

A2

## KIVONAT

**Eljárás kóros vágy csökkentésére emlősökben**

A találmány étel vagy egy additív anyag iránti kóros vágy emlősben való csökkentésére alkalmas eljárásra vonatkozik. Az eljárás abból áll, hogy egy  $D_1/D_5$  antagonistá vagy egy  $D_1/D_5$  parciális agonista hatásos mennyiségét adják be egy emlősnek, vagy egyedül vagy más, meghatározott CNS vegyületekkel kombinációban.

*Jellek, D. ...*

2007.09.13.

P0100115

S.B.G. & T.  
Nemzetközi  
Szabadalmi Iroda  
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.  
Telefon: 34-24-950. Fax: 34-24-323

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

2006/BE

### **Eljárás kóros vágy csökkentésére emlősökben**

A találmány emlősökben előforduló kóros vágy (craving) csökkentésére vonatkozik. Pontosabban, a találmány egy emlősben mindennemű dopamin által közvetített kóros vágy — beleértve az étel vagy az addiktív anyagok iránti kóros vágyakozást — csökkentésére vonatkozik.

Jelentős kutatások folytak a kóros elhízással, nikotin-rab-sággal és bizonyos anyagok használatával való visszaéléssel kapcsolatban. A társadalomnak igen nagy kára származik azokból az egészségügyi költségekből, amelyek a kóros elhízással, dohány fogyasztással és a kábítószerrel és alkohollal való visszaéléssel kapcsolatosak. Jóllehet számos egyén vállalkozik arra, hogy fogyasztja magát, abbahagyja a dohányzást, és/vagy felhagy a kábítószerekkel vagy az alkohollal való visszaéléssel, azonban gyakran visszaesnek előző viselkedésformájukba kezelési programjaik folyamán vagy pedig röviddel kezelési programjaik után. Ezt a visszaesést gyakran a környezetből származó finom jelek okozhatják, amelyek megindítják az egyénben a kóros vágyat az iránt az étel és/vagy anyag iránt, amellyel előzőleg visszaéltek. Ezért tehát kívánatos lehet, hogy egy olyan anyag álljon rendelkezésre, amely elnyomja a kóros vágyat egy erre hajlamos emlősben az étel és/vagy a visszaélésre alkalmas anyagok iránt.

A  $D_1$  antagonisták alkalmazása ismert a kábítószer visszaélés kezelésében. A 4,973,586 és 5,302,716 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások a  $D_1$  antagonistáknak a kábítószerfüggőség kezelésében való alkalmazásával foglalkozik.

Egy 0,02 - 10 mg/kg közötti adagolási tartományt javasoltak, előnyben részesítve a napi 2,0 mg/kg adagot, elosztva 1-3 alkalmazáshoz.

Spealman és munkatársai [Neurochem.Int., 20. kötet, kiegészítés, 99147S-152S (1992)] beszámoltak arról, hogy a kokainnál igen nagy a visszaesés valószínűsége, és gyakran használják standardként más kábítószeres visszaesésre gyakorolt hatásának a kiértékeléséhez. Amikor SCH 39166-ot adtak majmoknak, rendszerint háromszorosára vagy ennél nagyobbra kellett növelni a kokain adagot, hogy helyreálljanak a jellemző önadagolási viselkedésformák.

Barrett-Larimore és Spealman a Society for Neuroscience Abstracts [22, 92-95 (1996)] című folyóiratban közölték, hogy számos vegyület, beleértve az SCH 39166 D<sub>1</sub> antagonistát, egy D<sub>2</sub> antagonistát és egy D<sub>3</sub>/D<sub>4</sub> antagonistát, képes volt enyhíteni a kokaint kereső magatartást egy kokain visszaesési modellben.

Clifton 1995-ben és 1999-ben írt közleményeiben rámutatott, hogy az SCH 39166 és SCH 23390 D<sub>1</sub> antagonisták nincsenek hatással a teljes élelem felvételre, az élelem mennyiségére vagy a táplálkozás sebességére egészen 3 mg/kg-ig.

Caine és Koob a The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics [270, 209-218 (1994)] című folyóiratban az SCH 39166 és SCH 23390 D<sub>1</sub> antagonistákkal végzett vizsgálataikat ismertetik a kokainra és ételre irányuló ön-készítéssel kapcsolatban. Úgy találták, hogy a D<sub>1</sub> antagonisták hatással vannak a kokain önadagolásra.

Chausmer és Ettenberg a Pharmacology Biochemistry and

Behavior [57. kötet, 4. szám, 681-685 old. (1997)] című folyóiratban leírták, hogy  $D_1$  és  $D_2$  antagonistákkal vizsgálatokat végeztek az élelem-jutalom visszaállítási tulajdonságaira adott válaszban. Azt találták, hogy a  $D_2$  antagonista raclopride elégséges volt az élelem visszaesésre gyakorolt késztetésének válasz-visszaállítási hatásainak blokkolására, de az SCH 39166  $D_1$  antagonista nem.

Nathan, Breskin és Batki a CNS Drugs (1998. július; 10. 43-59 old.) folyóiratban összefoglalták a kokainrabság különböző gyógyszerekkel való kezelésében elért eredményeket.

A Lancet című folyóirat [347. kötet, 504-508 oldal (1996, február 14) közli, hogy a haloperidol-t abból a szempontból tesztelték, hogy csökkenti-e a vágyat egy visszaélésre alkalmas anyag iránt. Erről a vegyületről azonban közölték, hogy jelentős mellékhatásai voltak, például rossz közérzet (dysphoria), nyugtalanság, merevség, ezek pedig csökkentik az egyénnél a gyógyszer szedése iránti vágyat.

Nehéz volt olyan anyagokat kifejleszteni, amelyek gátolják a kóros vágyat emlősökben, mivel nincsenek megbízható állat modellek, amelyek jó egyezést mutatnak a humán viselkedéssel.

Azok az anyagok, amelyeket kóros vágy csökkentésére alkalmazunk, nem okozhatnak lényeges fiziológiai hatásokat, például nem stimulálhatják a kedélyállapotot, vagy nem növelhetik a vérnyomást vagy a szívfrekvenciát. Ez azt eredményezheti, hogy az egyik visszaélésre alkalmas anyagot egy másikkal helyettesítene. Azok a vegyületek, amelyek elfojtják a visszaélésre alkalmas anyag iránti vágyat, ennek az anyagnak a fiziológiai szimp-

tómait sem súlyosbíthatják abban az esetben, amikor az egyén visszaesik, és magához veszi a visszaélésre alkalmas anyagot. A kóros vágy csökkentésére alkalmazott anyagok jelentős mellékhatásokat sem okozhatnak, például nem okozhatnak rosszullétet, nyugtalanságot vagy merevséget.

Kívánatos tehát egy olyan anyagot és kezelési eljárást biztosítani, amely a visszaélésre alkalmas anyag iránti kóros vágyat csökkenti, és amely nem növeli a visszaélésre alkalmas anyag által okozott szimpatikus választ-arányt, továbbá amelynek kedvezőek a farmakodinamikai hatásai.

Ugyancsak kívánatos, hogy olyan vegyületet és kezelési eljárást ismertessünk, amely a visszaélésre alkalmas anyag eufóriás és diszfóriás hatásait blokkolja.

A találmány  $D_1/D_5$  antagonistákra,  $D_1/D_5$  parciális agonistákra vagy ezek keverékeinek — egyedül vagy más CNS (central nervous system) vegyületekkel kombinálva — a felhasználására vonatkozik olyan gyógyszer előállításához, amely egy emlősben a kóros vágy, pontosabban étel vagy egy addiktív anyag — mint a dohány, alkohol vagy kábítószer (abused drugs) — iránti kóros vágyakozás csökkentésére szolgál. Egy előnyös kiviteli alakban a  $D_1/D_5$  antagonistát vagy  $D_1/D_5$  parciális agonistát naponta körülbelül 0,01 - 500 mg/kg tartományban, előnyösen napi körülbelül 1 - 150 mg/kg tartományban alkalmazzuk egy beteges vágyakozásra hajlamos emlősnél. Előnyös  $D_1/D_5$  antagonisták a következők: SCH 23390, SCH 39166, BTS-73-947, NNC-22-0010, JHS-271, JHS-198, JHS-136 és A69024, és ezek közül különösen előnyös az SCH 39166. Előnyös  $D_1/D_5$  parciális agonista az SKF 38393.

A  $D_1/D_5$  antagonisták vagy  $D_1/D_5$  parciális agonisták a következő CNS osztályokból kiválasztott vegyületekkel kombinálva alkalmazhatók:

- A. elhízás elleni szerek;
- B. szerotonin receptor agonisták és antagonisták;
- C. antipszichotikumok/anxiolitikumok;
- D. antidepresszánsok;
- E. dopaminerg agonisták;
- F. antiepileptikumok/kedélyállapot stimulánsok;
- G. kokain-szerű agonisták;
- H. kokain katalitikus antitestek; és
- I. alkohol és opiát antagonisták gyógyszerek.

**Az ábrák rövid leírása:**

Az **1. ábra** egy  $D_1/D_5$  antagonisták vagy  $D_2$  antagonisták hatását ábrázolja a mozgás szabályozására az adagolás függvényében.

A **2. ábra** egy  $D_1/D_5$  antagonisták vagy  $D_2$  antagonisták hatását ábrázolja a mozgás szabályozására az adagolás függvényében, kokain alkalmazása után.

A **3. és a 4. ábra** a szisztolés és diasztolés vérnyomást mutatja embereken kokain alkalmazása előtt és után az idő függvényében, egy előnyös  $D_1/D_5$  antagonisták különböző adagjaival és egy placeboval.

Az **5. és a 6. ábra** a szívfrekvenciát és a testhőmérsékletet mutatja kokain alkalmazása előtt és után, egy előnyös  $D_1/D_5$  antagonisták különböző adagjaival és egy placeboval.

A **7. és a 8. ábra** a szubjektív eufóriát, illetve szorongást

mutatja a kokain alkalmazása előtt és után egy előnyös  $D_1/D_5$  antagonistá különböző adagjaival és egy placeboval.

A **9. ábra** a kokain szedés iránti szubjektív vágyat mutatja az idő függvényében egy előnyös  $D_1/D_5$  antagonistá vagy egy placebo alkalmazása után.

A **10. és a 11. ábra** a jó gyógyszerhatások, illetve rossz gyógyszerhatások szubjektív értékelését mutatja egyéneknél, az idő és adagolás függvényében, kokain alkalmazása előtt és után.

A **12. és a 13. ábra** pozitív és negatív kedélyállapot választat ábrázol az idő függvényében amfetamin adása után és egy előnyös  $D_1/D_5$  antagonistának vagy egy placeboval az adása után.

A **14. és a 15. ábra** a kiválasztott vegyületek kémiai szerkezetét mutatja be.

Addiktív anyag bármilyen olyan anyag lehet, amely egy fogékony emlősben dopamin felszabadulást indít meg. Addiktív anyag például — de nem kizárólag — a nikotin, alkohol, a pszichomotor stimulánsok, mint az amfetaminok, opiátok, benzodiazepinek és barbiturátok.

A kóros vágy egy erős és hosszantartó vágy vagy sóvárgás étel vagy addiktív anyag iránt, gyakran környezeti indítékokra adott válaszban. Egy addiktív anyagnak egy alap dózisa (priming dose) is kiválthatja a visszaesést olyan emlősöknél, amelyeknél az addiktív anyagot kereső (addictiv-seeking) viselkedés előzőleg kioltódott. Azt találták, hogy a dopamin  $D_1$  hely blokádjá blokkolja a kóros vágyat, amely önmegtartóztatással társul, és amelyet akár egy kis dózisú addiktív anyag és/vagy az ezzel összefüggő indítékok kiváltanak. Egy emlős előkezelése egy  $D_1/D_5$

antagonista vagy  $D_1/D_5$  parciális agonista alacsony dózisaival elnyomja vagy blokkolja az étel vagy a visszaélésre alkalmas anyag utáni kóros vágyat.

Jóllehet az alább ismertetett példák a  $D_1/D_5$  antagonistákra vonatkoznak, előrebozsátjuk, hogy a tiszta  $D_1$  antagonisták, tiszta  $D_5$  antagonisták, tiszta  $D_1$  parciális agonisták és tiszta  $D_5$  parciális agonisták, valamint a  $D_1/D_5$  parciális agonisták is hatékonyak bizonyulnak a kóros vágy csökkentésében. Ebben a leírásban a „ $D_1/D_5$  antagonistá” kifejezés alatt olyan vegyületeket értünk, amelyek csak a  $D_1$  receptorhoz kötődnek (tiszta  $D_1$  antagonisták), csak a  $D_5$  receptorhoz kötődnek (tiszta  $D_5$  antagonisták), valamint olyan vegyületeket, amelyek mindkét receptorhoz kötődnek. Ehhez hasonlóan a „ $D_1/D_5$  parciális agonisták” kifejezés olyan vegyületekre vonatkozik, amelyek csak a  $D_1$  receptorhoz kötődnek (tiszta  $D_1$  parciális agonisták), csak a  $D_5$  receptorhoz kötődnek (tiszta  $D_5$  parciális agonisták), valamint olyan vegyületekre, amelyek mindkét receptorhoz kötődnek és mímelik a dopamint bizonyos körülmények között. Az „ezek keverékei” kifejezés két vagy több  $D_1/D_5$  antagonistának és két vagy több  $D_1/D_5$  parciális agonistának egy vagy több  $D_1/D_5$  parciális agonistával való keverékeire vonatkozik. Előnyös  $D_1/D_5$  antagonisták közé soroljuk a következőket:

SCH 39166, amelynek kémiai neve (-)-transz-6,7,7a,8,9,13b-hexahidro-2-hidroxi-3-klór-N-metil-5H-benzo[d]naft[2,1-b]azepin;

SCH 23390, amelynek kémiai neve (d)-1-fenil-8-hidroxi-7-klór-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-maleát;

BTS-73-947, kémiai neve 7-hidroxi-1-[1-(2-klór-fenil)-cik-

lopropil] -1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-6-metoxi-(S)-izokindin;

NNC-22-0010, kémiai neve (+)-5-(5-bróm-2,3-dihidro-7-benzofuranil)-3-metil-8-klór-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ol;

JHS-271, kémiai neve 3-[6-(dimetil-amino)-hexil]-5-fenil-8-klór-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ol;

JHS-198, kémiai neve 3-[6-(dimetil-amino)-hexil]-5-fenil-8-klór-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ol — boránkarbonitril (1:1);

JHS-136, kémiai neve 3-[4-(dimetil-amino)-butil]-5-fenil-8-klór-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ol; és

A-69024, kémiai neve 1-[(2-bróm-4,5-dimetoxi-fenil)-metil]-2-metil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-7-izokinolinol.

Előnyös  $D_1/D_5$  parciális agonista az SKF 38393, amelynek a kémiai neve 2,3,4,5-tetrahidro-1-fenil-1H-3-benzazepin-7,8-diol.

E vegyületek szerkezetét a 14. és a 15. ábra mutatja be.

A vegyületeket előnyösen napi körülbelül 0,01 - 500 mg/kg adagban, előnyösebben napi körülbelül 1 - 150 mg/kg adagban alkalmazzuk. A reprezentatív vegyületek hatásfoka a kóros vágy elnyomásában a következő vizsgálatokból tűnik ki.

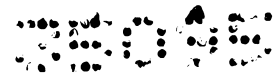
### 1. példa:

Az 1. példa bemutatja, hogy egy  $D_1/D_5$  antagonistá egy addiktív anyag, a kokain utáni kóros vágyakozás csökkentésében hatásosnak bizonyult, ugyanakkor a  $D_2/D_3$  antagonistá sokkal kevésbé volt hatásos. A kokain által keltett lokomotor aktivitás növekedést a  $D_1/D_5$  antagonisták blokkolták, de a  $D_2/D_3$  antagonis-

ták nem, hacsak viszonylag magas dózisokat nem használtunk. Ebben a példában egy kiválasztott  $D_1/D_5$  antagonistának, az SCH 39166-nak és egy kiválasztott  $D_2/D_3$  antagonistának, a raclopride-nak a hatását tanulmányoztuk kokain-indukált lokomotor stimulációra, hím CF-1 egerekben. Az egereknek orális adagként SCH 39166-ot, racloprideot vagy vivőanyagot adtunk, 20 perccel később pedig egy adag kokaint vagy vivőanyagot vittünk be szubkután (sc). A lokomotor aktivitást 10 perccel később, 8 perces perióduson keresztül mértük és ezt az 1. ábrán mutatjuk be. Az SCH 39166 vagy a raclopride, ha egyedül alkalmazzuk, dózis függő csökkenést eredményez a lokomotor aktivitásban, mint a 2. ábrán látható. Azonban, míg az SCH 39166 blokkolta a kokain-indukált lokomotor aktivitás növekedést a kokain minden vizsgált dóziséknél, addig a raclopride a kokain indukált lokomotor aktivitás növekedésre csak viszonylag magas dózisoknál volt hatásos.

## 2. példa:

Ezzel a példával bemutatjuk, hogy az előnyös  $D_1/D_5$  antagonistá hatásosnak bizonyult, és nem váltott ki jelentős mellékhatásokat, ha kokain injekciók után adtuk be egyéneknek. Az ehhez a teszthez kiválasztott egyének olyan emberek voltak, akik előzőleg bizonyítottan kokain élvezők voltak, és önként vállalkoztak erre a programra. Egy kettős-vak vizsgálatban az egyének 2 órával egy 30 mg/kg adag kokain injekciót megelőzően placebo, 10 mg SCH 39166-ot, 25 mg SCH 39166-ot vagy 100 mg SCH 39166-ot kaptak. Az egyének szisztolés és diasztolés vérnyomását a kokain injekció előtt 2 órával kezdtük mérni, és mértük a kokain alkal-



mazás után még körülbelül 4 órán át. A 3., illetve a 4. ábráról látható, hogy a kokain által okozott szisztolés és diasztolés vérnyomás növekedéseket az ACH 39166 D<sub>1</sub>/D<sub>5</sub> antagonistá nem befolyásolta károsan. Az 5. ábra azt mutatja, hogy a szívfrekvenciát — percenkénti szívverésekben kifejezve — a kokain alkalmazása után az SCH 39166 nem növelte, míg a 6. ábra azt mutatja, hogy a kokain alkalmazásának betudható testhőmérséklet növekedés nem rosszabbodott.

Ugyanebben a vizsgálatban a kokainszedés iránti vágyakozást az idő függvényében mértük placebo vagy különböző SCH 39166 dózisok alkalmazása után. A kokain szedés utáni vágyat a Visual Analog Scale teszt segítségével mértük. A teszt-eljárás leírása megtalálható a British Journal of Medical Psychology című folyóiratban [47, 211-218 (1974)]. Ebben a tesztben felkérjük az egyéneket, hogy szubjektív módon értékeljék a kokain szedéssel kapcsolatos érzéseiket egy 0 - 100 beosztású skálán, amelyben a 0 azt jelenti, hogy egyáltalán nem vágyakozik, és a 100 a legerősebb érzelmet jelenti. Mint a 7. ábrán látható, a kokain alkalmazása utáni eufóriás „high”, alacsonyabb volt azokban a betegekben, akik SCH 39166-tal, főképpen ennek 100 mg-os dóziséval, előkezelést kaptak. A 8. ábra azt mutatja, hogy a diszfóriás hatások, például a szorongás, a kokain alkalmazása után gyengébb volt azokban a betegekben, akik SCH 39166 kezelést kaptak. A 9. ábrán látható, hogy a kokain szedés vágya szignifikánsan gyengébb volt azoknál az egyéneknél, akiknél SCH 39166-ot alkalmaztunk, összehasonlítva a placeboval. A kokain utáni vágy legerősebb csökkenése azoknál az egyéneknél mutatkozott, akik 100

mg SCH 39166-ot kaptak.

Ehhez hasonlóan, amikor egy második crossover vizsgálatban egészséges önkénteseknek 15 mg d-amfetamint adtunk 100 mg SCH 39166 vagy placebo előkezelés után, az amfetamin eufóriás (12. ábra) és diszfóriás (13. ábra) hatásának gyengülése volt szintén megfigyelhető SCH 39166-tal, a placeboval összehasonlításban.

Jóllehet a találmány szerinti vegyületek hatásosak a visszaélésre alkalmas anyagok és az étel iránti kóros vágy csökkentésében, nem valószínű, hogy az egyének szednék a kóros vágyat csökkentő gyógyszereket, ha nem lennének ezeknek elviselhető mellékhatásai. A 10. ábra bemutatja, hogy a „jó gyógyszerhatások” („good drug effects”), azaz az egyének kedvező érzései e vegyület iránt nem voltak szignifikánsan rosszabbak, mint a placebo iránt, még a 100 mg-os adag esetén sem, alkalmazása után másfél órával, a Visual Analog Scale teszt szerint mérve. A 11. ábra azt mutatja, hogy az SCH 39166 minden adagjánál a „rossz gyógyszerhatások” („bad drug effects”) ugyanazon időpontban a Visual Analog Scale teszt szerint megítélve, nem különböztek szignifikánsan a placeboétól. Ennek a vegyületnek a használatát tehát nem fogja károsan befolyásolni azon egyének negatív véleménye, akiknek beadjuk a gyógyszert és nem fog okozni stimulációt sem az alkalmazás után.

Az étel utáni kóros vágy és az étel korlátozása utáni visszaesés tanulmányozása rágcsáló és főemlős modellekben kimutatta, hogy az SCH 39166  $D_1/D_5$  antagonistá képes blokkolni a visszaesést, amely az étel hatásaival és az étellel összefüggő környezeti indítékokkal van kapcsolatban. Jóllehet nem szeretnénk

egyetlen elmélethez sem kötődni, a  $D_1/D_5$  antagonisták és/vagy  $D_1/D_5$  parciális agonisták megakadályozhatják az étrendi visszaesést az elhízás kezelése folyamán azáltal, hogy blokkolják a dopamin jutalmazó (rewarding) hatásait a kóros vágygal kapcsolatban lévő  $D_1/D_5$  helyeken.

A 3 - 5. példa másképpen szemlélteti egy  $D_1/D_5$  antagonista hatását emlősben az étel utáni kóros vágy csökkentésében.

### 3. példa:

Ebben a példában kifejezett hím patkányokat (törzs: CD) arra treníroztunk, hogy az élelemért nyomjanak meg — 30-ra rögzített ütemben — egy rudat. Egy patkánynak 30-szor kell megnyomnia egy rudat, hogy egy 45 mg-os élelem-pirulát kapjon. Mindegyik tréning-alkalom 30 percig tartott. Az össz válasz számát (összes rúd-nyomás/30 perc), illetve azt a sebességet, amellyel a patkányok nyomták a rudat, mértük, majd azoknál az állatoknál analizáltuk, amelyeknek először konyhasó oldatot adtunk (kontroll állatok), majd amelyeknek SCH 23390 vagy SCH 39166  $D_1/D_5$  antagonista dózisokat adtunk. Minden csoport 4 állatból állt, és ezek közül mindegyik kapott egy adag gyógyszert szubkután 1 ml/kg térfogatban a tréning megkezdése előtt. Az SCH 23390 dózissai: 0,003, 0,005, 0,01 és 0,3 mg/kg (mpk), az SCH 39166 dózissai: 0,001, 0,003, 0,01, 0,03, 0,1 és 0,3 mpk. Mind az SCH 23390, mind az SCH 39166 0,01 mpk dózisa szignifikánsan csökkentette a rúd-nyomás számát a konyhasóval kezelt kontroll állatokhoz viszonyítva. Mind a két gyógyszer dózis-függő csökkenést eredményezett a válasz-számban, egészen addig, amíg a válaszokat



a legmagasabb dózis meg nem szüntette.

#### 4. példa:

Genetikailag kórosan elhízott törzsből — ob/ob egerek — származó huszonnégy 16 hetes hím egeret tartottunk egyenként Nalgene metabolizmus ketrecekben, a vizsgálat egész ideje alatt, fordított megvilágítási ciklusú szobában. Az egerek szabadon hozzájutottak élelemhez és vízhez. Az egereket 4-5 egérből álló 5 csoportra osztottuk, a beosztás alapszintű ételfelvételen és testtömegén alapult. Az egerek intraperitoneálisan (ip) vivőanyagot, 0,003, 0,03, 0,3 vagy 3,0 mg/kg SCH 39166-ot kaptak a sötét ciklus kezdetén, és ismert mennyiségű standard rágcsáló eledellel voltak ellátva. Öt óra múlva megmértük az élelem fogyasztást, és az állatok egy további vivőanyag, vagy gyógyszer injekciót kaptak. Az élelem fogyasztást újból megmértük a kezdeti injekció után 24 órával. Az injekciózást és a méréseket 72 órán át folytattuk. A 72 órás kumulatív élelem felvétel 17 %-kal csökkent 3,0 mg per kg dózisinál ( $p < 0,02$ ).

#### 5. példa:

Ebben a kísérletben az „Y” neuropeptid (NPY) agykamrába (intracerebralis ventricula = i.c.v.) való bevitele után mértük az alapszintű élelem felvételt (grammban) 2, 4 vagy 24 órás időközönként. Az NPY élelem fogyasztására stimulálja az állatokat. Az NPY-ből 3  $\mu$ g/5  $\mu$ l mennyiséget adtunk be kifejezett hím Sprague-Dawley (SD) patkányoknak. A vizsgálat napján három patkány csoport (csoportonként öt patkány) SCH 39166 előkezelést kapott a

következő adagolási séma szerint:

Az SCH 39166 egy adagját intraperitoneális (ip) injekcióban adtuk be. Harminc perccel később 3 mg NPY-t alkalmaztunk i.c.v. injekcióban. A kontroll állatok metil-cellulóz vivőanyagot kaptak ip. injekcióként. Harminc perc múlva az állatok NPY-t (3 mg) kaptak. Egy második csoport 1 mg/kg SCH 39166-ot kapott ip. és harminc perccel később 3 mg NPY-t. A harmadik csoportban az állatok 3 mg/kg SCH 39166-ot kaptak, és harminc perccel később 3 mg NPY-t. Az élelem fogyasztást 2 órával, 4 órával és 24 órával az NPY alkalmazása után mértük. Azoknál az állatoknál, amelyek 3 mg/kg SCH 39166 előkezelést kaptak, szignifikáns csökkenés mutatkozott az élelem fogyasztásban 2 órával az NPY alkalmazása után.

#### 6. példa:

Egy több-centrumú kettős vak vizsgálatban időközi analízist végeztünk körülbelül 160 kokain-függőségben szenvedő betegen, akik 8 hetes vizsgálati időszak alatt napi 10, 25 vagy 100 mg SCH 39166 vagy placebo adagot kaptak. Jóllehet a vizsgálat nem mutatta, hogy az SCH 39166 hatékony lenne a kokain használat csökkentésében, de hatásos volt a testtömeg csökkentésében, az alkohol fogyasztás és a dohányzás csökkentésében.

Az 1. táblázatban a placebot vagy az SCH 39166 említett dózisait 28-25 napon át kapó betegek számát mutatja. A Body Mass Index-et (BMI) és a beteg testtömegét megmértük a vizsgálat kezdetekor és befejezésekor. A BMI-t a testtömeg/magasság<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>) határozza meg. A 20,0 - 24,9 BMI értéket adó betegeket úgy te-

kintjük, hogy a testtömegük normális, míg a 25,0-ön felüli BMI értéket mutató betegeket túlsúlyosnak tekintjük.

Az 1A. táblázatban azon betegek százalékos arányát tüntettük fel — minden kategóriában — akiknél a fogyás legalább 2,27 kg-ot (5 font) tett ki. Az 1B. táblázat a kezdeti 22 vagy ennél kisebb BMI-s azon betegek százalékát és a legalább 26 BMI-s azon betegek százalékát tartalmazza, akik legalább 1 egység BMI-t vesztek. Ezekből a táblázatokból látható, hogy az SCH 39166, leginkább 100 mg/nap adagnál, különösen hatásos volt az elhízott populáció — ahol a BMI 26 vagy nagyobb — testtömegének csökkentésében.

### 1A. táblázat

#### Ecopipam hatása a testtömegre

(Kokain-függő betegek, akik  $\geq 28$  napig tartó kezelésben vettek részt)

Kezelés	n =	Alap BMI	Testtömeg- változás kg (font)	Betegek $\geq$ 2,27 kg (5 font) tömegvesztéssel (%)
Placebo	34	25,5	+ 1,04 (2,3)	15 %
10 mg	30	25,2	- 0,63 (1,4)	27 %
25 mg	32	25,5	- 0,41 (0,9)	22 %
100 mg	29	26,3	- 1,49 (3,3)	45 %

1B. táblázat

Kezelés	n =	Betegek 1 BMI egység testtömeg- vesztéssel	
		Kezdeti BMI $\leq$ 22	kezdeti BMI $\geq$ 26
Placebo	34	3/8 (38 %)	3/13 (23 %)
10 mg	30	2/9 (22 %)	2/10 (20 %)
25 mg	32	2/10 (20 %)	4/13 (30 %)
100 mg	29	1/6 (17 %)	10/14 (71 %)

A találmány szerinti  $D_1/D_5$  parciális agonisták egyedül alkalmazhatók étel utáni kóros vágy kezelésében vagy a viselkedés terápiával kombinációban, továbbá fogyasztó programokkal, más, itt leírt vegyületekkel, főként elhízás elleni vegyületekkel kombinálva, beleértve a következőket: béta 3 agonisták, lipáz inhibitorok, mint az orlistat, továbbá NPY agonisták és antagonisták, 5HT<sub>2c</sub> receptor agonisták, glukagon-szerű peptid 1, melanokortin peptidok, kolekisztokinin, kortikotropin releasing faktor, leptin mimelő vegyületek és blokkolók, zsír abszorpció blokkolók és nikotin agonisták. Előnyös béta 3 agonisták a következők:

BMS 196,085, kémiai neve: [R-(R\*,R\*)]-[4-[2-[[2-hidroxi-(3-klór-fenil)-etil]-amino]-propil]-fenoxi]-metánszulfonsav; és

SR 58611A, kémiai neve: [R(R\*,S\*)]-[7-[[2-hidroxi-2-(3-klór-fenil)-etil]-amino]-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftiloxi]-ecetsav-etil-észter-hidroklorid.

E vegyületek szerkezetét a 15. ábra mutatja be.

A találmány szerinti  $D_1/D_5$  antagonisták vagy  $D_1/D_5$  parciális

agonisták más olyan szerekkel kombinálva is alkalmazhatók, amelyekről kimutatták, hogy módosítják az étel fogyasztás utáni vágyakozást, ilyenek például a következők: sibutramine, fluoxitine, fenfluramine és analógok, amfetamin és analógok, phenteramine, dietil-proprion és mazindol.

A 2. táblázat egy beteg populációban az alkohol fogyasztás csökkentését ábrázolja, alkohol fogyasztás nélküli napokban mérve.

**2. táblázat**

SCH 39166 dózis (mg)	Betegek százalékos aránya, akik legalább 1 napig tartózkodtak alkohol fogyasztástól	Betegek százalékos aránya, akik legalább 3 napig tartózkodtak alkohol fogyasztástól
0 (placebo)	35	29
10	43	23
25	41	31
100	59	48

A találmány szerinti  $D_1/D_5$  antagonisták és/vagy  $D_1/D_5$  parciális agonisták egyedül alkalmazhatók alkohol utáni kóros vágy kezelésében vagy viselkedés terápiával kombinálva és/vagy egyéb itt leírt CNS vegyületekkel, főképpen alkohol antagonista gyógyszerekkel kombinálva.

A 3. táblázat azt mutatja, hogy az SCH 39166 kis dózisai is hatékonyak a dohányzás csökkentésében.

3. táblázat

SCH 39166 dózis (mg)	Betegek százalékos aránya, akiknél az utolsó cigaretta után legalább 1 nap telt el	Betegek százalékos aránya, akiknél az utolsó cigaretta után legalább 3 nap telt el
0	32	3
10	57	27
25	53	19
100	38	17

A találmány szerinti  $D_1/D_5$  antagonistá vagy  $D_1/D_5$  parciális agonista vegyületek egyedül is alkalmazhatók a nikotinéhség kezelésében vagy viselkedés terápiával kombinálva, vagy a cigarettázás elhagyását célzó programokban, nikotin helyettesítési terápiában — ilyenek a tapaszok és a rágógumi — egyedül, vagy más, itt leírt CNS vegyületekkel, különösen a buspirone és bupropion vegyületekkel kombinálva.

A találmány szerinti vegyületek egyedül vagy más, meghatározott CNS vegyületekkel kombinálva alkalmazhatók. Ilyen vegyületek például a következők:

A. Elhízás elleni szerek: béta 3 agonisták, sibutramine, lipáz inhibitorok, mint az orlistat, továbbá NPY agonisták és antagonisták, 5HT-2c receptor agonisták, glukagon-szerű peptid 1, melanokortin peptidek, kolecisztoxinin, kortikotropin releasing faktor, leptin utánczó vegyületek és blokkolók, zsír abszorpció blokkolók és nikotin agonisták.

B. Szerotonin receptor agonisták, például buspirone, gepirone

és ipsapirone vagy szerotonin receptor antagonisták, például ritanserin, ketanserin, ondanserin, granisetron, sumatriptan, rizatriptan és eletriptan.

C. Antipszichotikumok, például haloperidol, flupenthixol, chlorpromazine és anxiolitikumok, például diazepam, lorazepam, triazolam, alprazolam és buspirone.

D. Antidepresszánsok, például despiramine, imipramine, amitriptyline, clomipramine, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, bupropion és citalopram.

E. Dopaminerg agonisták, mint a bromocriptine, amantadine.

F. Antiepileptikumok és kedélyállapot stabilizálók, például carbamazepine, phenytoin, lítium, valproinsav (2-propil-valeriánsav), vigabatrin, lamotrigine, tiagabine és zonisamide.

G. Kokain-szerű agonisták, mint a mazindol, methylphenidate.

H. Kokain katalitikus antitestek; és

I. Alkohol és opiát antagonisták, mint a disulfiram, acamprosate és naltrexone.

A találmány szerinti  $D_1/D_5$  antagonisták vagy  $D_1/D_5$  parciális agonisták alkalmazása a fent említett egyéb CNS vegyületekkel lehetővé teszi az egyes vegyületek alacsonyabb dózisainak alkalmazását és ez megnövelt hatásosságot, ugyanakkor csökkenő mellékhatásokat eredményez.

Előnyös  $D_1/D_5$  antagonisták a következők: SCH 39166, SCH 23390, NNC-22-0010 és BTS-73-947. Az előnyös  $D_1/D_5$  parciális agonista vegyület (+)SKF 38393.

Mint ahogy a találmány néhány alakja két komponens kombinációjának az alkalmazását tartalmazhatja, a komponensek egyidejűleg

vagy egymás után vagy egyetlen gyógyszerkészítményben adhatók be. Amennyiben a komponenseket külön alkalmazzuk, az egyes komponensek naponta beadott adag-számának nem szükséges egyeznie, például, ha egy komponensnek hosszabb ideig tart az aktivitása, azt kevésbé gyakran kell alkalmazni. A gyógyszerformákat hagyományos gyógyszerészeti kötőanyagokkal és segédanyagokkal készíthetjük el, hagyományos technikák alkalmazásával. A komponensek bármilyen hagyományos orális vagy parenterális gyógyszerformában alkalmazhatók, például kapszula, tablettá, por, ostya, szuszpenzió vagy oldat formában. Ahol a CNS vegyületet a  $D_1/D_5$  antagonistá vagy  $D_1/D_5$  parciális agonista mellett alkalmazzuk, a CNS vegyületet általában ennek ismert adagolási tartományán belül alkalmazzuk. A beadandó pontos adagot a kezelő orvos határozza meg, ez pedig az alkalmazott vegyület hatásától, továbbá a beteg korától, testtömegétől, állapotától és válaszáától függ.

A vegyületeket minden olyan alkalmas módon beadhatjuk egy emlősnek, amely a  $D_1/D_5$  antagonistá vagy  $D_1/D_5$  parciális agonista megkívánt koncentrációját biztosítja. Ha a gyógyszert orálisan adjuk be, kapszulában, vagy tablettában, a napi adag körülbelül 0,1 - 500 mg/kg/nap, előnyösebben körülbelül 0,1 - 10 mg/kg/nap tartományban van. A vegyületeket előnyösen naponta 1-3-szor adjuk be.

Egy SCH 39166 tablettának a következő lehet az összetétele, bár más összetételek is alkalmasak lehetnek.

<u>Alkotórészek</u> <u>(mag)</u>	<u>5 mg</u>	<u>25 mg</u>	<u>100 mg</u>
SCH 39166	5,0	25,0	100,0
Laktóz monhidrát NF (rendkívül apró szemcsés por)	114,0	94,0	79,4
Nátrium keményítő glikolát NF	6,0	6,0	8,0
Providone USP (K29/32)	4,0	4,0	10,0
Magnézium sztearát NF	1,0	1,0	2,0
Tisztított víz USP/EP	(elpárolog)	(elpárolog)	(elpárolog)
Tabletta mag tömeg	130,0 mg	130,0 mg	200,0 mg

A tablettá standard technikákkal — bármilyen jóváhagyott színezőanyag felhasználásával — bevonható. Megfontolandó, hogy egy késleltetett kibocsátást biztosító formulálás szintén használható lehet e vegyület hosszabb időn át tartó alkalmazásához.

Mint hogy a találmány két vegyület külön alkalmazásával is foglalkozik, a találmány különálló gyógyszerkészítmények kit (készlet) formában való kombinálására is vonatkozik. Előnyös, ha a kit a különálló komponensek használati utasításait is tartalmazza.

Jóllehet a találmányt a fent említett speciális kiviteli alakokkal írtuk le, azok számára, akik ezen a területen átlagos jártassággal rendelkeznek, nyilvánvaló, hogy számos alternatív megoldás, módosítás és változtatás létezik, amikor is minden ilyen alternatív megoldás, módosítás és változtatás a találmány szellemén és oltalmi körén belül marad.

**SZABADALMI IGÉNYPONTOK**

1.  $D_1/D_5$  antagonisták,  $D_1/D_5$  parciális agonisták vagy ezek keverékeinek alkalmazása étel vagy addiktív anyagok iránti kóros vágy emlősben való csökkentésére szolgáló gyógyszer előállítására.

2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a  $D_1/D_5$  antagonistát vagy  $D_1/D_5$  parciális agonistát napi körülbelül 0,01-500 mg/kg adagolási tartományban alkalmazzuk.

3. Az 1. vagy a 2. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az addiktív anyag kokain, amfetamin, nikotin, opiátok, dohány vagy alkohol.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol a  $D_1/D_5$  antagonistista az SCH 39166, SCH 23390, BTS-73-947, NNC-22-0010, JHS-271, JHS-198, JHS-136 vagy A-69024 és a  $D_1/D_5$  parciális agonista az SKF 38393.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol a  $D_1/D_5$  antagonistista az SCH 39166.

6. Egy  $D_1/D_5$  antagonistista vagy egy  $D_1/D_5$  parciális agonista alkalmazása egy vagy több olyan vegyülettel kombinálva, amelyeket az alábbi osztályokból választunk ki, étel vagy egy addiktív anyag iránti kóros vágy emlősben való csökkentésére szolgáló gyógyszer előállítására:

- A. elhízás elleni szerek;
- B. szerotonin receptor agonisták és antagonisták;
- C. antipszichotikumok/anxiolitikumok;
- D. antidepresszánsok;



- E. dopaminerg agonisták;
- F. antiepileptikumok/kedélyállapot stimulálók;
- G. kokain-szerű agonisták;
- H. kokain katalitikus antitestek; és
- I. alkohol antagonisták gyógszerek.

7. A 6. igénypont szerinti alkalmazás, amikor is a  $D_1/D_5$  antagonistát az SCH 39166, SCH 23390, BTS-73-947, NNC-22-0010, JHS-271, JHS-198, JHS-136 vagy A-69024 közül választjuk ki.

8. A 7. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a  $D_1/D_5$  antagonisták az SCH 39166.

9. Az SCH 39166 alkalmazása étel utáni kóros vágy emlősből való csökkentésére szolgáló gyógszer előállítására.

10. Az SCH 39166 alkalmazása nikotin utáni kóros vágy emlősből való csökkentésére szolgáló gyógszer előállítására.

11. Készlet (kit) étel vagy addiktív anyag iránti kóros vágy csökkentésére, amely egy  $D_1/D_5$  antagonistát vagy egy  $D_1/D_5$  agonistát tartalmaz az alább felsorolt osztályokból kiválasztott egy vagy több vegülettel kombinációban:

- A. elhízás elleni szerek;
- B. szerotonin receptor agonisták és antagonisták;
- C. antipszichotikumok/anxiolitikumok;
- D. antidepresszánsok;
- E. dopaminerg agonisták;
- F. antiepileptikumok/kedélyállapot stimulálók;
- G. kokain-szerű agonisták;
- H. kokain katalitikus antitestek; és
- I. alkohol antagonisták gyógszerek.

12. A 11. igénypont szerinti kit, amelyben a  $D_1/D_5$  antagonistista az SCH 39166.

13. Az SCH 39166 és egy elhízás elleni vegyület kombinációjának alkalmazása étel iránti kóros vágy emlősben való csökkentésére szolgáló gyógyszer előállítására.

14. A 13. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az elhízás elleni vegyületet a következők közül választjuk ki: béta 3 agonisták, sibutramine, lipáz inhibitorok, NPY agonisták és antagonisták, 5HT-2c receptor agonisták, glukagon-szerű peptid 1, melanokortin peptidek, kolecisztokinin, kortikotropin releasing faktor, leptin utánczó vegyületek és blokkolók, zsír abszorpció blokkolók és nikotin agonisták.

15. A 14. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a lipáz inhibitor az orlistat.

16. A 14. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az elhízás elleni vegyület a sibutramine.

17. A 14. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az elhízás elleni vegyület egy béta 3 agonista.

24 old.  
14 rajz  

---

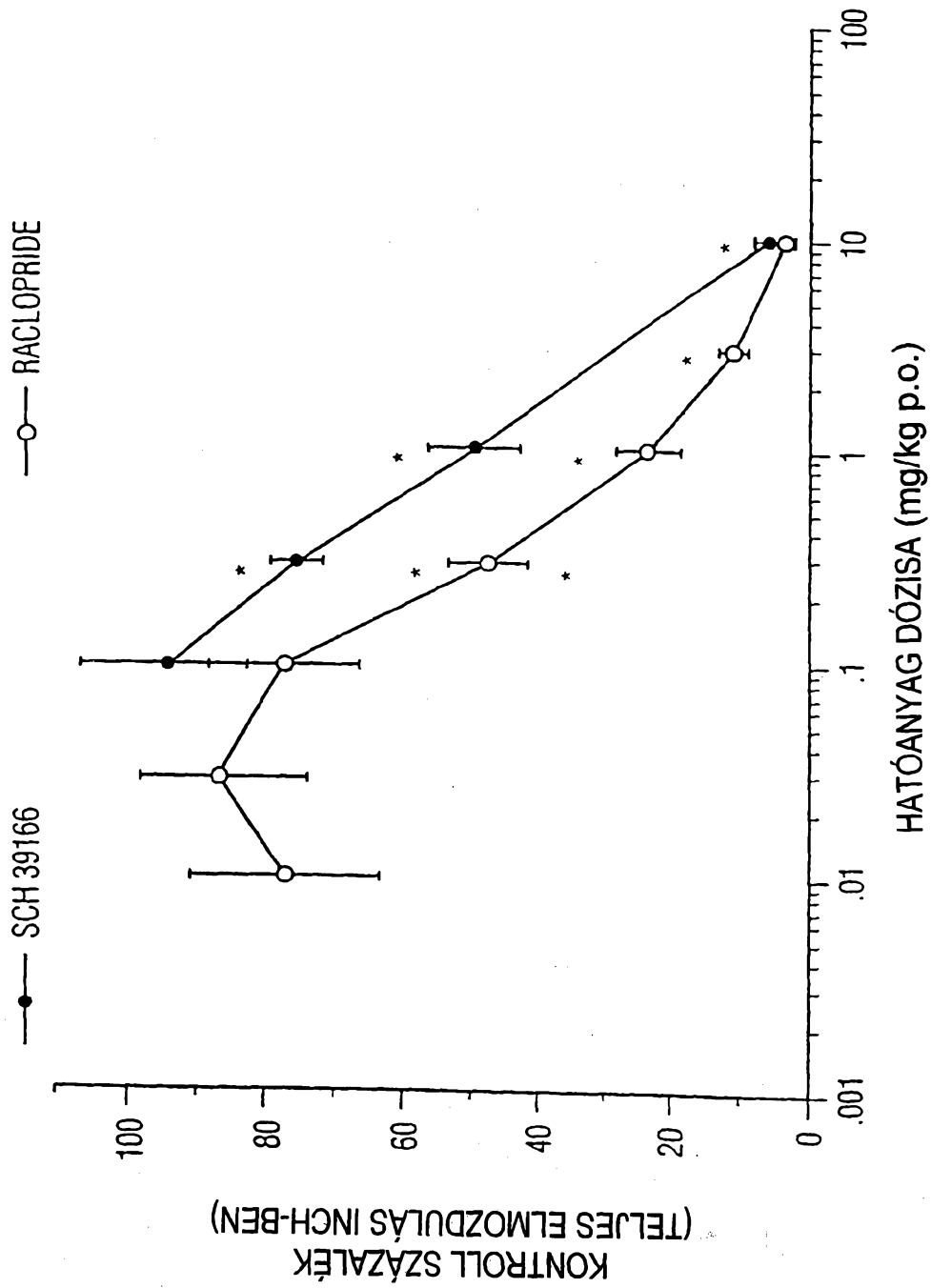
38 old.

A meghatalmazott:

**Beliczy László**  
szabadalmi ügyvéd  
az S.B.G. Á.K. Nemzetközi  
Szabadalmi Iroda tagja  
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.  
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

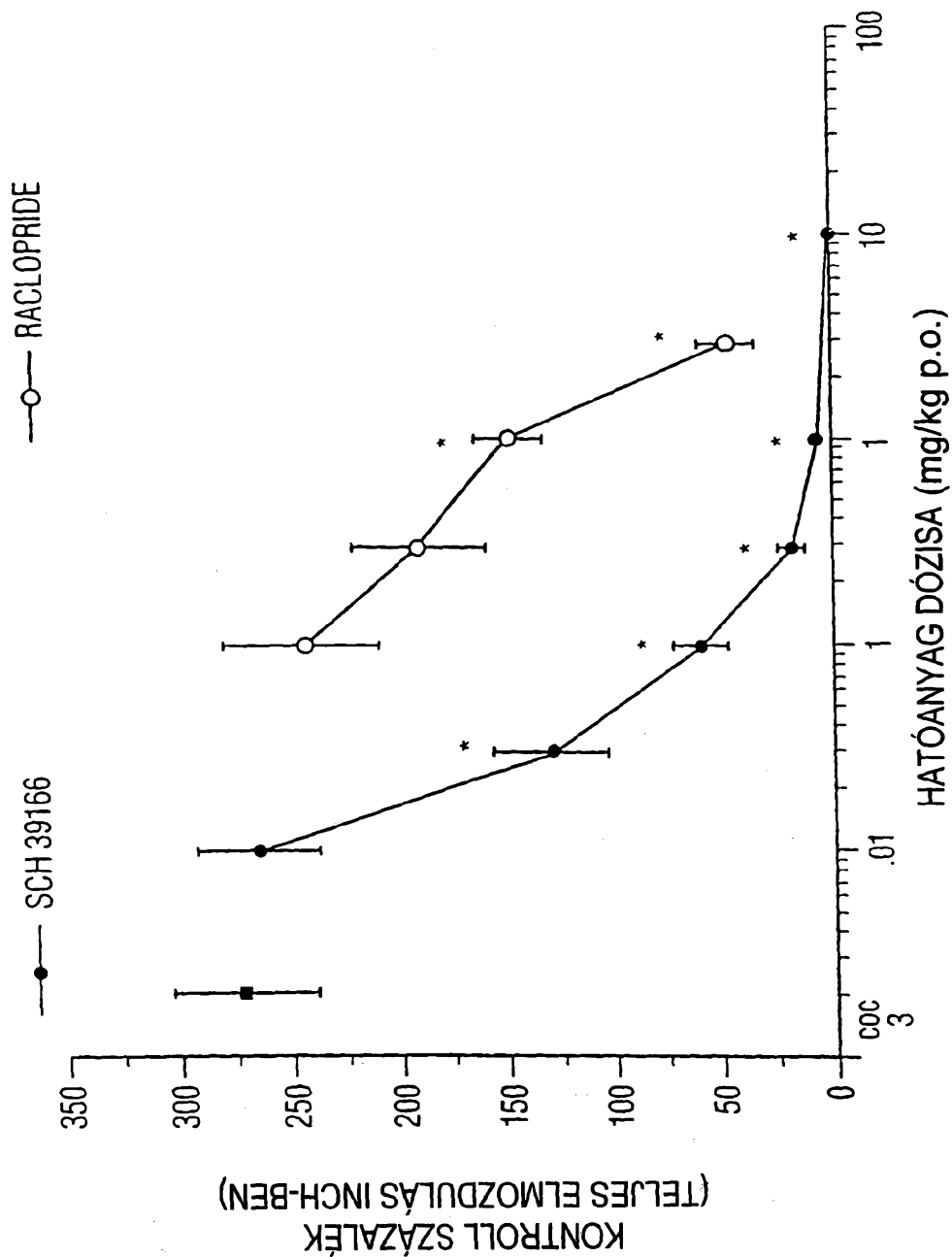
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A<sub>2</sub>



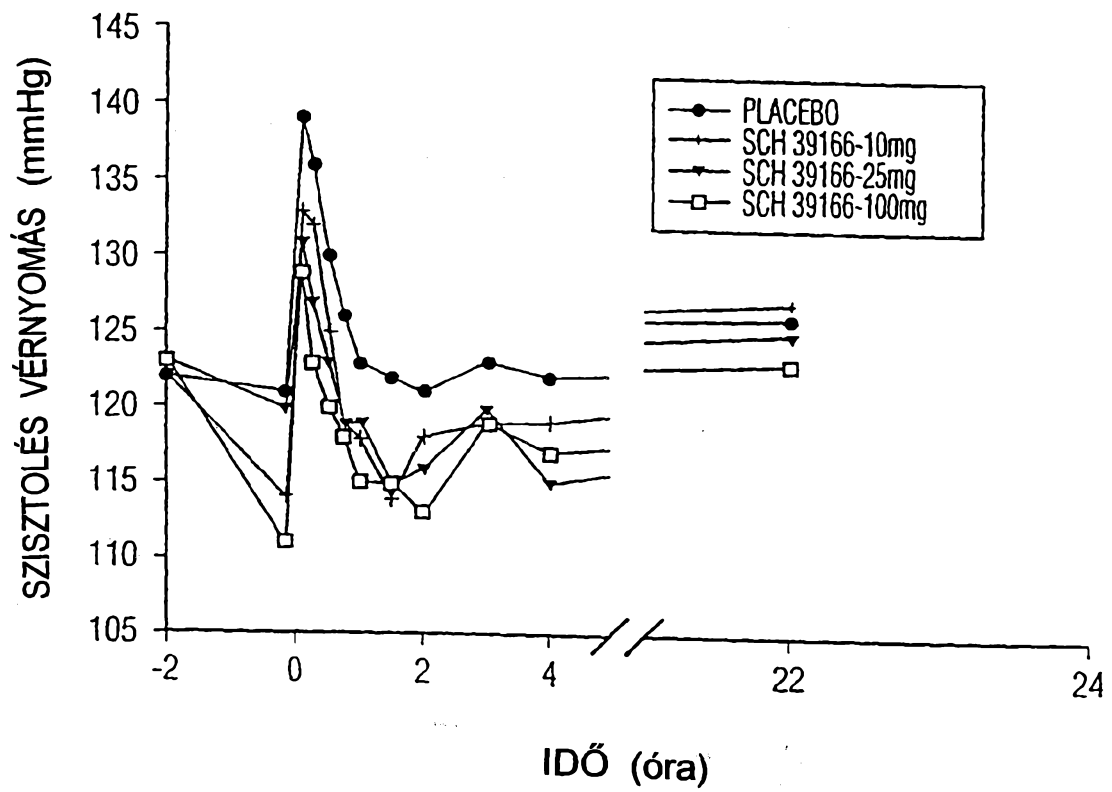
1. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

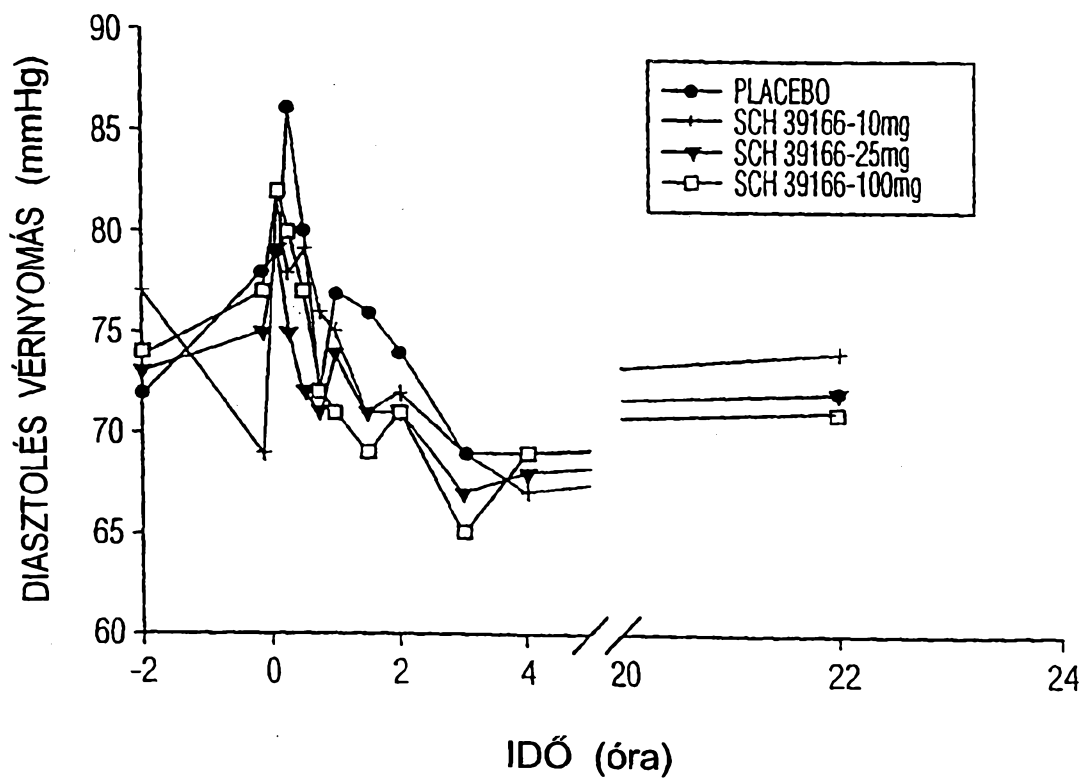


2. ábra

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



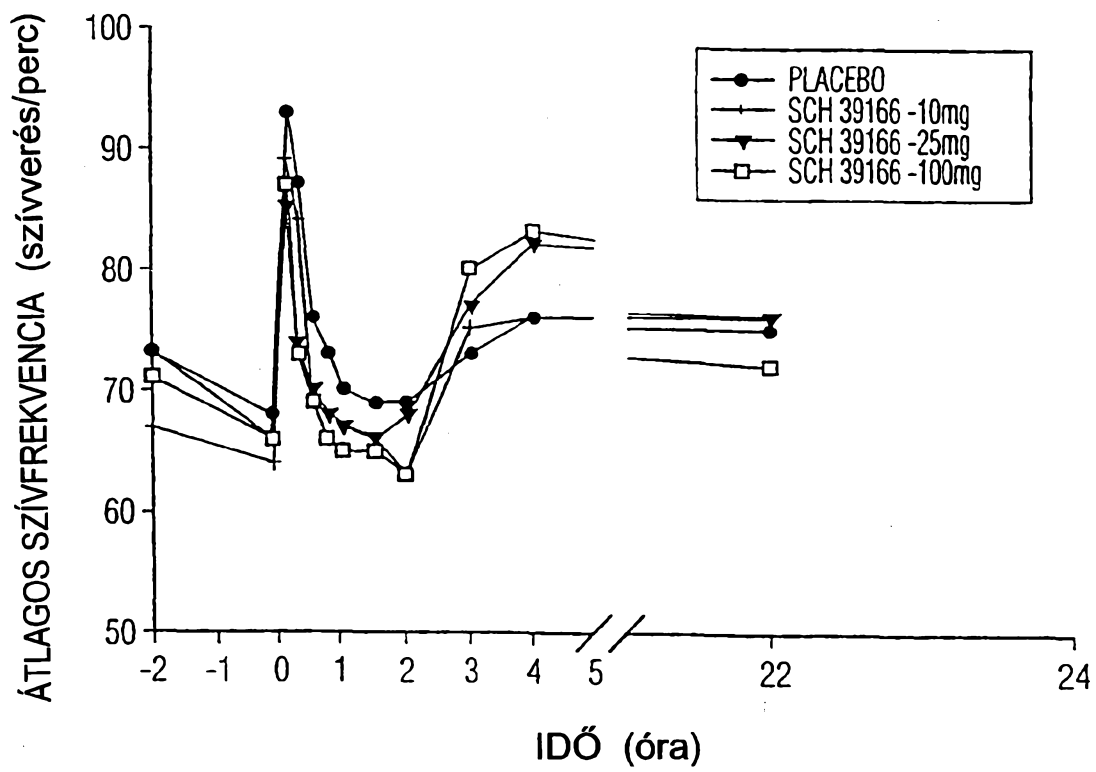
3. ábra



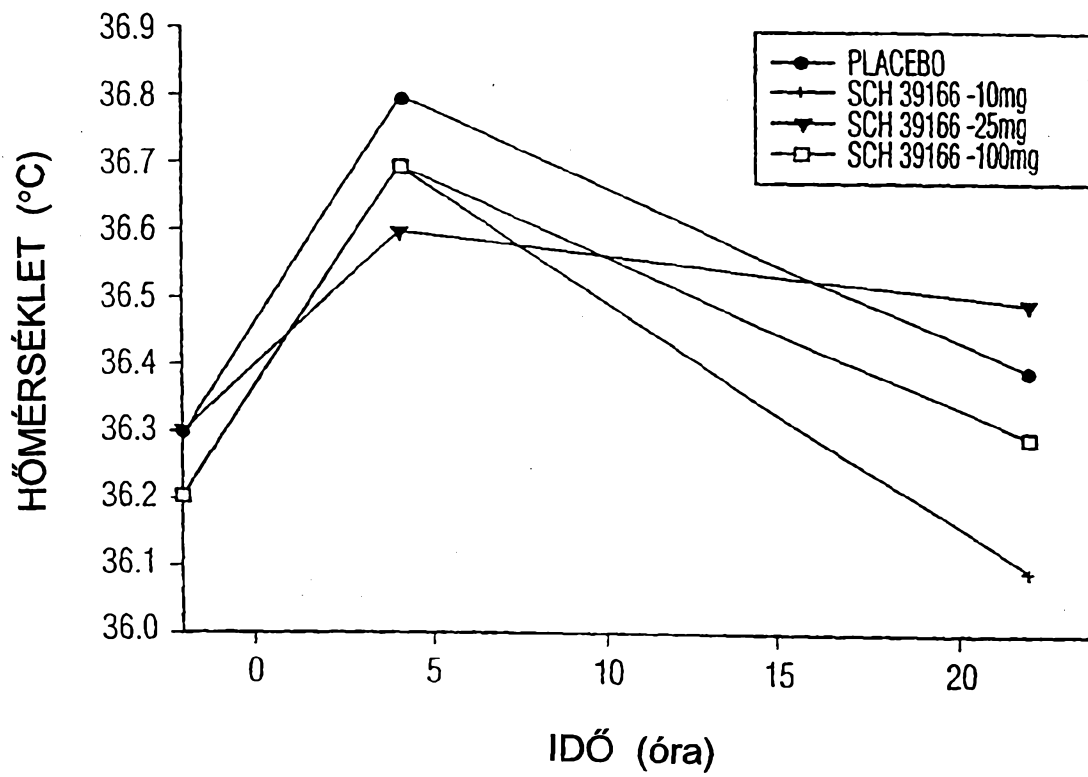
4. ábra

5/14

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



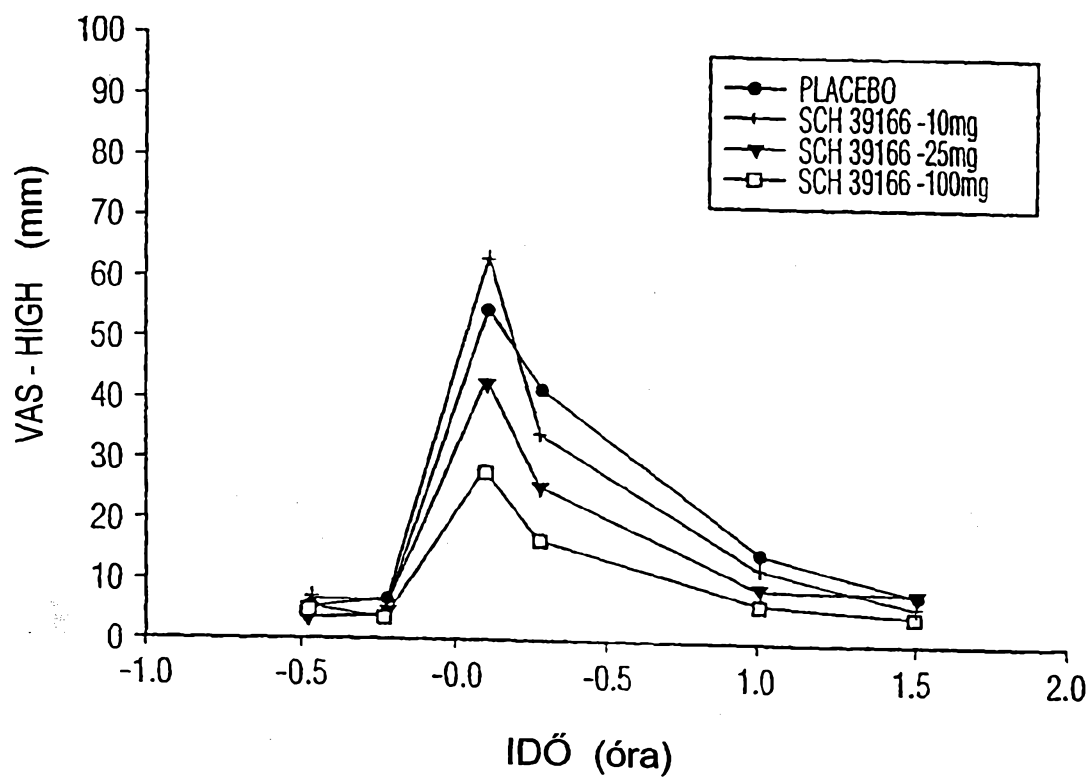
5. ábra



6. ábra

7/14

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

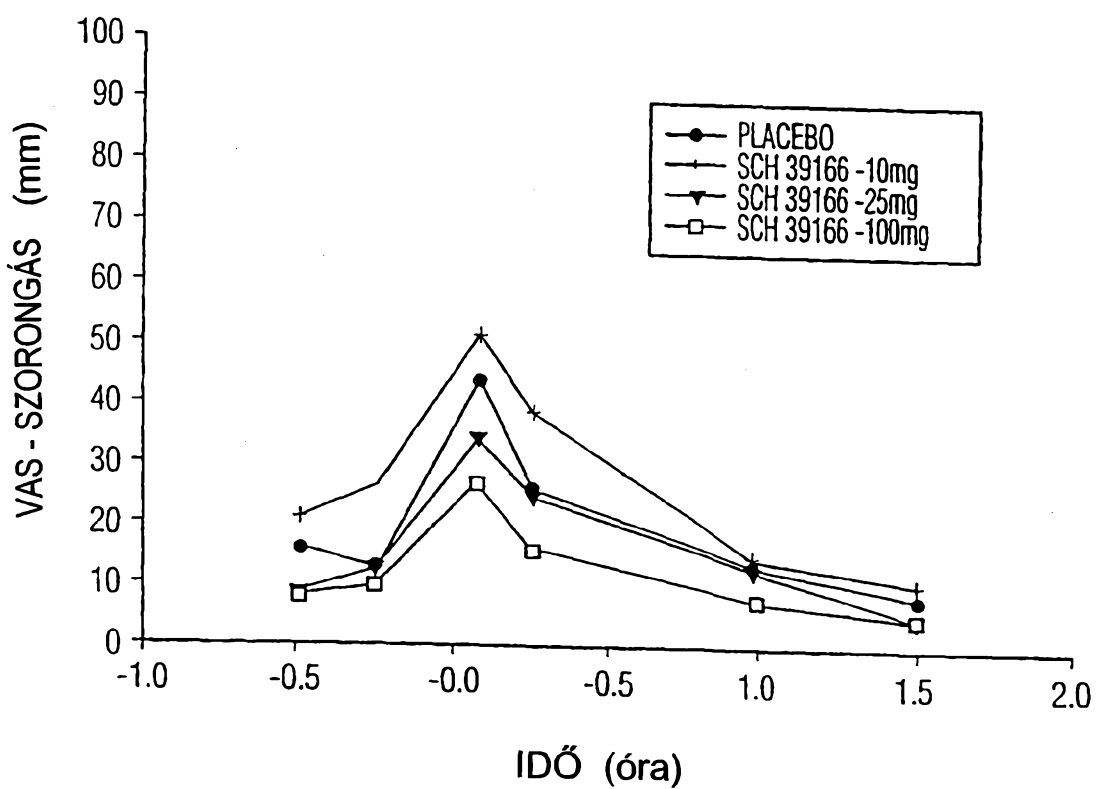


VAS = Visual Analog Scale

7. ábra

8/14

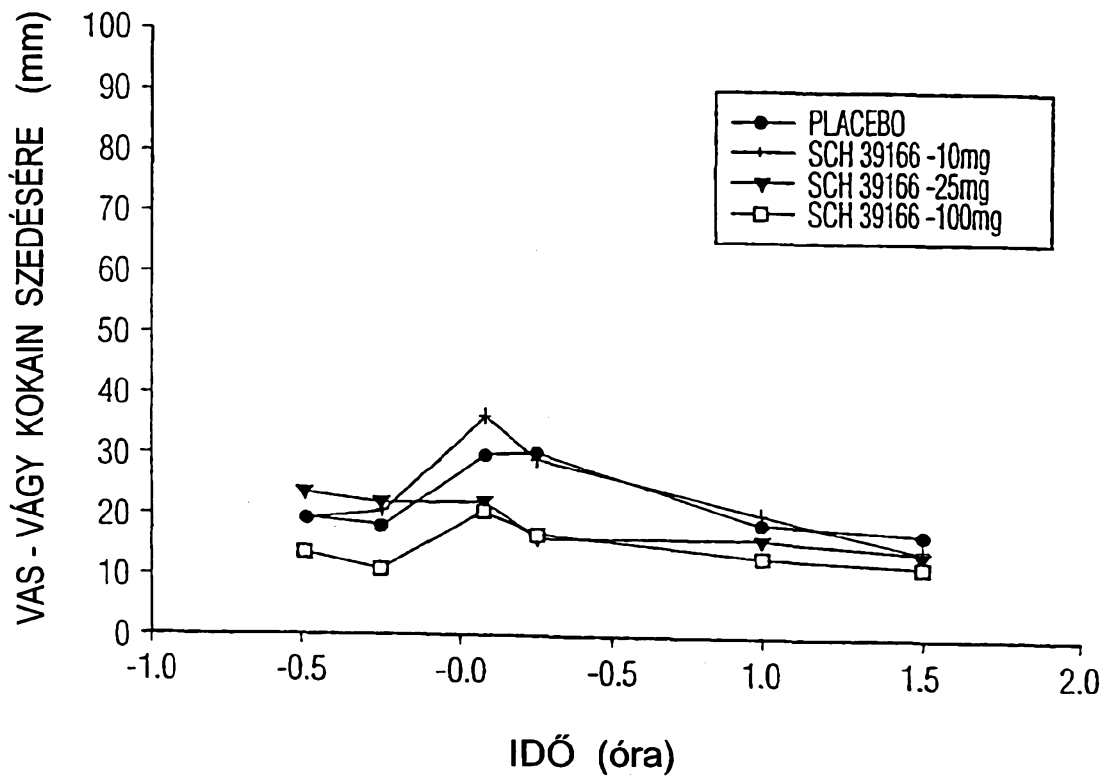
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



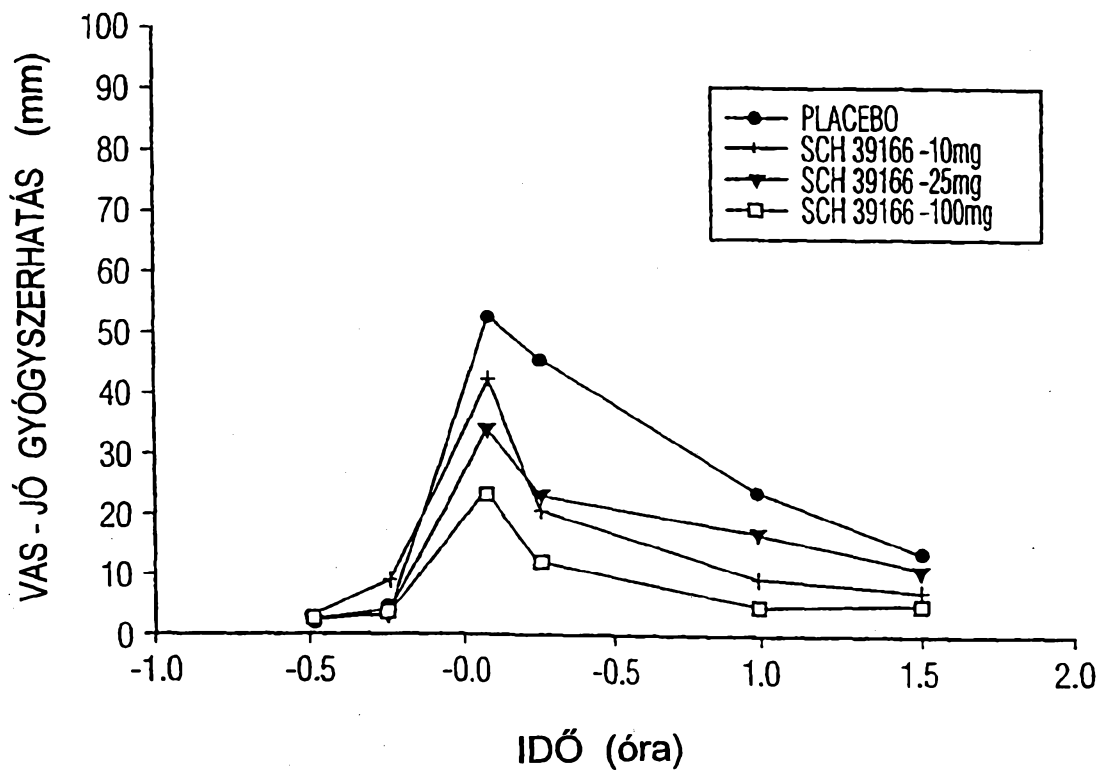
8. ábra

9/14

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

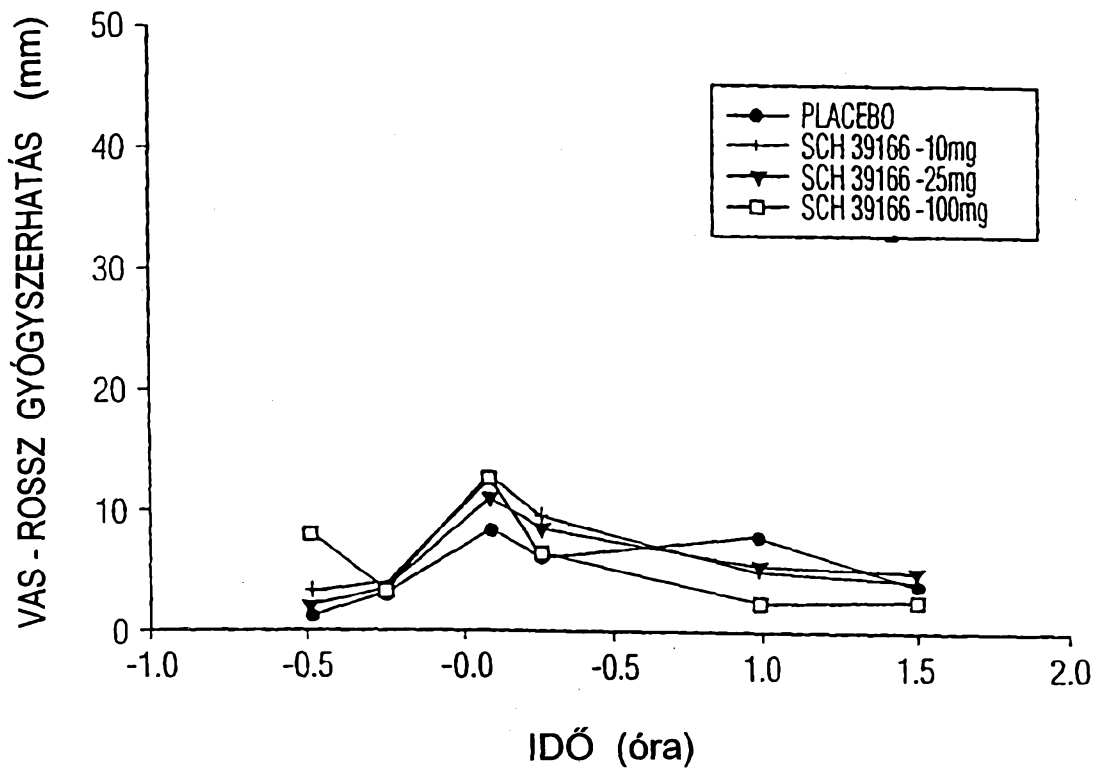


9. ábra



10. ábra

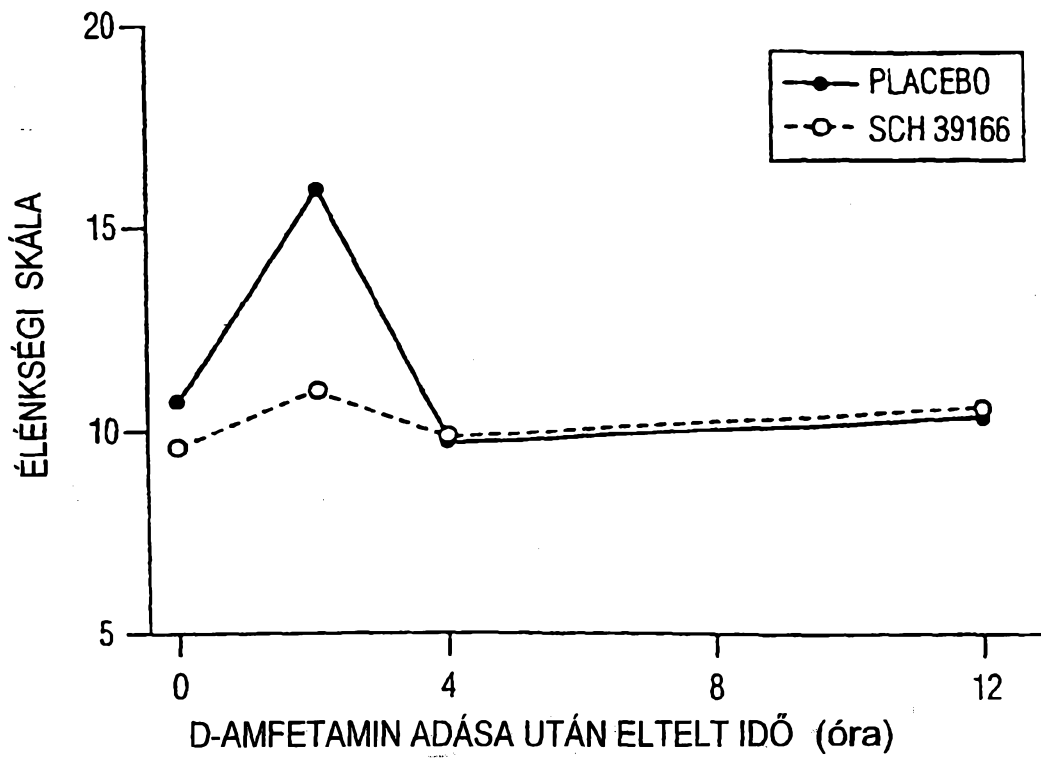
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



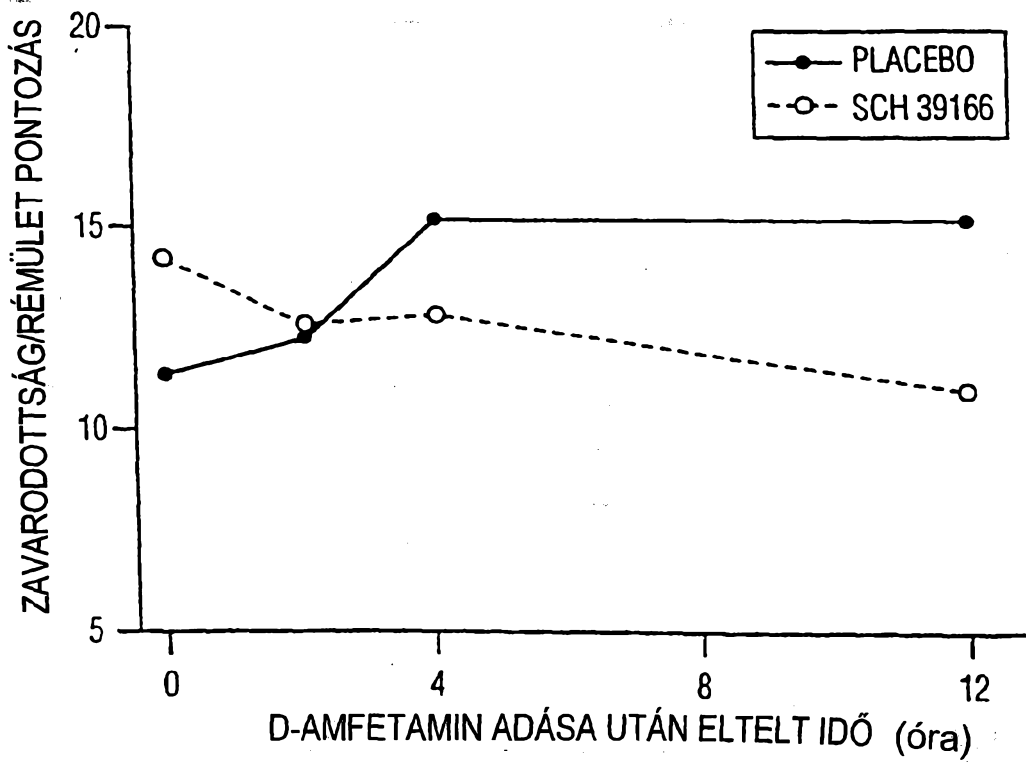
11. ábra

12/14

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

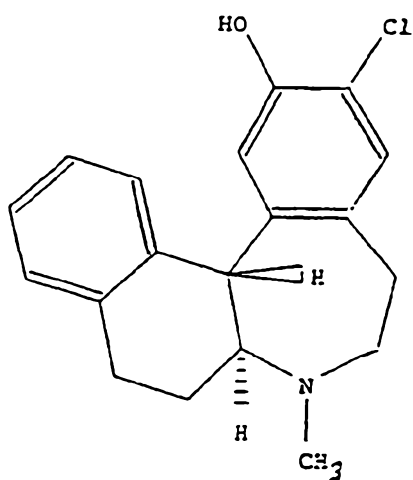


12. ábra

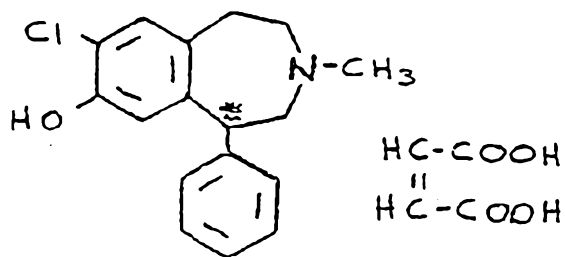


13. ábra

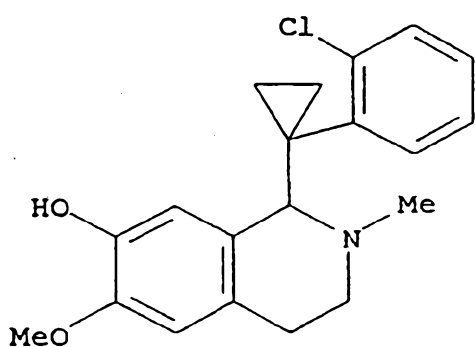
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



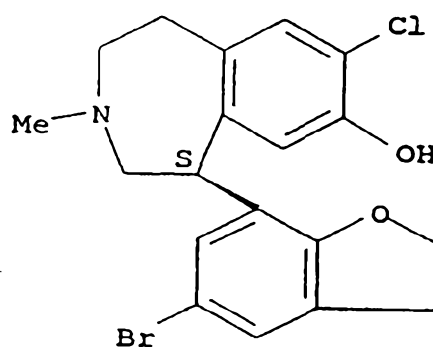
SCH 39166



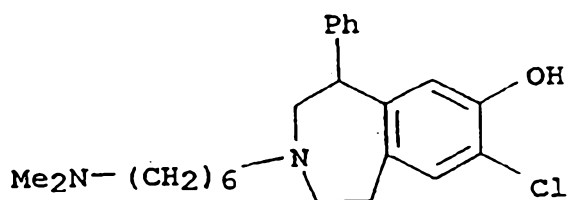
SCH 23390



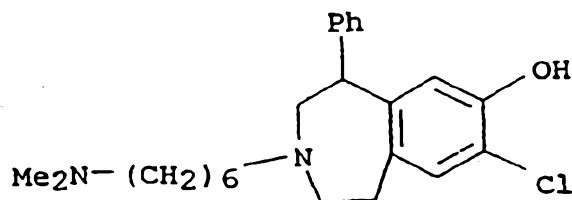
BTS-73-947



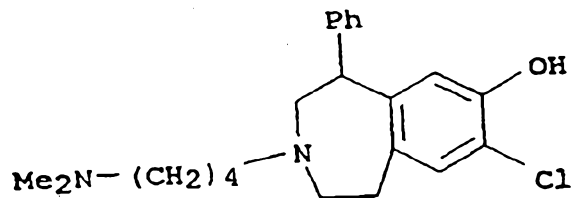
NNC-22-0010



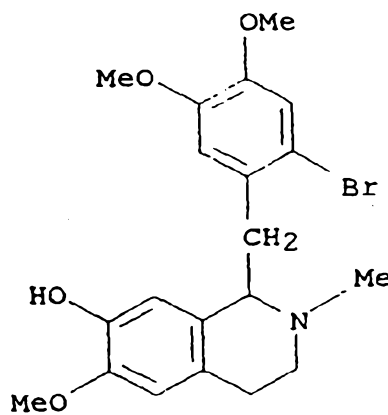
JHS 271



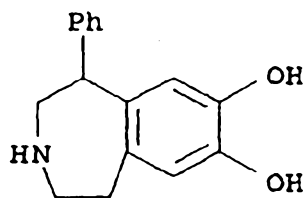
JHS 198



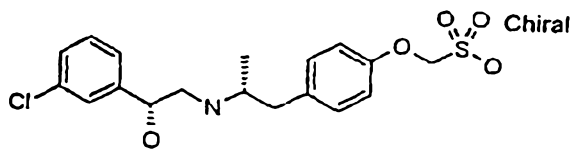
JHS 136



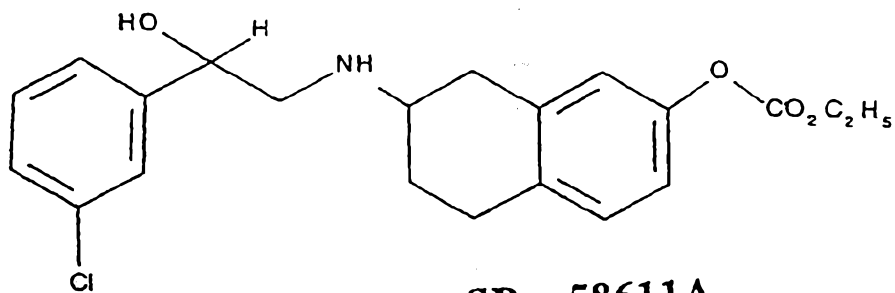
A 69024



SKF 38393



BMS 196085



SR 58611A

15. ábra