jako příklady solvátů je možno uvést hydráty, alkoholáty apod.

Jako shora uvedené návykové drogy je možno uvést různé látky, jako například alkohol, mírná uklidňující činidla, jako jsou barbituráty, například pentobarbital a benzodiazepiny, například librium nebo valium, stimulanty, například kokain, amfetaminy a nikotin, opiáty, jako například fentanyl, alfenta-nyl a herion a halucinogeny, jako například LSD, buď v čisté formě nebo ve směsích. Také sem spadají výrobky různého typu, které obsahují shora uvedené látky, jako například různé alko-holické nápoje, tabák, opium, hašiš, marihuana apod. Některé ze shora uvedených návykových drog bývají běžně označovány ja-ko narkotika.

Jednotlivec, který kontinuálně užívá návykové drogy, se obvykle stane na nich závislým. V některých případech dochází ke vzniku závislosti pouze po několikerém požití. Osoby, u kte-rých vznikne závislost na návykových drogách, potřebují, vy-žadují nebo touží po těchto drogách, přičemž intenzita tohoto pocitu je závislá na konkrétním jednotlivci, stupni závislosti a druhu drogy. V některých případech je tato potřeba, žádosti-vost nebo touha spojena s opomíjením sociálních zvyků a návyků a zdraví. Dochází například ke ztrátě chuti k jídlu, snížení sebeuvědomění, poruch společenského chování apod. I tyto fak-tory jsou považovány za nežádoucí vedlejší účinky závislosti na drogách, které lze léčit činidly podle tohoto vynálezu.

Osoby, u nichž se tedy vyvine závislost na drogách, a které chtějí přerušit jejich požívání, jsou konfrontováni s řadou nežádoucích symptomů. Jako tyto symptomy, tzv. abstinенční příznaky, je možno obecně uvést pocity nevolnosti, bolení hlavy, třas, pocity úzkosti, halucinace, nausea, zvracení apod. a zejména stálou potřebu návykových drog, které tuto závislost způsobily a touhu po nich.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich adiční soli s kyselými linami se přednostně zpracovávají na obvyklé farmaceutické přípravky, které obsahují účinné množství účinné přísady a vhodný farmaceutický nosič. V závislosti na způsobu podávání mohou mít tyto přípravky různou podobu, například podobu tablet, roztoků pro parenterální podávání, kapslí, roztoků nebo suspenzí pro orální podávání, prášků apod. Tyto přípravky se připravují dokonalým smícháním účinné přísady s jedním nebo více vhodnými nosiči a zpracováním vzniklé směsi na formu vhodnou pro podávání.

Předložený vynález se tedy také týká shora uvedených přípravků, které obsahují farmaceuticky vhodný nosič a účinné množství shora definované sloučeniny obecného vzorce I, jakožto účinnou přísadu, které slouží pro snižování, potlačování nebo překonávání závislosti na návykových drogách nebo pro léčení osob závislých na návykových drogách, které trpí symptomy spojenými s přerušením požívání těchto drog nebo abstinенčními příznaky.

Podávaná dávka se může měnit v závislosti na pacientovi a kolísá s tělesnou hmotností, stupněm závislosti a zejména druhem drogy způsobující návyk.

Vhodná denní dávka obvykle leží v rozmezí od asi 0,1 do asi 50 mg/kg tělesné hmotnosti, zejména od 0,5 do 10 mg/kg tělesné hmotnosti a nejčastěji od 0,5 do 5,0 mg/kg tělesné hmotnosti.

Dalším aspektem tohoto vynálezu je použití sloučenin obecného vzorce I, definovaných výše, pro výrobu léčiv snižujících, potlačujících nebo překonávajících závislost na návykových drogách nebo pro léčení jednotlivců, u nichž vznikla závislost na návykových drogách, kteří trpí symptomy spojenými s přerušáním požívání drog nebo abstinenčními příznaky.

Účinnost sloučenin obecného vzorce I, definovaných výše při překonávání závislosti na návykových drogách, je možno ilustrovat následujícími zkušebními postupy.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

Krasy, které byly přinuceny pít 3% alkohol po dobu jednoho týdne a potom jim byl po dobu jednoho týdne alkohol odepřen, dávají vysokou přednost alkoholu, jestliže si mohou vybrat mezi 3% alkoholem a vodou.

Podávání sloučeniny, ritanserinu, jak v průběhu období, v němž se krysám alkohol odpírá, tak v průběhu období, kdy mohou volit mezi alkoholem a vodou, má za následek snížení přednostní volby alkoholu. Toto snížení je závislé na dávkování ritanserinu. Při dávce $\geq 0,63$ mg/kg tělesné hmotnosti, podávané subkutánně jednou denně, dojde ke snížení celkové konzumace alkoholu, jakož i relativního upřednostňování alkoholu. Při dávce ritanserinu 10 mg/kg tělesné hmotnosti, což byla nejvyšší zkoušená dávka, byla konzumace alkoholu snížena o 58 % a žádné ze zkoušených zvířat již nedávalo alkoholu výraznou přednost. Současně se snížením konzumace alkoholu, docházelo ke zvýšenému příjmu vody, přičemž celkový příjem tekutin zůstal zachován. Účinnost ritanserinu byla pozorována od prvního dne a léčivo zůstalo aktivním po celou dobu 5 dnů zkoušky.

Tyto výsledky ukazují, že ritanserin může snižovat konzumaci alkoholu a přednostní volbu alkoholu, jakožto nápoje,

aniž by měnily celkový příjem tekutin a vytvářely averzi na alkohol.

P ř í k l a d 2

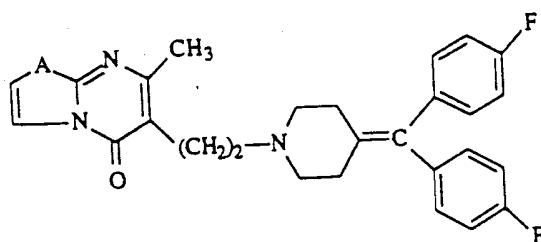
Krasy, které byly přinuceny pít roztok kokainu o koncentraci 0,1 mg/ml po dobu jednoho týdne a potom jim byl po dobu jednoho týdne kokain odepřen, dávají vysokou přednost kokainu, jestliže si mohou v průběhu třetího týdne vybrat mezi roztokem kokainu o koncentraci 0,1 mg/ml a vodou. Podávání sloučeniny, ritanserinu jednou denně, jak v průběhu období, v němž se kokain krysám odpírá, tak v průběhu období, kdy mohou volit mezi kokainem a vodou, má za následek snížení preference pro kokain a snížení celkového množství zkonsumovaného kokainu. Při dávce ritanserinu 10 mg/kg byla konzumace kokainu snížena o asi 30 %. Současně se snížením konzumace kokainu stoupala konzumace vody, přičemž celkový příjem tekutin zůstal konstantní. Ke snížení preference pro kokain docházelo až do dávek ritanserinu 2,5 mg/kg tělesné hmotnosti. Při zkoušených dávkách však nebyla pozorována úplná averze na kokain, poněvadž zkušební zvířata pokračovala v konzumaci určitého množství kokainu. Účinnost ritanserinu byla pozorována od prvního dne, kdy zvířata mohla volit požívanou tekutinu a léčivo zůstalo aktivní po celé období volby.

P ř í k l a d 3

Po úvodním období, expozice krys samotnému fentanylu, se u krys vyvinula preference pro fentanyl při volbě mezi fentanylem a vodou. Ritanserin byl podáván subkutánně jednou denně. Při dávce 2,5 mg/kg ritanserinu, což byla nejvyšší zkoušená dávka, poklesl příjem fentanylu o 50 % a preference pro fentanyl se snížila o 33 %. Snížení preference pro fentanyl bylo pozorováno až do dávky 0,04mg/kg a docházelo k němu od prvního dne léčení. Snížení příjmu fentanylu bylo kompenzováno zvýšeným příjmem vody. V žádném případě nedošlo k systematické interferenci ritanserinu s fyziologickými procesy konzumace a ritanserin také nikdy nezpůsobil averzi na fentanyl. Ritanserin také neovlivňoval diskriminační stimulační vlastnosti fentanylu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití sloučenin obecného vzorce I



(I)

nebo jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami, kde A představuje skupinu vzorce -CH=CH- nebo -S-, pro výrobu léčiv snižujících, potlačujících nebo překonávajících závislost na návykových drogách.

2. Použití sloučenin obecného vzorce I, definovaných v nároku 1 pro výrobu léčiv vhodných pro léčení osob závislých na návykových drogách, které trpí symptomy spojenými s přerušáním požívání drog nebo abstinenčními příznaky.

3. Použití sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1 nebo 2, kde A představuje skupinu -S-.

4. Použití podle nároku 3, kde návykovou drogou je alkohol, kokain nebo fentanyl.

5. Farmaceutický prostředek pro snižování, potlačování nebo překonávání závislosti na návykových drogách nebo pro léčení osob závislých na návykových drogách, které trpí symptomy spojenými s přerušáním požívání drog nebo abstinenčními příznaky, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje přijatelný nosič a jako účinnou složku sloučeninu obecného vzorce I, definovanou v kterémkoliv z nároků 1 až 3.

