



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020004506-3 A2



(22) Data do Depósito: 06/09/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 15/09/2020

(54) **Título:** MAZINDOL PARA USO NO TRATAMENTO DE DISTÚRBO DE USO DE SUBSTÂNCIAS, COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO MAZINDOL, MÉTODO DE TRATAMENTO DE DISTÚRBO DE ABUSO DE SUBSTÂNCIAS

(51) **Int. Cl.:** A61K 31/4188; A61P 25/36.

(30) **Prioridade Unionista:** 07/09/2017 US 62/555,469.

(71) **Depositante(es):** NLS-1 PHARMA AG.

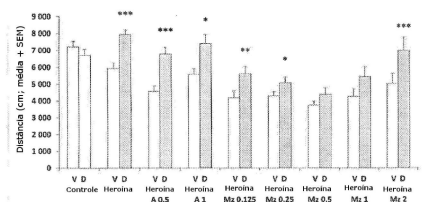
(72) **Inventor(es):** ALEXANDER C. ZWYER.

(86) **Pedido PCT:** PCT IB2018001138 de 06/09/2018

(87) **Publicação PCT:** WO 2019/058172 de 28/03/2019

(85) **Data da Fase Nacional:** 05/03/2020

(57) **Resumo:** A presente invenção refere-se ao mazindol para uso no tratamento de distúrbios de dependência e uso de substâncias, em que a substância é um opioide, uma composição compreendendo mazindol e opcionalmente um transportador ou excipiente farmacologicamente aceitável e/ou um diluente, para uso no tratamento de distúrbio de abuso de substâncias, em que a substância é um opioide e um método de tratamento de distúrbio de abuso de substância, que compreende a administração de mazindol ou uma composição compreendendo mazindol a um sujeito, em que a substância é um opioide. O opioide é preferencialmente heroína.



MAZINDOL PARA USO NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIO DE USO DE SUBSTÂNCIAS, COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO MAZINDOL, MÉTODO DE TRATAMENTO DE DISTÚRBIO DE ABUSO DE SUBSTÂNCIAS

REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE

[0001] Este Pedido Internacional PCT reivindica o benefício de prioridade do Pedido de Patente Provisório dos EUA No. 62/555,469, depositado em 7 de setembro de 2017, cuja matéria é aqui incorporada por referência em sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

[0002] A presente invenção refere-se ao uso de mazindol no tratamento de dependência de opioides e distúrbio de uso de substâncias, e um método de tratamento em dependência de opioides e distúrbio de uso de substâncias.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0003] A heroína é uma droga opioide feita a partir de morfina que se liga a receptores μ -opioides, κ -opioides e δ -opioides. O uso prolongado de substâncias psicoativas ao longo do tempo pode levar à dependência e/ou transtorno do uso de substâncias. Substâncias psicoativas que são comumente usadas como drogas recreativas incluem álcool, cocaína, derivados relacionados a anfetaminas e substâncias opioides. Qualquer substância que aumente a sinalização de recompensa por prazer no sistema mesocorticolímbico do cérebro pode precipitar alterações sinápticas que levam a mudanças comportamentais de longo prazo, como comportamento do tipo viciante.

[0004] O impacto do distúrbio de uso de substâncias sobre a sociedade é tanto perigoso como dispendioso. Em 2015, o abuso de substâncias custou à sociedade dos EUA US\$249 bilhões em álcool e US\$193 bilhões em drogas ilegais (1). Esses custos estão relacionados à saúde, crime e perda de produtividade do trabalho. Especificamente, o comportamento relacionado a overdose, abuso e dependência de opioides custou US\$78,5 bilhões em 2009 (2).

[0005] Os métodos atualmente utilizados para tratar distúrbios de uso de substâncias incluem terapia de manutenção ou desintoxicação, por meio da qual é fornecido uma droga substituta, como a metadona, para vício e dependência de heroína. A dosagem pode ser reduzida até que a droga substituta não seja mais administrada. A terapia e o aconselhamento comportamental também são usados para tratar distúrbios de abuso de substâncias.

[0006] A intervenção farmacológica, tal como a administração de anti-ansiolíticos e antidepressivos, também pode ser usada como parte do tratamento do distúrbio de uso de substâncias, a fim de reduzir os sintomas de abstinência. Quando um indivíduo começa a se abster ou reduzir a administração de uma substância, os sintomas de abstinência geralmente estão presentes. Os sintomas de abstinência podem ser altamente desconfortáveis e, em alguns casos, fatais. Os sintomas incluem irritabilidade, ansiedade, sudorese, náusea, vômito, diarreia, fadiga, tremores, dor de cabeça, insônia e perda de concentração. Em casos graves, alucinações, convulsões e morte são possíveis.

[0007] A recaída também é comum naqueles que sofrem de transtorno por uso de substâncias. A recaída ocorre quando um indivíduo volta a administrar a substância de abuso após um

período de abstinência da substância. Infelizmente, a abstinência ou uma redução na dose de uma substância pode reduzir a tolerância de um indivíduo a essa substância, enquanto os desejos permanecem os mesmos. Portanto, quando ocorre recaída, um indivíduo pode administrar uma quantidade que satisfaça o desejo, mas pode ser prejudicial e até letal devido à menor tolerância fisiológica.

[0008] A metadona é um composto opioide sintético usado como um substituto da heroína no tratamento do distúrbio de uso de substâncias. No entanto, a dependência pode surgir e não é incomum que os indivíduos abusem da metadona da mesma maneira que outros opioides, como a heroína. Os efeitos colaterais do uso de metadona incluem ansiedade, insônia, sonolência, náusea, vômito, diarreia, depressão respiratória e hipotensão. A metadona tem sido implicada em várias overdoses letais, especialmente quando misturada com outras drogas, como álcool, benzodiazepínicos e cocaína.

[0009] A naltrexona é uma antagonista do receptor μ -opioide, κ -opioide e δ -opioide. Ela pode ser usada para evitar a euforia experimentada pelo uso de opioides e, por sua vez, reduzir os desejos dos usuários que exibem sinais de abuso de opioides. Também tem sido usada para tratar a dependência de álcool. No entanto, é recomendado apenas para uso no tratamento de transtornos por uso de substâncias quando um período inicial de abstinência de opioides for alcançado. Isso é para evitar sintomas agudos de abstinência prejudiciais do abuso de opioides.

[0010] A buprenorfina é um agonista opioide parcial que alivia o desejo de drogas sem produzir efeitos colaterais “elevados” ou perigosos de outros opioides. A buprenorfina também está disponível em combinação com naloxona (um antagonista dos opioides) e pode ser tomada por via oral ou sublingual para evitar os sintomas de abstinência com naloxona.

[0011] Uma vacina compreendendo um imuno-conjugado toxoide heroína-tétano otimizado também foi desenvolvida a fim de tratar o distúrbio do uso de substância opiácea (3). Estudos pré-clínicos demonstraram que esta vacina é capaz de reduzir os efeitos eufóricos da heroína, sugerindo assim que isto pode ser um tratamento viável para prevenir o aspecto de desejo do vício em opioides. No entanto, a vacina está em testes pré-clínicos e ainda não foi aprovada para uso em seres humanos.

[0012] Assim, há uma necessidade de um tratamento para o distúrbio do uso de substâncias, especificamente o distúrbio de abuso de opioides, o qual afaste os problemas associados com os tratamentos atuais, tal como administração de metadona e naltrexona. Esses problemas incluem dependência da substância que está sendo usada para tratar o abuso de substâncias, gerenciamento de efeitos desconfortáveis e prejudiciais da retirada e recaída. Além disso, um tratamento atualmente aprovado para uso em humanos e que pode ser administrado dentro de um estágio agudo de abstinência seria vantajoso.

[0013] O mazindol foi investigado como um potencial candidato no tratamento do vício em cocaína (6). No entanto, estudos subsequentes relataram que o mazindol é ineficaz no tratamento do abuso e dependência de cocaína (7, 8). A taxa de recaída,

número de dias para recaída e uso de cocaína nesses estudos não diferiram entre os indivíduos que receberam mazindol e os que receberam placebo.

[0014] O mazindol é um agente psicofarmacológico diferente daqueles dos medicamentos promotores de vigília e psicoestimulantes atualmente disponíveis e possui assinatura de receptor e perfil de atividade funcional diferentes daqueles dos tratamentos disponíveis para o déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), como a d-anfetamina, que é um inibidor moderadamente potente do transportador de dopamina, transportador de noradrenalina e transportador de monoamina vesicular 2 com afinidades mais fracas para transportador de serotonina. Os psicoestimulantes atualmente disponíveis (por exemplo, sais de anfetamina) podem levar a distúrbios e interrupção do uso de substâncias devido a um declínio na eficiência (por exemplo, em adultos), mas nenhum deles promove um efeito regulador na dependência de opioides.

[0015] O uso de mazindol quando administrado por via intraperitoneal (ip) também foi investigado por seus efeitos nos comportamentos relacionados à dor espontânea (12).

[0016] O uso de mazindol no tratamento de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) foi descrito no documento US 8293779. É considerado, nas classificações atuais de medicamentos, como um medicamento psicoanaléptico e anorexigênico. Atualmente, está autorizado na Argentina, México/América Central e Japão para uso no tratamento da obesidade. O mazindol é um composto não anfetamínico devido à sua estrutura química tricíclica. Oferece um perfil

farmacológico muito próximo ao das anfetaminas com menor risco de abuso. De fato, o mazindol não é metabolizado em um composto semelhante a anfetamina. O Met (2-(2-aminoetil)-3-(p-clorofenil)-3-hidroxiftalimidina) foi identificado como sendo o principal metabólito do mazindol no homem (Dugger et al., 1979). Verificou-se que o Met resulta da hidrólise do mazindol a temperaturas moderadas em soluções aquosas neutras e alcalinas (Nakashima et al., 2004). Tanto o mazindol quanto o Met exibem propriedades farmacológicas muito próximas. O Mazindol e seu metabólito atuam bloqueando a recaptação de dopamina e norepinefrina de maneira semelhante às anfetaminas, mas possuem uma maior afinidade pelos receptores μ -opioides e uma modesta afinidade pelos receptores κ -opioides.

[0017] A Tabela A apresenta mazindol e Met testados a $1,0 \times 10^{-05}$ M e a ligação do composto calculada como uma percentagem de inibição da ligação de um ligante radioativamente marcado específico para cada alvo (Eurofins CEREP, França).

Tabela A - Informações sobre o fabricante do composto de teste

ID do composto	Número do Lote	FW	MW	Pureza	Formulação	Solução Estoque
Mazindol (100028703-1)	ACVH001	284,74		99,0	Pó	1×10^{-02} M DMSO
Metabólito de mazindol (100028703-3)	ACBA416	339,26	339,26	92,0	Pó	1×10^{-02} M DMSO

FW: Peso da Fórmula; MW: Peso Molecular

[0018] Uma inibição ou estimulação de mais do que 50% é considerada um efeito significativo dos compostos de teste. Cinquenta por cento é um ponto de corte comum para uma investigação adicional (ou seja, determinação dos valores de IC₅₀ ou CE₅₀ a partir de curvas de concentração-resposta). As Tabelas B e C exibem os perfis de ligação para Mazindol e Met.

Tabela B - Atividade de ligação do Composto Mazindol

Ensaio	1,0x10⁻⁰⁵M
Transportador 5-HT (h) ^a	99,5%
5-HT _{1A} (h) ^b	89,5%
5-HT ₇ (h) ^b	52,9%
Transportador de Dopamina (h) ^a	98,2%
H ₁ (h) ^a	75,3%
M ₁ (h) ^a	52,1%
M ₂ (h) ^a	53,2%
μ (MOP) (h) ^b	89,9%
Transportador de norepinefrina (h) ^a	100,4%

^aradioligante antagonista

^bradioligante antagonista

Tabela C - Atividade de ligação do Metabólito do Composto Mazindol

Ensaio	1,0x10⁻⁰⁵M
Transportador 5-HT (h) ^a	98,5%
5-HT _{1A} (h) ^b	86,3%
Transportador de Dopamina (h) ^a	101%
H ₁ (h) ^a	75,5%
k (KOP) ^b	53,3

$M_1 (h)^a$	50,4%
$\mu (MOP) (h)^b$	87,9%
Transportador de norepinefrina (h) ^a	100,2%

^aradioligante antagonista

^bradioligante antagonista

[0019] Os resultados são expressos como uma percentagem da ligação específica de controle obtida na presença dos compostos de teste:

$$\frac{\text{ligação específica medida}}{\text{ligação específica de controle}} \times 100$$

e como uma porcentagem de inibição da ligação específica de controle obtida na presença dos compostos de teste:

$$100 - \left(\frac{\text{ligação específica medida}}{\text{ligação específica de controle}} \times 100 \right)$$

[0020] Os valores de IC50 (concentração que causa uma inibição semi-máxima da ligação específica de controle) e os coeficientes de Hill (nH) foram determinados por análise de regressão não linear das curvas de competição geradas com valores replicados médios usando o ajuste da curva da equação de Hill:

$$Y = D + \left[\frac{A - D}{1 + (C/C_{50})^{nH}} \right]$$

em que Y = ligação específica, A = assíntota esquerda da curva, D = assíntota direita da curva, C = concentração de composto, C50 = IC50, e nH = fator de inclinação. Essa análise foi realizada usando o software desenvolvido na Cerep (software Hill) e validada por comparação com os dados gerados pelo software comercial SigmaPlot® 4.0 para Windows® (©1997 por SPSS Inc.).

[0021] As constantes de inibição (K_i) foram calculadas usando a equação de Cheng Prusoff (1973):

$$K_i = \frac{IC_{50}}{(1 + L/K_D)}$$

onde L = concentração de radioligante no ensaio e K_D = afinidade do radioligante para o receptor. Um gráfico de espalhamento foi usado para determinar o K_D .

[0022] Além disso, em estudos toxicológicos em animais, o potencial tóxico de mazindol provou ser muito baixo. Em particular, não foi observado efeito carcinogênico, efeito mutagênico e efeito toxicológico na reprodução. Em US 8.293.779, é divulgado que, após administração oral única ou repetida, o mazindol é absorvido com um tempo até concentrações máximas (T_{max}) de 2-4 horas. O tempo de meia-vida do mazindol após uma formulação de liberação imediata é de $9,1 \pm 1,7$ h em voluntários saudáveis (Kim 2009); portanto, as concentrações em estado estacionário são atingidas após aproximadamente 30 a 55 horas. A farmacocinética é linear (independente da dose) entre 1 mg/dia e 4 mg/dia. Contudo, este resultado refere-se às formulações atuais de liberação imediata de mazindol. As composições farmacêuticas de mazindol de liberação imediata, como Diminex®, Sanorex® e Teronac®, garantem a liberação do ingrediente ativo por um período de <1h *in vitro*. De fato, foi relatado que as composições farmacêuticas de mazindol de liberação imediata sofrem hidrólise a temperaturas moderadas em soluções aquosas neutras e alcalinas, inclusive no plasma humano. Devido à natureza alcalina suave do plasma, é conseguida uma melhor estabilidade do mazindol no plasma humano adicionando tampão ácido.

[0023] Para alcançar o regime de dosagem de uma vez ao dia (um regime muito desejável para conformidade), também seria necessária uma porção de liberação controlada melhor para garantir que concentrações plasmáticas adequadas sejam alcançadas durante o dia e a noite, além de permitir que o indivíduo adormeça e permaneça dormindo durante a noite. Assim, existe a necessidade de uma composição farmacêutica com um perfil de liberação aprimorado da substância ativa, combinando uma liberação imediata e uma liberação sustentada, uma conformidade melhorada para os pacientes e uma flutuação reduzida nas concentrações plasmáticas no estado estacionário durante um intervalo de dosagem, para o tratamento de um distúrbio de uso de substâncias.

[0024] Os problemas acima mencionados foram resolvidos pelos aspectos e concretizações da presente invenção descritos abaixo.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0025] A presente invenção proporciona mazindol para uso no tratamento de abuso de substâncias. De preferência, a substância é um opioide.

[0026] A presente invenção também fornece um método de tratamento de distúrbio de uso de substâncias, em que a substância é um opioide, compreendendo a administração de mazindol a um indivíduo.

[0027] A presente invenção também fornece uma composição compreendendo mazindol para uso em um método de tratamento de distúrbios ou dores de abuso de opioides, quando na forma de um comprimido do tipo matriz de múltiplas camadas compreendendo:

pelo menos uma camada de liberação imediata (IR) compreendendo mazindol e pelo menos um diluente, e

pelo menos uma camada de liberação sustentada (SR) compreendendo mazindol e pelo menos um polímero de liberação sustentada, independente do pH e insolúvel em água.

[0028] De acordo com a presente invenção, mazindol é eficaz no tratamento do distúrbio de uso de substâncias opioides ao reduzir ambos os efeitos de recompensa e sintomas de abstinência de opioides.

[0029] Um comprimido de duas camadas compreendendo mazindol que exhibe um perfil de liberação melhorado é descrito no Pedido No. 62/305.600 e PCT/EP2016/055048, que são aqui incorporados por referência na sua totalidade. A forma de unidade de dosagem farmacêutica oral de mazindol sob a forma de um comprimido do tipo matriz de camadas múltiplas da presente invenção proporciona uma porção de liberação rápida para proporcionar uma liberação contínua de mazindol disponível para absorção na corrente sanguínea de pacientes para se conseguir um efeito terapêutico prolongado. Essa combinação pode, assim, atingir um regime de uma vez por dia para o produto. Portanto, isso tem as seguintes vantagens:

- Facilidade de engolir;
- Facilidade de fabricação;
- A capacidade de controlar a taxa de liberação da droga ao modificar os componentes de cada camada separada;

- Estabilidade superior em comparação com outras formas de dosagem, tais como cápsulas, líquidos;
- Evita que o paciente interfira na forma da dose;
- Flutuação reduzida nas concentrações plasmáticas de mazindol em estado estacionário durante um intervalo de dosagem;
- Estabilidade melhorada;
- Primeiros sintomas dentro de 1-2 horas, enquanto não atrasando desnecessariamente o consumo de alimentos;
e
- Aumento silencioso na frequência cardíaca.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0030] A **Figura 1** mostra (painel superior) e compara (painel inferior) a distância percorrida em um compartimento pareado com veículo (V) e pareado com droga (D) após administração com controle, mazindol ou anfetamina em camundongos.

[0031] A **Figura 2** mostra (painel superior) e compara (painel inferior) o tempo gasto no compartimento pareado com veículo e no pareado com droga (D) após a administração com um controle, mazindol ou anfetamina em camundongos.

[0032] A **Figura 3** mostra a distância total percorrida nos compartimentos pareados com veículo (V) e pareados com droga (D) após a administração com um controle, mazindol ou anfetamina em camundongos.

[0033] A **Figura 4** mostra a pontuação global geral dos sintomas de abstinência após administração com um controle, mazindol ou anfetamina em ratos submetidos à síndrome de abstinência precipitada por naloxona de heroína.

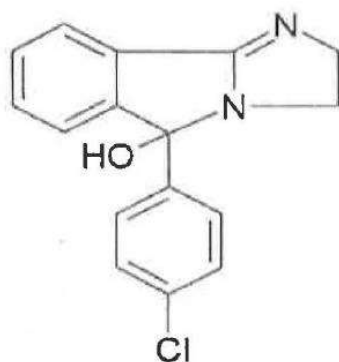
[0034] A **Figura 5** mostra as pontuações para perda de peso (painel superior), para tentativas de fuga (painel central) e para *wet-dog-shakes* (painel inferior) após administração com controle, mazindol ou anfetamina em ratos submetidos à síndrome de abstinência precipitada de heroína por naloxona.

[0035] A **Figura 6** mostra as pontuações para diarreia (painel superior), fasciculação facial ou vibração dos dentes (painel do meio) e salivação profusa (painel inferior) após administração com controle, mazindol ou anfetamina em ratos submetidos à síndrome de abstinência precipitada de heroína por naloxona.

[0036] A **Figura 7** mostra (painel superior esquerdo) e compara (painel superior direito) a distância percorrida no compartimento pareado com veículo (V) e no compartimento pareado com droga (D) (painel esquerdo) após administração com um controle, heroína ou mazindol em ratos. O painel inferior mostra (painel inferior esquerdo) e compara (painel inferior direito) o tempo gasto no compartimento pareado com veículo (V) e pareado com droga (D) após a administração com um controle, heroína ou mazindol em camundongos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0037] Mazindol (5-(4-clorofenil)-2,5-di-hidro-3H-imadazo [2,1-a]isoindol-5-ol) tem a seguinte fórmula química:



[0038] O termo "distúrbio de uso de substâncias", conforme usado no presente pedido, refere-se a quaisquer estágios associados à administração, dependência e abstinência de uma substância de abuso. Isso inclui desejar uma substância, administrá-la e experimentar euforia (um pico), satisfação ou relaxamento. Quando abstinente da substância, o indivíduo pode sentir irritabilidade, ansiedade, sudorese, náusea, vômito, diarreia, fadiga, tremores, dor de cabeça, insônia, perda de concentração, alucinações, convulsões e aumento dos desejos. Estes também são conhecidos como sintomas de abstinência.

[0039] O termo "dependência", conforme usado no presente pedido, refere-se a quaisquer estágios associados ao uso prolongado de uma substância de uso. Isso pode incluir estágios dentro do termo "distúrbio de uso de substâncias" e pode incluir o desejo de uma substância, a administração da substância para reduzir ou interromper o desejo e, quando abstinente à

substância, o indivíduo pode experimentar qualquer um dos sintomas de abstinência acima.

[0040] Um indivíduo com um distúrbio de uso de substâncias pode ou não estar exibindo comportamento associado a abuso e dependência.

[0041] As substâncias de abuso e dependência incluem, mas não se limitam a, opioides (como heroína, ópio, morfina, buprenorfina, codeína, fentanil, hidrocodona, metadona, tramadol e quaisquer derivados naturais ou sintéticos ou compostos relacionados), álcool, cocaína, crack, anfetaminas, metanfetaminas, benzodiazepínicos, GHB e nicotina.

[0042] Um indivíduo pode estar usando ou viciado em mais de um opioide ou outras substâncias de abuso e dependência simultaneamente.

[0043] A utilização dos compostos e composições da presente invenção é adequada para todos os mamíferos e particularmente humanos.

[0044] O mazindol pode ser usado simultaneamente com outros tratamentos para transtorno pelo uso de substâncias, como metadona, buprenorfina/naloxona e/ou administração de naltrexona, administração ansiolítica e aconselhamento.

[0045] A presente invenção também fornece mazindol para uso no tratamento da dor, preferencialmente dor reumática. A dor pode ser dor neuropática ou nociceptiva. A dor pode ser aguda ou crônica.

[0046] O mazindol é preferencialmente administrado a um indivíduo por via oral na forma de um comprimido ou cápsula. O mazindol também pode ser administrado ou utilizado como uma formulação líquida ou em pó. A administração ou uso de mazindol pode ser em que o mazindol é adequado para injeção ou infusão, por via intravenosa, subcutânea, subdérmica, intraperitoneal ou intraocular. O mazindol é preferencialmente administrado em uma formulação com liberação sustentada, como o comprimido de bicamada aqui descrito.

[0047] O comprimido, ou forma de dosagem unitária farmacêutica oral, de preferência na forma de um comprimido do tipo matriz de multicamadas, pode fornecer uma liberação rápida do fármaco para alcançar um nível sanguíneo terapêutico rápido e uma porção de liberação sustentada para fornecer uma liberação contínua de mazindol disponível para absorção na corrente sanguínea dos pacientes para se conseguir um efeito terapêutico prolongado.

[0048] O termo "comprimido do tipo matriz" é usado na invenção para designar um comprimido cuja estrutura interna em cada camada é homogênea e idêntica do centro em direção à periferia da camada. Portanto, as camadas dos comprimidos da presente invenção consistem em uma mistura homogênea de ingrediente ativo na forma de pó ou grânulo e de uma matriz de compressão.

[0049] Uma "camada de liberação imediata (IR)" refere-se a uma camada que libera mais que ou igual a cerca de 80% em peso de mazindol em menos de ou igual a cerca de 1 hora. Uma "camada de liberação sustentada (SR)" significa uma camada na qual o mazindol é liberado a uma taxa mais lenta que a de uma camada de

IR. A proporção em peso entre a(s) camada(s) IR e a(s) camada(s) SR de tal comprimido está preferencialmente entre 40:60 e 80:20, mais preferencialmente entre 50:50 e 70:30, mais preferencialmente 50:50.

[0050] Um processo para preparar o comprimido pode compreender as seguintes etapas:

- (a) preparar uma mistura de camadas IR
- (b) preparar uma mistura de camadas SR
- (c) adicionar a mistura IR da etapa (a) e a mistura SR da etapa (b) a uma prensa de comprimidos multicamada, de preferência uma bicamada.

[0051] O mazindol para qualquer uma das concretizações descritas acima também pode ser fornecido em uma composição compreendendo componentes adicionais, incluindo um transportador ou excipiente ou diluente farmacologicamente aceitável.

[0052] Exemplos de diluentes incluem: lactose, lactose monohidratada, lactose anidra, lactose seca por pulverização, carbonato de cálcio, sulfato de cálcio, sulfato de cálcio desidratado, lactato de cálcio tri-hidratado, sulfato de cálcio monobásico monohidratado, carbonato de cálcio, fosfato tribásico de cálcio, fosfato dibásico de cálcio, açúcares compressíveis, dextratos, dextrina, dextrose, fosfato de cálcio, caulino, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, maltodextrina, manitol, celulose em pó, amido, amido modificado, hidrolisados de amido, amido pré-gelatinizado, celulose microcristalina, celulose em pó, celulose e derivados de celulose,

hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose e sacarose, preferencialmente lactose, lactose anidra, lactose seca por pulverização, celulose microcristalina, celulose em pó, celulose e derivados de celulose.

[0053] A concentração do diluente na composição ou camada IR de um comprimido de multicamadas pode variar entre 1 e 95%, preferencialmente 30 e 60%, mais preferencialmente 45 a 55% em peso do peso total da composição ou camada IR em um comprimido do tipo matriz de várias camadas.

[0054] Preferencialmente, uma forma de dosagem unitária de acordo com a invenção compreende um lubrificante na composição ou camada de comprimido. Lubrificantes e deslizantes podem ser empregados na presente invenção para prevenir, reduzir ou inibir a adesão ou fricção dos ingredientes da composição. Eles facilitam a compressão e ejeção de composições compactadas de um molde desejado. Eles são compatíveis com os ingredientes da composição farmacêutica e não reduzem significativamente a solubilidade, dureza, estabilidade química, estabilidade física ou a atividade biológica da composição farmacêutica. Os lubrificantes e deslizantes farmacêuticamente aceitáveis para a presente invenção são selecionados do grupo que inclui, mas não se limita a, ácido esteárico, estearatos metálicos, estearato de zinco, estearato de magnésio, trissilicato de magnésio, hidróxido de cálcio, fosfato de cálcio tribásico, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, estearato de cálcio monoestearato de glicerila, ceras, glicerídeos, behenato de glicerila, palmitostearato de glicerila, óleo de silicone, óleo vegetal hidrogenado, óleo de mamona hidrogenado, óleo mineral leve, óleo

mineral, polietileno glicol, metoxipolietileno glicol, acetato de sódio, oleato de sódio, cloreto de sódio, leucina, benzoato de sódio, sulfatos de alquila, lauril sulfato de sódio, estearil fumarato de sódio, talco, sílica coloidal, amido de milho, celulose em pó, e/ou ácido bórico. A faixa preferida de lubrificantes/deslizantes é de 0% a 1% p/p da composição ou da camada de comprimido.

[0055] Os polímeros de liberação sustentada, independentes de pH e insolúveis em água que também podem ser usados na composição ou camadas SR dos comprimidos de acordo com a invenção são selecionadas no grupo que consiste em polímeros de celulose, polímeros de alto peso molecular de ácido de acrílico que são reticulados com alil sacarose ou éter alílico de pentaeritritol (Carbopol, Carbômeros), polímeros da classe dos ácidos metacrílicos, derivados de álcool polivinílico, polímeros de ácidos láctico e glicólico (PLGA), amidos, ceras, derivados de acetato de polivinila, polivinilpirrolidona derivados e misturas dos mesmos, de preferência são selecionados no grupo que consiste em polímeros de celulose e polímeros de alto peso molecular de ácido acrílico que são reticulados com alil sacarose ou éteres alil de pentaeritritol (Carbopol, Carbômeros). Os polímeros de celulose incluem hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), hidroxipropil celulose (HPC), CMC de sódio, derivados de etil celulose como acetato de celulose, acetato butirato de celulose, acetato de celulose, propionato de celulose, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulose, celulose microcristalina (por exemplo, como o fornecido sob a marca comercial Avicel® e etilcelulose (por exemplo, a fornecida sob a marca comercial Aqualon® etilcelulose).

[0056] Os polímeros da classe dos ácidos metacrílicos incluem os graus Eudragit®RL 12,5, RL PO e RL 100 e RS 12,5, RS PO e RS 100. Os amidos incluem amidos naturais, por exemplo, amidos de milho e amidos modificados, como amido pré-gelificado. As ceras incluem cera de abelha branca ou amarela, derivados de acetato de polivinila.

[0057] A concentração de polímero de liberação sustentada, independente de pH e insolúvel em água na composição ou nas camadas SR de um comprimido de multicamadas pode variar entre 80 e 99%, preferencialmente 90 a 97% em peso do peso total da composição ou camadas SR.

[0058] A forma de comprimido de acordo com a invenção pode incluir agentes anti-aglomerantes. Agentes anti-aglomerantes utilizados na presente invenção incluem o talco, dióxido de silício e os seus derivados, ésteres acrílicos, derivado de óleo de rícino, compostos de celulose, óxidos de ferro, estearato de magnésio, ácido esteárico e ou estearato de sódio.

[0059] As camadas de um comprimido de acordo com a presente invenção podem compreender um aglutinante. Aglutinantes de acordo com a invenção incluem hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), hidroxipropilcelulose (HPC), maltodextrina, polivinilpirrolidona (PVP) e ou celulose microcristalina.

[0060] Como descrito aqui, é fornecida uma formulação de liberação controlada de mazindol contendo camadas de liberação imediata e sustentada em um comprimido em camadas que, quando ingerida, leva a uma explosão inicial de mazindol seguida por uma liberação lenta e contínua, por exemplo, acima de 6-8 horas

(a partir da ingestão), onde pode ser dissolvido e absorvido no intestino delgado, antes de atingir o cólon.

[0061] A disponibilidade inicial de mazindol é vantajosa para os pacientes porque eles precisam de níveis suficientes de medicamento no início do dia. Subsequentemente, a liberação e absorção contínua mais lenta de mazindol no intestino, proporcionada pela formulação da presente invenção, assegura que concentrações plasmáticas adequadas sejam alcançadas ao longo do dia e da noite, enquanto permitem que o indivíduo adormeça e permaneça dormindo durante a noite.

[0062] Mazindol ou uma composição compreendendo mazindol, embora não especialmente limitada, podem ser administrados diariamente a um indivíduo. Uma dosagem diária pode variar de 0,25 mg a 16 mg, preferencialmente 1 a 9 mg e mais preferencialmente 1 mg a 3 mg.

[0063] A presente invenção será agora ilustrada, mas em nenhum modo limitado, por referência aos exemplos seguintes.

EXEMPLOS

[0064] A preferência por locais condicionados (CPP) é um procedimento amplamente usado para estudar o potencial efeito viciante de drogas. A CPP baseia-se na tendência dos roedores de se aproximarem de um estímulo que foi previamente pareado com um estado de incentivo induzido por uma droga. Pode-se suspeitar que uma droga que induz uma CPP apresente efeitos reforçadores que podem levar ao vício. Inúmeras drogas viciantes, como agonistas ou estimulantes de opiáceos, induzem uma CPP e uma sensibilização comportamental.

[0065] A interrupção abrupta do uso crônico de opiáceos resulta em uma síndrome de abstinência bem caracterizada com sintomas que incluem sensibilidade à dor, disforia, irritabilidade, inquietação, insônia, diarreia e hiperventilação. No presente modelo, a síndrome de abstinência precipitada por naloxona é medida em roedores. Os animais são tratados cronicamente com uma droga, por exemplo, morfina ou heroína. A síndrome de abstinência de opiáceos é desencadeada por uma injeção aguda do antagonista de opiáceos Naloxona.

[0066] Estudos anteriores, usando procedimentos experimentais semelhantes, mostraram que a morfina induziu a preferência de local em camundongos C57BL/6J e a síndrome de abstinência de opioides após a injeção de naloxona em ratos Sprague-Dawley.

[0067] O efeito do mazindol na preferência de local foi examinado em camundongos C57BL/6J usando um método semelhante ao utilizado por Schlussman et al. (9)

[0068] O efeito do mazindol na síndrome de abstinência de heroína provocada pela naloxona foi examinado em ratos Sprague-Dawley usando um método semelhante ao utilizado por Jiang et al. (10)

[0069] No presente estudo, o efeito do mazindol foi comparado com os do metilfenidato e D-anfetamina.

[0070] Aqui, o mazindol foi testado em dois modelos de roedores que respondem por dois componentes do vício: o paradigma da CPP, amplamente utilizado para medir o efeito gratificante de uma droga, e os sintomas de abstinência de heroína precipitados pela naloxona. Esses dois componentes, o efeito gratificante e

os sintomas de abstinência, contribuem para o desejo de drogas de abusos como a heroína.

[0071] O estudo incluiu cinco experiências. As quatro primeiras experiências foram realizadas em camundongos. O quinto experimento foi realizado em ratos. O primeiro experimento consistiu em determinar as doses de mazindol, D-anfetamina e metilfenidato que são desprovidas de efeitos motores significativos que podem atrapalhar a medida da preferência do local. Para este fim, os efeitos de mazindol e D-anfetamina na atividade locomotora espontânea foram examinados em camundongos.

[0072] O segundo experimento consistiu em determinar a dose ideal de heroína que induz a CPP mais significativa. Para este fim, foi examinada a CPP induzida por heroína a 1,25, 2,5 e 5 mg/kg.

[0073] Os terceiros experimentos consistiram em examinar os efeitos do mazindol e D-anfetamina (em doses escolhidas a partir dos resultados da primeira parte do estudo) sobre a preferência de local induzida pela heroína em uma dose escolhida a partir dos resultados do segundo experimento, que foi de 1,25 mg/kg. Mazindol (0,125, 0,25 e 0,5 mg/kg) e D-anfetamina (0,5 mg/kg) foram testados.

[0074] Os resultados do experimento 3 mostraram que o mazindol (0,25 e 0,5 mg/kg) tendeu a reduzir a preferência de local induzida pela heroína. Portanto, decidiu-se realizar um experimento adicional para examinar os efeitos na preferência de local induzida pela heroína de mazindol a 1 e 2 mg/kg e de D-anfetamina a 1 mg/kg. Também foi decidido examinar no mesmo

experimento se o mazindol (2 mg/kg) induzia uma preferência de local.

[0075] O quinto experimento consistiu em examinar os efeitos do mazindol e D-anfetamina nos sintomas físicos de abstinência de heroína induzidos pela naloxona.

[0076] O primeiro experimento levou a selecionar as doses de 0,125, 0,25 e 0,5 mg/kg para o mazindol e a dose de 0,5 mg/kg para a D-anfetamina. Também levou a escolher tempos de pré-tratamento de 60 min para mazindol e 30 min para D-anfetamina.

[0077] O segundo experimento mostrou a CPP induzida por heroína nas três doses testadas e que 1,25 mg/kg era adequada para examinar os efeitos dos tratamentos na CPP.

[0078] Os terceiro e quarto experimentos mostraram que o mazindol (0,25, 0,5 mg/kg), mas não a D-anfetamina (0,5, 1 mg/kg), diminuiu a preferência de local induzida pela heroína.

[0079] O quinto experimento mostrou que o mazindol nas doses de 0,25, 0,5, 1 e 2 mg/kg reduziu os sintomas de abstinência de heroína. Em contraste, a D-anfetamina (1 mg/kg) foi ineficaz para reduzir os sintomas de abstinência de heroína.

[0080] Os resultados do presente estudo mostraram inesperadamente que o mazindol, mas não a D-anfetamina, diminuiu a preferência de local induzida pela heroína e reduziu os sintomas de abstinência da heroína. Esses resultados mostram que o mazindol, mas não a D-anfetamina, é um tratamento eficaz do vício em heroína, reduzindo tanto o efeito gratificante quanto os sintomas de abstinência da heroína.

[0081] As manipulações dos animais foram conduzidas com cuidado, a fim de reduzir o estresse no mínimo. Todos os experimentos foram realizados em conformidade com as diretrizes do Ministério da Agricultura francês para experimentos com animais de laboratório (lei 2013-118). O protocolo experimental e a eutanásia foram aprovados pelo Comitê de Ética 27, registrado no Ministério de Pesquisa da França. As experiências foram conduzidas durante a fase de luz em condições normalizadas ($T^{\circ} = 22,0 \pm 1,5 \text{ }^{\circ}\text{C}$) com luz artificial em condições de silêncio (sem ruído, com exceção dos que são gerados por ventilação e pelo aparelho usado para os experimentos). Os animais não foram submetidos a outros experimentos antes do estudo. Os animais não foram colocados em um ambiente enriquecido que pudesse modificar seu comportamento e os efeitos das drogas. Cada animal foi identificado com um código de barras marcado na cauda.

Mazindol	5-(4-clorofenil)-2,5-di-hidro-3H-imadazo[2,1-a]isoindol-5-ol
Veículo	Dissolução em HCL a 0,1N, em seguida diluído com NaCl a 0,9% (solução: pH 6)
Rota de administração	Intra-peritoneal (i.p.)
Doses estudadas (mg/kg)	0,125, 0,25, 0,5, 1, 2
Fator de correção (por exemplo, razão sal/base)	1
Número de administração	1
Volume de aplicação	10 (camundongo) ou 2 (ratos) ml/kg de peso corporal
Preparação	As soluções foram preparadas toda semana

Condições de armazenamento	Durante testes: menos de 4h, temperatura ambiente (22-23°C), Entre testes 4°C, proteção da luz
pH	6
Aparência da solução	Clara, incolor, completamente dissolvida

Metilfenidato	Hipocloreto de metilfenidato
Fornecedor	Sigma, França
Veículo	Dissolvido em NaCl a 0,9%
Rota de administração	i.p.
Doses estudadas (mg/kg)	0,25, 0,5, 1, 2
Fator de correção (razão sal/base)	1 (dose expressa como sal)
Número de administração	1
Volume de aplicação	10 ml/kg de peso corporal
Preparação	As soluções foram preparadas extemporaneamente
Condições de armazenamento	Menos de 4h, temperatura ambiente (22-23°C), proteção da luz
pH	6
Aparência da solução	Clara, incolor, completamente dissolvida

D-anfetamina	Sulfato de d-anfetamina
Fornecedor	Sigma, França
Número de código	A5880
Número do lote	058K3350

Veículo	Dissolvido em NaCl a 0,9%
Rota de administração	i.p.
Doses estudadas (mg/kg)	0,125, 0,25, 0,5, 1
Fator de correção (razão sal/base)	1 (dose expressa como sal)
Número de administração	1
Volume de aplicação	10 ml/kg de peso corporal
Preparação	As soluções foram preparadas extemporaneamente
Condições de armazenamento	Menos de 4h, temperatura ambiente (22-23°C), proteção da luz
pH	6
Aparência da solução	Clara, incolor, completamente dissolvida

Heroína	
Fornecedor	Sigma, França
Veículo	Dissolvido em NaCl a 0,9%
Rota de administração	i.p.
Doses estudadas (mg/kg)	1,25, 2,5, 5 mg/kg (camundongos, teste de CPP); 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 mg/kg (ratos, teste de abstinência)
Fator de correção (razão sal/base)	1 (dose expressa como sal)
Número de administração	4 (camundongos, teste de CPP), 25 (ratos, teste de abstinência)

Volume de aplicação	10 (camundongos) ou 1 (ratos) ml/kg de peso corporal
Preparação	As soluções foram preparadas extemporaneamente
Condições de armazenamento	Menos de 4h, temperatura ambiente (22-23°C), proteção da luz
pH	6
Aparência da solução	Clara, incolor, completamente dissolvida

Efeitos do mazindol (0,125-0,5 mg/kg) e da D-anfetamina (0,5 mg/kg) na preferência de local induzida pela heroína e na determinação da preferência de local induzida pelo mazindol (2 mg/kg)

[0082] O projeto experimental é mostrado na Tabela 1. Após a sessão de habituação (no dia 1), os animais (N = 72) foram divididos pseudo-aleatoriamente em dois grupos, um grupo Controle (N = 12) e um grupo Heroína (N = 60), de maneira que não havia diferença significativa entre os dois grupos para a distância total percorrida no aparelho e para a porcentagem de tempo gasto e a porcentagem de distância percorrida no compartimento cinza e no compartimento listrado.

[0083] Os animais receberam os seguintes tratamentos imediatamente antes das sessões de droga:

- Grupo Controle: veículo
- Grupo Heroína: heroína (1,25 mg/kg)

[0084] Seguindo a última sessão de condicionamento, o grupo Heroína foi pseudo-aleatoriamente dividido em 5 grupos (N = 12/grupo), de forma que não houvesse diferença significativa entre os grupos para a distância total percorrida no aparelho e para a porcentagem de tempo gasto e a porcentagem de distância percorrida no compartimento cinza e no compartimento listrado na sessão de habituação, para a distância percorrida nos compartimentos pareados com drogas e nos pareados com veículo em sessões de condicionamento e para a proporção de compartimentos pareados com drogas listrados.

[0085] Os animais receberam os seguintes tratamentos antes da sessão de preferência:

- Grupo Controle: veículo de mazindol, i.p. 60 min antes do teste.
- Grupo Hero: veículo de mazindol, i.p. 60 min antes do teste.
- grupo Hero-A 0,5: D-anfetamina (0,5 mg/kg), i.p. 30 minutos antes do teste.
- grupo Hero-Mz 0,125: mazindol (0,125 mg/kg), i.p. 60 min antes do teste.
- grupo Hero-Mz 0,25: mazindol (0,25 mg/kg), i.p. 60 minutos antes do teste.
- grupo Hero-Mz 0,5: mazindol (0,5 mg/kg), i.p. 60 min antes do teste.

[0086] **Tabela 1** - tratamentos (em mg/kg), administrados em cada sessão (Maz: mazindol, DA: D-anfetamina). Dentro de cada grupo, sessões de drogas foram conduzidas em sessões pares e sessões de veículo foram conduzidas em sessões ímpares para metade dos animais e vice-versa para a outra metade dos animais.

Grupo	N	Dias									
		d01	d02	d03	d04	d05	d08	d09	d10	d11	d12
		Sess. de habituação	Sessões de condicionamento								Sessão de preferência
			S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	
Controle	12	Sem tratamento	Sessões de droga: veículo / Sessões Veh: veículo								Veículo
Hero	12		Sessões de droga: heroína 1,25								Veículo
Hero-A 0,5	12		Sessões de veículo: veículo								D-A 0,5
Hero-Mz 0,125	12										Maz 0,125
Hero-Mz 0,25	12										Maz 0,25
Hero-Mz 0,5	12										Maz 0,5

Efeitos de mazindol (1, 2 mg/kg) e de D-anfetamina (1 mg/kg) na preferência de local induzida por heroína

[0087] O projeto experimental é mostrado na Tabela 2. Após a sessão de habituação (no dia 1), os animais (N = 72) foram atribuídos pseudo-aleatoriamente a três grupos, um grupo Controle (N = 12), um grupo Heroína (N = 48) e um grupo Mazindol

(N = 12), de forma que não houve diferença significativa entre os três grupos para a distância total percorrida no aparelho e para a porcentagem de tempo gasto e a porcentagem de distância percorrida no compartimento cinza e no compartimento listrado.

[0088] Os animais receberam os seguintes tratamentos antes das sessões de drogas:

- Grupo Controle: veículo, i.p. imediatamente antes da sessão.
- Grupo Heroína: heroína (1,25 mg/kg), i.p. imediatamente antes da sessão.
- Grupo MAZ 2: mazindol (2 mg/kg), i.p. 60 minutos antes da sessão.

[0089] Após a última sessão de condicionamento, o grupo Heroína foi dividido pseudo-aleatoriamente em 4 grupos (N = 12/grupo), de forma que não houvesse diferença significativa entre os grupos para a distância total percorrida no aparelho e para a porcentagem de tempo gasto e a porcentagem de distância percorrida no compartimento cinza e no compartimento listrado na sessão de habituação, para a distância percorrida nos compartimentos pareados com drogas e nos pareados com veículo em sessões de condicionamento e para a proporção de compartimentos pareados com drogas listrados.

[0090] Os animais receberam os seguintes tratamentos antes da sessão de preferência:

- Grupo Controle: veículo de mazindol, i.p. 60 min antes do teste.

- Grupo Hero: veículo de mazindol, i.p. 60 min antes do teste.

- Grupo Hero-Mz 1: mazindol (1 mg/kg), i.p. 60 minutos antes do teste.

- Grupo Hero-Mz 2: mazindol (2 mg/kg), i.p. 60 minutos antes do teste.

- Grupo Hero-A 1: D-anfetamina (1 mg/kg), i.p. 30 minutos antes do teste.

- Grupo MAZ 2: veículo de mazindol, i.p. 60 minutos antes do teste.

[0091] **Tabela 2** - tratamentos (em mg/kg) administrados em cada sessão. Dentro de cada grupo, sessões de drogas foram realizadas em sessões pares e sessões de veículo foram realizadas em sessões ímpares para metade dos animais e vice-versa para a outra metade dos animais.

Grupo	N	Dias									
		d01	d02	d03	d04	d05	d08	d09	d10	d11	d12
		Sessão de habituação	Sessões de condicionamento								Sessão de preferência
			S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	
Controle	12	Sem tratamento	Sessões de droga: veículo / Sessões Veh: veículo								Veículo
Hero	12		Sessões de droga: heroína 1,25								Veículo
Hero-Mz 1	12		Sessões de veículo: veículo								Mazindol 1

Hero-Mz 2	12			Mazindol 2
Hero-A 1	12			D-amphet 1
MAZ 2	12		Sessões de droga: mazindol 2 / sessões Veh: veículo	Veículo

Síndrome de abstinência precipitada de heroína por naloxona

[0092] No protocolo planejado anteriormente, foi planejado seguir o método usado por Jiang et al. Os camundongos tinham de receber duas injeções subcutâneas/dia de heroína em doses crescentes (de 3 a 30 mg/kg) durante 9 dias consecutivos e uma única injeção no 10° dia. Este procedimento levou a uma mortalidade substancial desde os primeiros dias de tratamento. É provável que a discrepância de toxicidade entre nossos experimentos e o estudo de Jiang et al. em parte resultou da diferença na pureza da heroína. Portanto, foi necessário desenvolver um método que permitisse observar sintomas de abstinência claros e uma taxa de mortalidade aceitável. Este método é apresentado abaixo. Para informação, 178 ratos, incluindo os utilizados para o desenvolvimento do método, foram utilizados para este estudo, dos quais 54 foram incluídos nos resultados aqui apresentados.

[0093] Os animais foram subdivididos em dois grupos. Um grupo recebeu duas injeções de heroína i.p./dia durante 12 dias consecutivos e uma única injeção no 13° dia (total: 25 injeções) como exposto na Tabela 3, o grupo recebeu solução salina em vez de heroína seguindo o mesmo protocolo.

[0094] **Tabela 3** - doses de heroína administradas i.p. do dia 1 até o dia 13

	2 injeções/dia a 9 pm e 17 pm												1 injeção (9-11 pm)
Dias	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7	d8	d9	d10	d11	d12	d13
Doses (mg/kg)	2	3	3	5	5	7	7	9	9	11	13	15	15

[0095] No dia 13, os animais receberam tratamentos e foram testadas de acordo com a seguinte agenda:

- T = 0: injeção i.p. de heroína (15 mg/kg) ou veículo.
- T = 2,5 h: animais colocados individualmente em caixas de observação de Plexiglas transparentes (40 x 40 x 40 cm).
- T = 3,5 h: injeção i.p. de tratamento (ver abaixo).
- T = 4h: injeção i.p. de naloxona (5 mg/kg), início do teste: a observação dos sintomas de abstinência, como indicado na Tabela 4.
- T = 5h: fim do teste, animais colocados de volta a suas gaiolas.

[0096] Os animais receberam os seguintes tratamentos em T 3,5 h (ou seja, 30 minutos antes da injeção de naloxona e observação dos sintomas):

- 1) Animais tratados com solução salina durante o período de intoxicação (dias 1-12) e em T0 no dia 13:

- grupo salino (n = 8): solução salina (NaCl 0,9%).

2) Animais tratados com morfina durante o período de intoxicação (dias 1 a 12) e em T0 no dia 13:

- grupo Hero (N = 14): solução salina (NaCl 0,9%).

- grupo Anf 1 (N = 4): D-anfetamina (1 mg/kg).

- grupo Maz 0,125 (N = 5): mazindol (0,125 mg/kg).

- grupo Maz 0,25 (N = 6): mazindol (0,25 mg/kg).

- grupo Maz 0,5 (N = 6): mazindol (0,5 mg/kg).

- grupo Maz 1 (N = 6): mazindol (1 mg/kg).

- grupo Maz 2 (N = 5): mazindol (2 mg/kg).

[0097] Os sintomas de abstinência registrados são apresentados na Tabela 4. Um fator de ponderação foi atribuído para cada sinal a partir do qual foi calculada uma pontuação.

Exemplos:

[0098] - Peso corporal antes da injeção de naloxona = 241g;
após injeção de naloxona = 236g:

o Pontuação de perda de peso = 2 = $100 \times (241 - 236) / 241$

[0099] - Número de tentativas de fuga = 8:

o Pontuação para tentativas de fuga = 2

[0100] - Salivação profusa presente:

o Pontuação para salivação profusa

[0101] Uma pontuação de abstinência global foi então calculada:

- Pontuação global = a soma das pontuações

[0102] **Tabela 4** - Sintomas de abstinência registrados e pontuações de classificação Gellert-Holtzman (11)

Sintomas	Número ou frequência de medições	Unidades	Fator de ponderamento
Sinais graduados			
Perda de peso	Peso corporal é medido antes e 2,5h após a injeção de naloxona	Para cada 1% de peso perdido	1
Nb de tentativas de fuga	Contado nos seis períodos de 10 min	2-4	1
		5-9	2
		10 ou mais	3
Nb de constrições abdominais		Cada um	2
Nb de <i>wet-dog-shakes</i>		1-2	2
		3 ou mais	4
Sinais checados - notados simplesmente como sendo presente ou ausente			
Diarreia	Contado uma vez	Se presente	2
Fasciculações faciais ou ranger dos dentes	durante toda a sessão de 60 min	Se presente	2

Movimentos de engolir		Se presente	2
Salivação profusa		Se presente	7
Cromodacrilorreia		Se presente	5
Ptose		Se presente	2
Postura anormal		Se presente	3
Ereção ou ejaculação		Se presente	3
Irritabilidade		Se presente	3

Efeitos do mazindol e da D-anfetamina na preferência de local induzida pela heroína e na determinação da preferência de local induzida pelo mazindol

[0103] Os resultados da sessão de preferência são apresentados na Tabela 5.

Efeito da heroína

[0104] Heroína (1,25 mg/kg), administrada antes das sessões de drogas, induziu os mesmos efeitos na sessão de preferência.

[0105] - Um aumento da diferença de distância percorrida no compartimento pareado com a droga versus o compartimento pareado com o veículo:

o No grupo Hero, mas não no grupo Controle, a distância percorrida foi maior no compartimento pareado com drogas do que no compartimento pareado com veículo (Figura 1, painel superior).

○ A diferença de distância percorrida no compartimento pareado com drogas vs. compartimento pareado com veículo foi maior no grupo Hero do que no grupo Controle (Figura 1, painel inferior).

[0106] - Um aumento do tempo gasto no compartimento pareado com drogas versus o compartimento pareado com veículo:

○ No grupo Hero, mas não no grupo controle, o tempo gasto foi maior no compartimento pareado com droga do que no compartimento pareado com veículo (Figura 2, painel superior).

○ A diferença de tempo gasto no compartimento pareado com droga versus pareado com veículo foi maior no grupo Hero do que no grupo Controle (Figura 2, painel inferior).

[0107] - Nenhuma modificação significativa da distância total percorrida em dois compartimentos (Figura 3).

[0108] Conclusões: A heroína (1,25 mg/kg) induziu uma preferência de local.

[0109] A heroína (1,25 mg/kg) aumentou drasticamente a distância percorrida no compartimento pareado com droga comparativamente ao compartimento pareado com veículo na sessão de preferências e modestamente, mas significativamente, aumentou o tempo gasto no compartimento pareado com droga.

Efeito da D-anfetamina na preferência de local induzida pela heroína

[0110] D-anfetamina (0,5, 1 mg/kg) administrada antes da sessão de preferência induziu os seguintes efeitos:

[0111] - A D-anfetamina não modificou significativamente a diferença de distância percorrida no compartimento pareado com droga versus o compartimento pareado com veículo:

- Nos dois grupos Hero-A, a distância percorrida foi maior no compartimento pareado com droga do que no compartimento pareado com veículo (Figura 1, painel superior).

- A diferença de distância percorrida no compartimento pareado com veículo foi maior nos dois grupos Hero-A do que no grupo Controle e não significativamente diferente entre os grupos Hero-A e o grupo Hero (Figura 1, painel inferior).

[0112] - D-anfetamina a 0,5 mg/kg, mas não a 1 mg/kg, tendia a diminuir o tempo gasto no compartimento pareado com droga:

- No grupo Hero-A 0,5:

- O tempo gasto não foi significativamente diferente entre o compartimento pareado com droga e o pareado com veículo (Figura 2, painel superior).

- A diferença de tempo gasto no compartimento pareado com droga vs. compartimento pareado com veículo não foi significativamente diferente do grupo Controle e do grupo Hero (Figura 2, painel inferior).

- No grupo Hero-A 1:

- O tempo gasto foi maior no compartimento pareado com droga do que no compartimento pareado com veículo (Figura 2, painel superior).

■ A diferença de tempo gasto no compartimento pareado com droga versus pareado com veículo foi maior que no grupo Controle e não significativamente diferente do grupo Hero (Figura 2, painel inferior).

[0113] - D-anfetamina a 0,5 mg/kg, mas não a 1 mg/kg diminuiu a distância total percorrida em dois compartimentos (Figura 3).

[0114] Conclusões: Estes resultados não mostram um efeito confiável de D-anfetamina na preferência de local induzida por heroína.

[0115] A D-anfetamina (0,5 mg/kg) não reduziu significativamente o aumento de tempo induzido por heroína no compartimento pareado com droga e não teve efeito no aumento induzido pela heroína da distância percorrida no compartimento pareado com droga.

[0116] A D-anfetamina (1 mg/kg) não modificou os aumentos de tempo gasto induzidos pela heroína e a distância percorrida no compartimento pareado com droga.

Efeito do mazindol na preferência de local induzida pela heroína

[0117] O Mazindol (0,125, 0,25, 0,5, 1 e 2 mg/kg) administrado antes da sessão de preferência induziu os seguintes efeitos:

[0118] - Mazindol (0,125 mg) não teve nenhum efeito significativo sobre os aumentos induzidos por heroína de distância percorrida (Figura 1) e de tempo gasto (Figura 2) no compartimento pareado com droga.

[0119] - Mazindol (0,25 mg/kg):

o Reduziu significativamente o aumento induzido pela heroína da diferença de distância percorrida no compartimento pareado com droga vs. no compartimento pareado com veículo (Figura 1, painel inferior), mas esse efeito foi parcial, uma vez que o grupo Hero-Mz 0,25 percorreu mais distância no compartimento pareado com droga do que no compartimento pareado com veículo (Figura 1, painel superior).

o Tendeu a reduzir o aumento do tempo induzido por heroína no compartimento pareado com droga: o tempo gasto pelo grupo Hero-Mz 0,25 não foi significativamente diferente entre o compartimento pareado com droga e o pareado com veículo (Figura 2, painel superior), não foi significativamente diferente do grupo Controle, mas também não foi significativamente diferente do grupo Heroína (Figura 2, painel inferior).

[0120] - Mazindol (0,5 mg/kg):

o Antagonizou significativamente o aumento induzido pela heroína da diferença de distância percorrida no compartimento pareado com droga vs. no compartimento pareado com veículo: no grupo Hero-Mz 0,5, a distância percorrida não foi significativamente diferente entre o compartimento pareado com droga e pareado com veículo (Figura 1, painel superior), e a diferença de distância percorrida no compartimento pareado com droga vs. no compartimento pareado com veículo foi menor que o grupo Hero e não significativamente diferente entre o grupo Controle (Figura 1, painel inferior).

o Tendeu a reduzir o aumento do tempo induzido por heroína no compartimento pareado com droga: o tempo gasto pelo

grupo Hero-Mz 0,5 não foi significativamente diferente entre o compartimento pareado com droga e o pareado com veículo (Figura 2, painel superior), não foi significativamente diferente do grupo Controle, mas também não foi significativamente diferente do grupo Heroína (Figura 2, painel inferior).

[0121] - Mazindol (1 mg/kg):

- Não reduziu significativamente o aumento induzido pela heroína da diferença de distância percorrida no compartimento pareado com droga vs. no compartimento pareado com veículo: no grupo Hero-Mz 1, a distância percorrida tendeu ($p = 0,06$) para ser maior que o compartimento pareado com droga e o compartimento pareado com o veículo (Figura 1, painel superior) e a diferença de distância percorrida no compartimento pareado com droga vs. no compartimento pareado com veículo não foi significativamente diferente do grupo Hero e foi maior que o grupo Controle (Figura 1, painel inferior).

- Não modificou significativamente o aumento do tempo induzido por heroína no compartimento pareado com droga (Figura 2).

[0122] - Mazindol (2 mg) não teve nenhum efeito significativo sobre os aumentos induzidos por heroína de distância percorrida (Figura 1) e de tempo gasto (Figura 2) no compartimento pareado com droga.

[0123] Mazindol diminuiu a atividade locomotora em todas as doses testadas, exceto a 2 mg/kg (Figura 3).

[0124] Conclusões. Estes resultados mostram que o mazindol (0,25, 0,5 mg/kg) diminuiu a preferência de local induzida pela heroína.

[0125] O aumento induzido por heroína da distância percorrida no compartimento pareado com droga foi reduzido por mazindol (0,25 mg/kg) e foi antagonizado por mazindol (0,5 mg/kg). A distância percorrida não foi significativamente diferente entre o compartimento pareado com droga e o compartimento pareado com veículo nos animais tratados com mazindol (0,5 mg/kg), e não houve diferença significativa de tempo gasto no compartimento pareado com droga versus o pareado com veículo em animais tratados com mazindol (0,25, 0,5 mg/kg). O Mazindol (0,125, 1 e 2 mg/kg) não induziu modificações na distância percorrida e no tempo gasto nos compartimentos pareados com droga versus os pareados com veículos e, portanto, não induziu efeitos sugerindo uma diminuição da preferência de local induzida por heroína.

[0126] **Tabela 5** - Distância percorrida nos dois compartimentos, no compartimento pareado com veículo, no compartimento pareado com droga, e no compartimento pareado com droga menos compartimento pareado com veículo, e tempo gasto no compartimento pareado com veículo, no compartimento pareado com droga e no compartimento pareado com droga menos compartimento pareado com veículo na sessão de preferência. *Análise estatística. "p droga versus veículo": dentro de cada grupo individual, valores p para as comparações da distância percorrida e do tempo gasto no compartimento pareado com droga versus o compartimento pareado com veículo (Student pareado com duas caudas). "p vs. Controle" e "p vs. Hero": comparação vs.*

grupo Controle e vs. grupo Heroína, respectivamente, da distância total percorrida e das diferenças de distância percorrida e de tempo gasto entre o compartimento pareado com droga e o compartimento pareado com veículo, de grupos Heroína versus o grupo Controle (teste *t* de Student não pareado bicaudal).

Grupo		Dia 12 - Sessão de preferência						
		Distância (cm)				Tempo (seg.)		
		Droga + Veículo	Compartimento		Droga- Veículo	Compartimento		Droga- Veículo
			Veículo	Droga		Veículo	Droga	
Controle	Média	13942,1	7220,9	6721,2	-499,6	951,7	848,3	-103,5
N=24	SEM	550,5	336,4	365,9	437,1	38,1	38,1	76,2
<i>p</i> droga vs. veículo ≤		0,265				0,188		
Hero	Média	13892,0	5948,4	7943,6	1995,3	776,3	1023,7	247,4
N=24	SEM	499,5	322,9	274,6	331,5	27,9	27,9	55,8
<i>p</i> droga vs. veículo ≤		0,001				0,001		
<i>p</i> vs. Controle ≤		0,947			0,001			0,001
Hero-A 0,5	Média	11379,9	4582,7	6797,2	2214,6	815,5	984,5	168,9
N=11	SEM	662,9	326,4	410,9	333,6	64,6	64,6	129,3
<i>p</i> droga vs. veículo ≤		0,001				0,221		
<i>p</i> vs. Controle ≤		0,010			0,001			0,064
<i>p</i> droga vs. Hero ≤		0,006			0,688			0,516

Hero-A 1	Média	13005,6	5588,9	7416,7	1827,8	751,7	1048,3	296,5
N=12	SEM	677,8	330,7	553,2	609,3	57,6	57,6	115,1
<i>p</i> droga vs. veículo \leq			0,012			0,026		
<i>p</i> vs. Controle \leq		0,314			0,004			0,006
<i>p</i> droga vs. Hero \leq		0,307			0,794			0,667
Hero-Mz 0,125	Média	9800,4	4176,5	5623,8	1447,3	694,3	1105,7	411,3
N=11	SEM	764,5	418,2	435,1	379,3	66,4	66,4	132,8
<i>p</i> droga vs. veículo \leq			0,003			0,011		
<i>p</i> vs. Controle \leq		0,001			0,009			0,001
<i>p</i> droga vs. Hero \leq		0,001			0,330			0,186
Hero-Mz 0,25	Média	9390,5	4298,4	5092,1	793,8	866,1	933,9	67,8
N=12	SEM	518,8	266,0	335,6	312,5	48,7	48,7	97,4
<i>p</i> droga vs. veículo \leq			0,027			0,501		
<i>p</i> vs. Controle \leq		0,001			0,058			0,190
<i>p</i> droga vs. Hero \leq		0,001			0,027			0,095
Hero-Mz 0,5	Média	8164,5	3752,8	4411,7	659,0	834,9	965,1	130,1
N=11	SEM	557,0	246,6	377,2	309,8	62,8	62,8	125,5
<i>p</i> droga vs. veículo \leq			0,059			0,324		

<i>p vs. Controle</i> ≤		0,001				0,099			0,107
<i>p droga vs. Hero</i> ≤		0,001				0,018			0,326
Hero-Mz 1	Média	9746,4	4281,9	5464,5	1182,6	714,0	1086,0	372,0	
N=12	SEM	879,3	458,4	597,7	601,3	83,2	83,2	166,4	
<i>p droga vs. veículo</i> ≤			0,075				0,047		
<i>p vs. Controle</i> ≤		0,001				0,032			0,005
<i>p droga vs. Hero</i> ≤		0,001				0,207			0,382
Hero-Mz 2	Média	12086,8	5047,9	7038,9	1990,9	710,3	1089,7	379,3	
N=12	SEM	1332,9	604,6	761,2	336,6	62,4	62,4	124,8	
<i>p droga vs. veículo</i> ≤			0,001				0,011		
<i>p vs. Controle</i> ≤		0,136				0,001			0,001
<i>p droga vs. Hero</i> ≤		0,132				0,994			0,271

Determinação da preferência de local induzida por mazindol

[0127] Os resultados da sessão de preferências são apresentados na Tabela 6.

[0128] Mazindol (2 mg/kg), administrado antes das sessões de drogas induziu os seguintes efeitos na sessão de preferência:

[0129] - Um aumento da diferença de distância percorrida no compartimento pareado com droga versus o compartimento pareado com veículo:

- o No grupo MAZ 2, assim como no grupo Hero, mas não no grupo Controle, a distância percorrida foi maior no compartimento pareado com droga do que no compartimento pareado com veículo (Figura 7, painel superior esquerdo)

- o A diferença de distância percorrida no compartimento pareado com droga versus pareado com veículo foi maior no grupo MAZ 2 do que no grupo Controle e não foi significativamente diferente entre o grupo MAZ 2 e o grupo Hero (Figura 7, painel superior direito).

[0130] - Um aumento do tempo gasto no compartimento pareado com droga versus o compartimento pareado com veículo:

- o No grupo MAZ 2, assim como no grupo Hero, mas não no grupo controle, o tempo gasto foi maior no compartimento pareado com droga do que no compartimento pareado com veículo (Figura 7, painel inferior esquerdo).

- o A diferença de tempo gasto no compartimento pareado com droga vs. pareado com veículo foi maior no grupo MAZ 2 do que no grupo Controle e não foi significativamente diferente entre o grupo MAZ 2 e o grupo Hero (Figura 7, painel inferior direito).

[0131] Conclusões. Mazindol (2 mg/kg) induziu uma preferência de local.

[0132] O Mazindol (2 mg/kg) aumentou drasticamente a distância percorrida e o tempo gasto no compartimento pareado com droga em comparação com o compartimento pareado com veículo na sessão de preferências. Estes efeitos foram da mesma extensão que os induzidos pela heroína (1,25 mg/kg).

[0133] **Tabela 6.** Distância percorrida nos dois compartimentos, no compartimento pareado com veículo, no compartimento pareado com droga e no compartimento pareado com droga menos o compartimento pareado com veículo e o tempo gasto no compartimento pareado com veículo, no compartimento pareado com droga e no compartimento pareado com droga menos o compartimento pareado com o veículo na sessão de preferências. *Análise estatística. "p droga versus veículo": dentro de cada grupo individual, valores p para as comparações da distância percorrida e do tempo gasto no compartimento pareado com droga versus o compartimento pareado com veículo (Student pareado com duas caudas). "p vs. Controle" e "p vs. Hero": comparação vs. grupo Controle e vs. grupo Heroína, respectivamente, da distância total percorrida e das diferenças de distância percorrida e de tempo gasto entre o compartimento pareado com droga e o compartimento pareado com veículo, de grupos Heroína versus o grupo Controle (teste t de Student não pareado bicaudal).*

Grupo		Dia 12 - Sessão de preferência						
		Distância (cm)				Tempo (seg.)		
		Droga + Veículo	Compartimento		Droga- Veículo	Compartimento		Droga- Veículo
			Veículo	Droga		Veículo	Droga	
Controle	Média	13431,6	7225,3	6206,4	-1018,9	975,8	824,2	-151,5

N=12	SEM	423,6	459,3	373,1	721,7	56,0	56,0	112,0
<i>p</i> droga vs. veículo \leq		0,186				0,203		
Hero	Média	13647,5	5728,4	7919,1	2190,6	737,0	1063,0	325,9
N=12	SEM	815,3	527,5	465,9	570,9	41,8	41,8	83,7
<i>p</i> droga vs. veículo \leq		0,001				0,001		
<i>p</i> vs. Controle \leq		0,816			0,001			0,001
MAZ 2	Média	14858,2	5845,2	9013,0	3167,8	722,7	1077,3	354,6
N=12	SEM	571,5	383,2	496,4	678,1	49,1	49,1	98,2
<i>p</i> droga vs. veículo \leq			0,001			0,002		
<i>p</i> vs. Controle \leq		0,057			0,001			0,001
<i>p</i> droga vs. Hero \leq		0,237			0,282			0,826

Síndrome de abstinência precipitada de heroína por Naloxona

[0134] Os resultados são apresentados na Tabela 7.

[0135] A heroína induziu um aumento da pontuação global (Figura 4) e das pontuações para perda de peso, tentativas de fuga, *wet-dog-shake* (Figura 5), diarreia, fasciculação facial ou ranger de dentes e saliva profusa (Figura 6).

[0136] A heroína também não aumentou significativamente as pontuações de constrições abdominais e cromodacrilorreia.

[0137] A D-anfetamina (1 mg/kg) não reduziu a pontuação global (Figura 4) e os diferentes sintomas de abstinência (Figura 5) (Figura 6). Por outro lado, a D-anfetamina tendeu a aumentar no sintoma a cromodacrilorreia. Este aumento não foi significativo provavelmente devido ao pequeno número de indivíduos no grupo de anfetamina.

[0138] Mazindol:

[0139] - Reduziu a pontuação global; esse efeito foi significativo em todas as doses, exceto 0,125 mg/kg (Figura 4).

[0140] - Reduziu as pontuações para *wet-dog-shake* (efeito significativo a 1 e 2 mg/kg) (Figura 5), fasciculação facial ou ranger de dentes (significativo a 2 mg/kg) e salivação profusa (significativa em todas as doses, exceto 2 mg/kg) (Figura 6).

[0141] - Não reduziu significativamente as pontuações para perda de peso e tentativa de fuga, que foram, pelo contrário, aumentadas por mazindol (2 mg/kg) (Figura 5) e diarreia (Figura 6).

[0142] Conclusões. Mazindol reduziu os sintomas de abstinência de heroína.

[0143] Mazindol diminuiu os sintomas de abstinência de heroína precipitada por naloxona. Este efeito foi significativo em 0,25, 0,5, 1 e 2 mg/kg, mas não em 0,125 mg/kg. D-anfetamina a 1 mg/kg não reduziu os sintomas de abstinência de heroína.

[0144] **Tabela 7** – Síndrome de abstinência de heroína precipitada por Naloxona. 1: pontuação global e pontuações para os diferentes sintomas, 2: perda de peso, 3: tentativas de fuga, 4: constrições abdominais, 5: wet-dog-shake, 6: diarreia, 7: fasciculação facial ou ranger de dentes, 8: movimentos de engolir, 9: salivação profusa, 10: cromodacrilorreia, 11: ptose, 12: postura anormal, 13: ereção ou ejaculação e 14: irritabilidade. *Análise estatística. Diferença vs. grupo salino ou vs. grupo Hero: valores p (teste U de Mann-Whitney).*

Grupo	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9. SP	10.	11.	12.	13.	14.
	Pont.	P.P	T.F.	C.A.	WDS	Diar	FFRD	ME		C	P	PA	EE	I
	Glob													
Salina	Média	0,8	0,0	0,0	0,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
n=8	SEM	0,5	0,0	0,0	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Hero	Média	22,4	1,1	4,1	3,4	2,0	2,0	0,9	5,5	1,1	0,1	0,2	0,0	0,0
n=14	SEM	2,4	0,4	2,8	0,3	0,0	0,0	0,3	0,8	0,6	0,1	0,2	0,0	0,0
Anf 1	Média	22,5	2,0	1,8	3,5	2,0	2,0	1,0	5,3	5,0	0,0	0,0	0,0	0,0
n=4	SEM	3,0	0,4	0,5	0,5	0,0	0,0	0,6	1,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Maz 0,125	Média	13,2	1,0	2,8	2,8	0,8	1,6	1,2	0,0	2,0	0,0	0,0	0,0	0,0
n=5	SEM	6,0	0,6	0,4	0,8	0,5	0,4	0,5	0,0	1,2	0,0	0,0	0,0	0,0
p vs Hero		0,2	0,3	0,9	0,6	0,06	0,6	0,6	0,02	0,6	0,9	0,9	1	1

Maz 0,25	Média	8,3	1,2	0,7	0,0	1,7	1,0	2,0	1,0	0,0	0,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
n=6	SEM	2,2	0,7	0,3	0,0	0,8	0,4	0,0	0,4	0,0	0,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<i>p vs Hero</i>		0,02	0,4	0,4	0,5	0,08	0,09	1	0,9	0,0007	0,9	0,9	0,9	0,9	1	1	1	1
Maz 0,5	Média	9,7	1,7	1,7	0,0	3,0	1,0	2,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
n=6	SEM	1,6	0,9	0,6	0,0	0,7	0,4	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<i>p vs Hero</i>		0,001	0,5	0,4	0,5	0,7	0,9	1	0,4	0,0007	0,5	0,9	0,9	0,9	1	1	1	1
Maz 1	Média	14,0	3,2	2,5	0,0	1,0	1,7	2,0	0,3	1,2	1,7	0,0	0,0	0,0	0,5	0,0	0,5	0,0
n=6	SEM	2,2	0,5	0,3	0,0	0,7	0,3	0,0	0,3	1,2	1,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,0	0,0
<i>p vs Hero</i>		0,03	0,1	0,02	0,5	0,02	0,6	1	0,4	0,04	0,7	0,9	0,9	0,9	0,6	1	1	1
Maz 2	Média	10,4	3,0	1,6	0,0	0,4	2,0	0,4	0,0	1,4	1,0	0,0	0,0	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0
n=5	SEM	3,4	0,9	0,5	0,0	0,4	0,0	0,4	0,0	1,4	1,0	0,0	0,0	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0
<i>p vs Hero</i>		0,02	0,3	0,5	0,5	0,005	1	0,01	0,2	0,06	1	0,9	0,7	1	1	1	1	1

REFERÊNCIAS

- (1) <http://www.pewtrusts.org/~media/assets/2015/03/substanceusedisordersandtheroleofthestates.pdf> Acessado por último em 1 de setembro de 2017.
- (2) <https://www.businessgrouphealth.org/pub/f3151957-2354-d714-5191-c11a80a07294> Acessado por último em 1 de setembro de 2017.
- (3) Bremer PT, et al.: Development of a Clinically Viable Heroin Vaccine. *J. Am. Chem. Soc.* 2016;139(25)8601-8611.
- (4) Hadler J: Mazindol, a New Non-Amphetamine Anorexigenic Agent. *J Clin Pharmacology.* 1972;12(11):453-45.
- (5) Kim SS, Lee HW, Lee KT: Validated method for determination of mazindol in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2009;877:1011-16.
- (6) Seibyl JP, et al.: Mazindol and cocaine addiction in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1992;31:1172-1183.
- (7) Stine SM, et al. Mazindol treatment for cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend.* 1995;39(3):245-52.
- (8) Margolin A, et al. Mazindol for relapse prevention to cocaine abuse in methadone-maintained patients. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 1995;21(4)469-81.
- (9) Schlussman SD, Zhang Y, Hsu NM, Allen JM, Ho A, Kreek MJ. Heroin-induced locomotor activity and conditioned place

preference in C57BL/6J and 129P3/J mice. *Neurosci Lett.* 2008; 440(3):284-8.

(10) Jiang LH, Wang J, Wei XL, Liang QY, Cheng TT. Exogenous sodium hydrosulfide can attenuate naloxone-precipitated withdrawal syndromes and affect cAMP signaling pathway in heroin-dependent rat's nucleus accumbens. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(14):1974-82.

(11) Gellert VF, Holtzman SG. Development and maintenance of morphine tolerance and dependence in the rat by scheduled access to morphine drinking solutions. *J Pharmacol Exp Ther.* 1978;205:536-546.

(12) Robeldo-Gonzalez et al. Repeated administration of mazindol reduces spontaneous pain-related behaviors without modifying bone density and microarchitecture in a mouse model of complete Freund's adjuvant-induced knee arthritis. *Journal of Pain Research* 2017;10 1777-1786.

REIVINDICAÇÕES

1. Mazindol para uso no tratamento de distúrbios relacionados ao uso de substâncias **caracterizado pelo fato de que** a substância é um opioide.

2. Composição compreendendo mazindol e opcionalmente um transportador ou excipiente farmacologicamente aceitável e/ou um diluente **caracterizada pelo fato de que** é para uso no tratamento de distúrbios de abuso de substâncias, em que a substância é um opioide.

3. Método de tratamento de distúrbio de abuso de substância **caracterizado pelo fato de que** compreende a administração de mazindol ou composição compreendendo mazindol a um sujeito, em que a substância é um opioide.

4. Uso ou método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado pelo fato de que** a substância é heroína.

5. Uso ou método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado pelo fato de que** o mazindol ou a composição compreendendo mazindol é administrado via administração oral, preferencialmente na forma de um comprimido.

6. Uso ou método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 5, **caracterizado pelo fato de que** a administração é diária.

7. Uso ou método, de acordo com a reivindicação 5 ou 6, **caracterizado pelo fato de que** o comprimido compreende 1 a 6 mg de mazindol.

8. Uso ou método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizado pelo fato de que** o mazindol está na forma de um comprimido do tipo matriz multicamada compreendendo:

pelo menos uma camada de liberação imediata (IR) compreendendo mazindol e pelo menos um diluente,

pelo menos uma camada de liberação sustentada (SR) compreendendo mazindol e pelo menos um polímero de liberação sustentada, independente de pH e insolúvel em água.

9. Uso ou método, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado pelo fato de que** a razão em peso entre a(s) camada(s) IV e a(s) camada(s) SR está entre 40:60 e 80:20, preferencialmente entre 50:50 e 70:30, mais preferencialmente 50:50.

10. Uso ou método, de acordo com a reivindicação 8 ou 9, **caracterizado pelo fato de que** o comprimido tem uma dissolução entre 60% e 80% em 1 hora e entre 70% e 90% em 2 horas.

11. Uso ou método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 10, **caracterizado pelo fato de que** é para tratamento da dor.

FIGURA 1

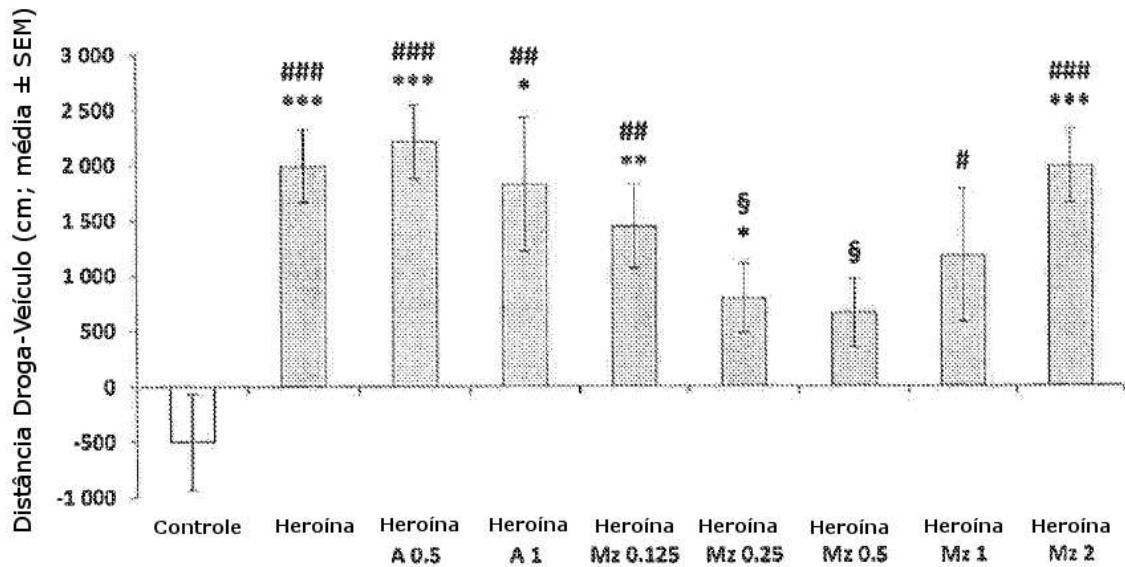
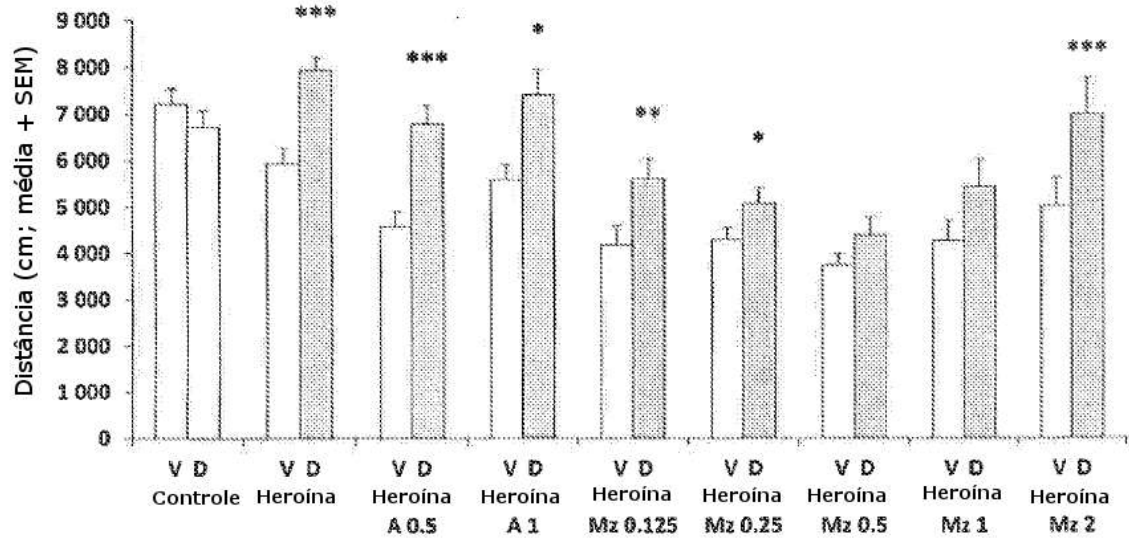


FIGURA 2

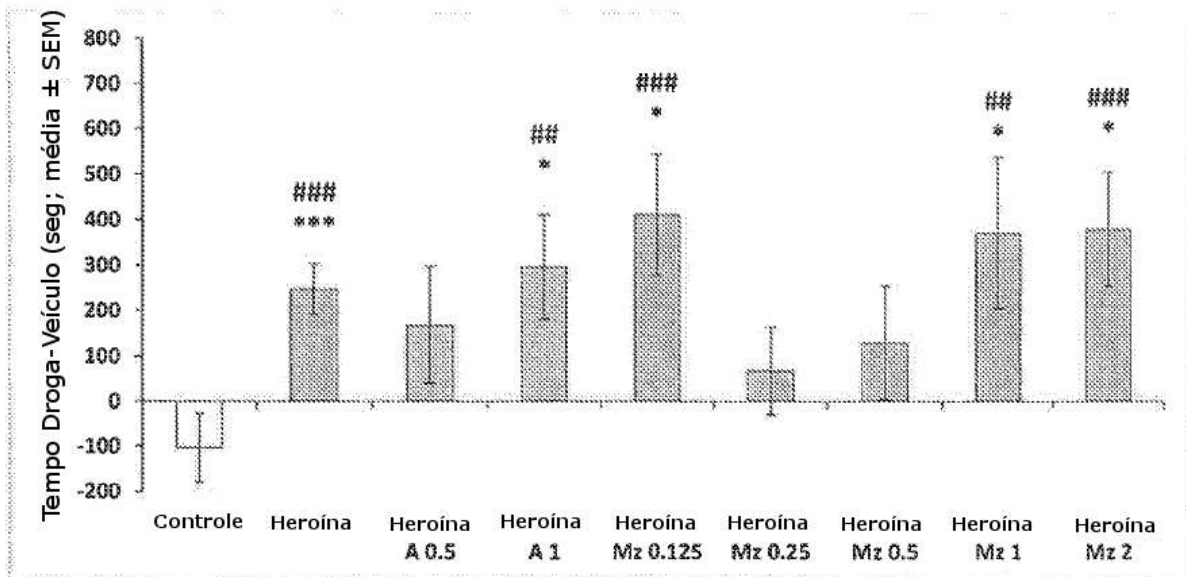
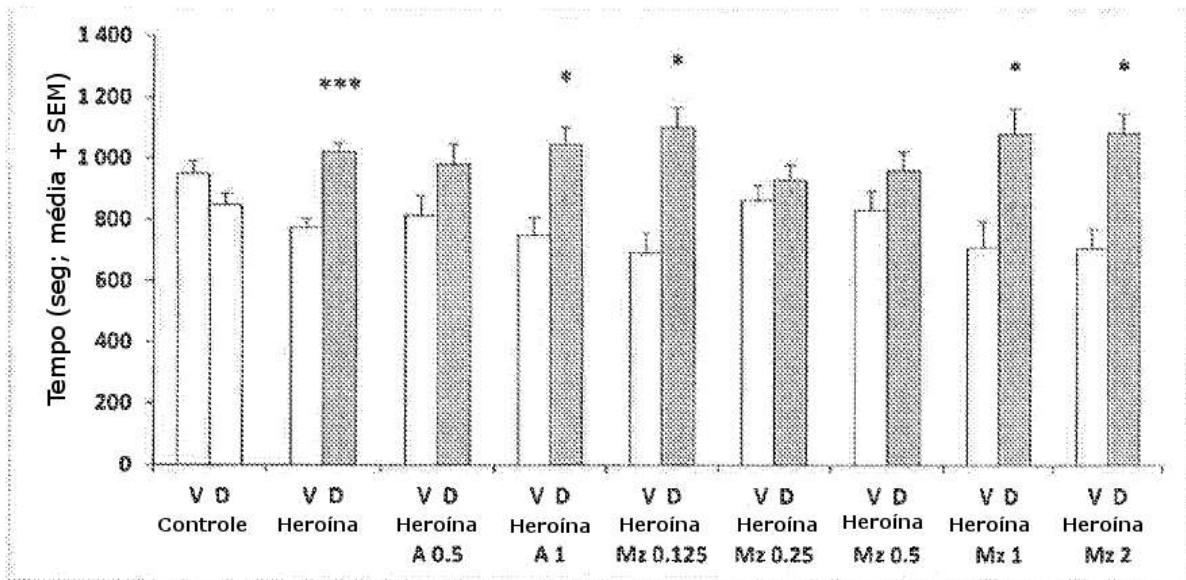


FIGURA 3

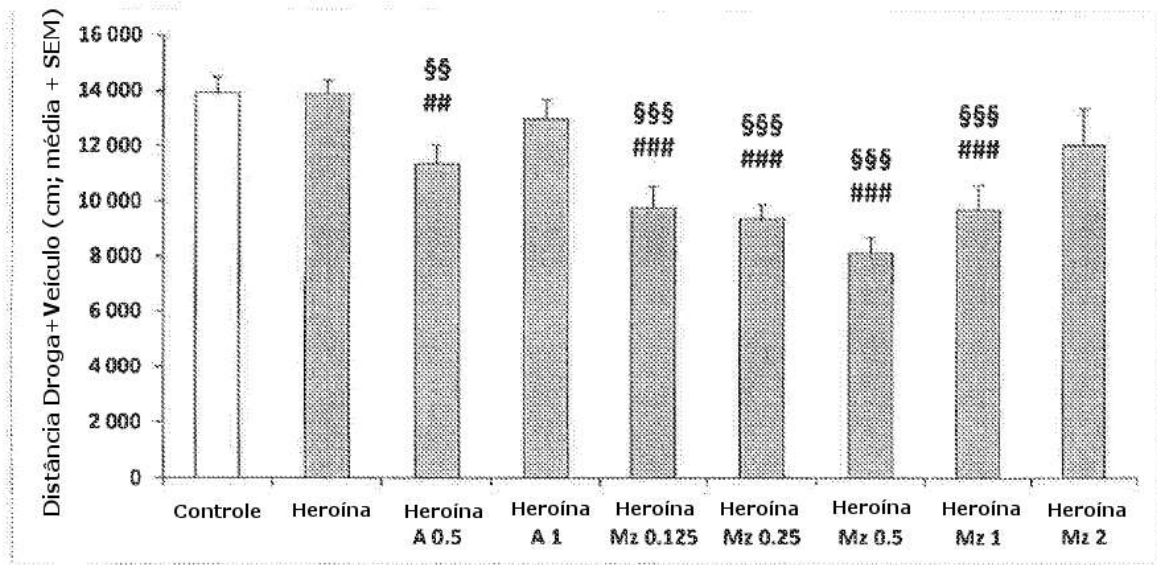


FIGURA 4

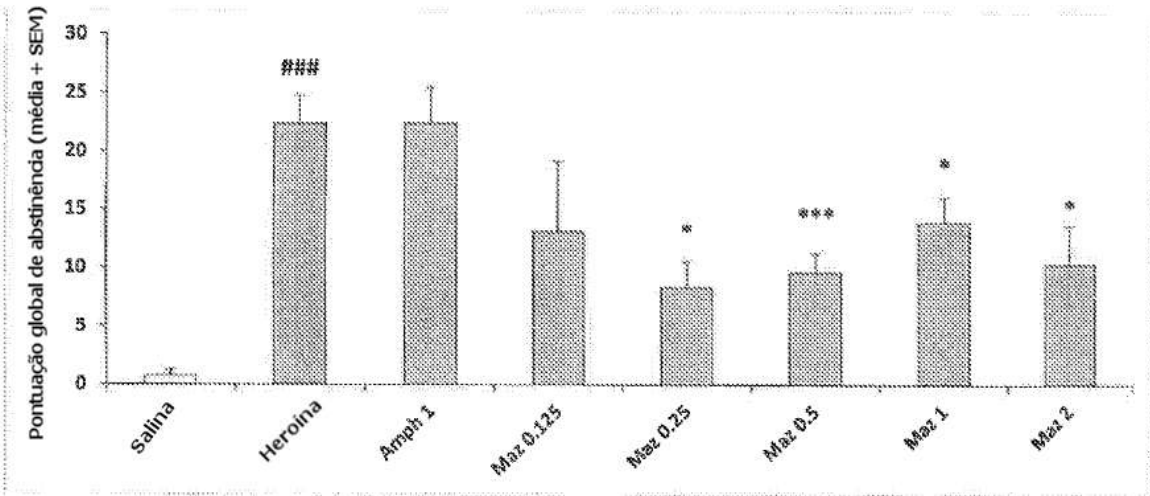


FIGURA 5

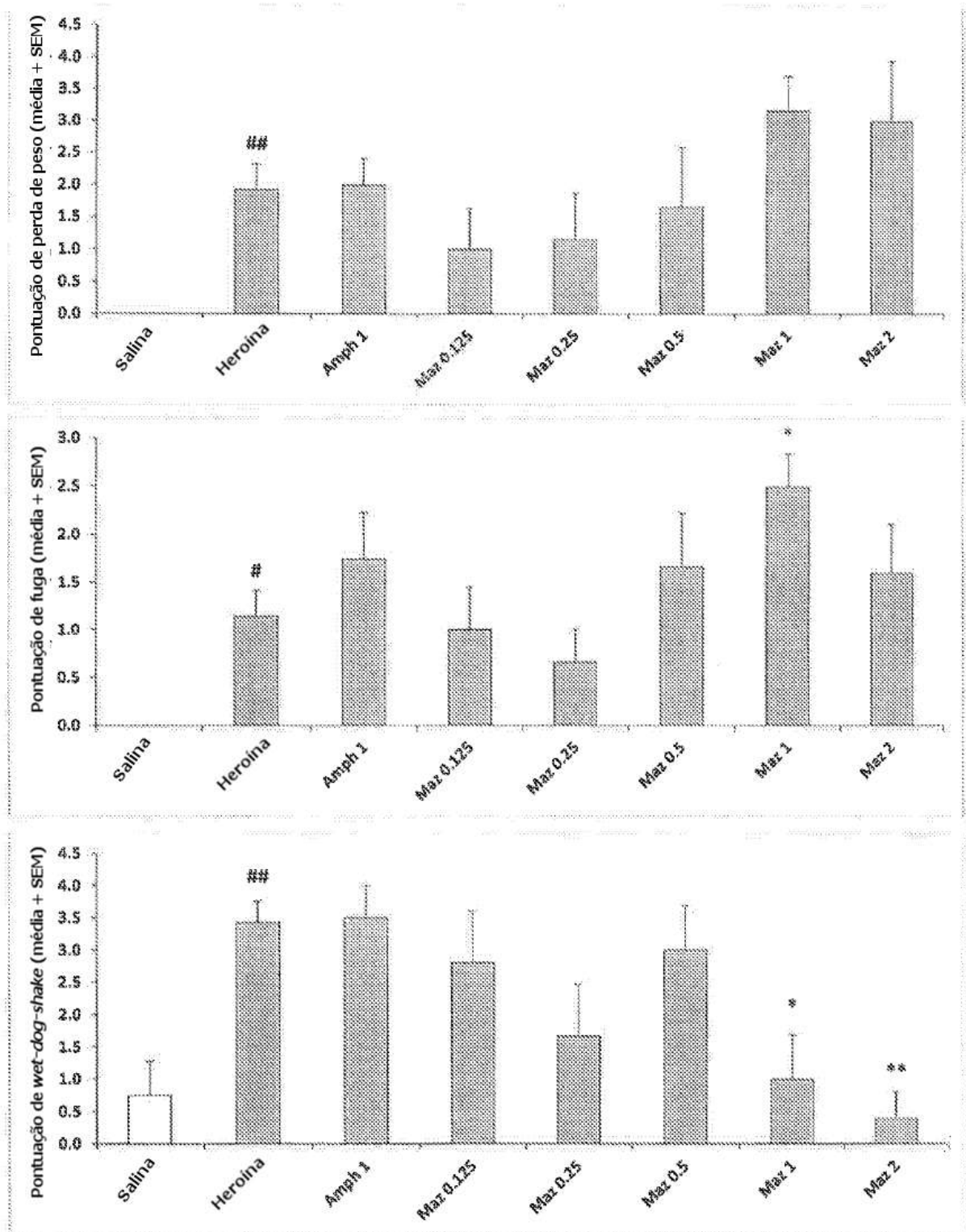


FIGURA 6

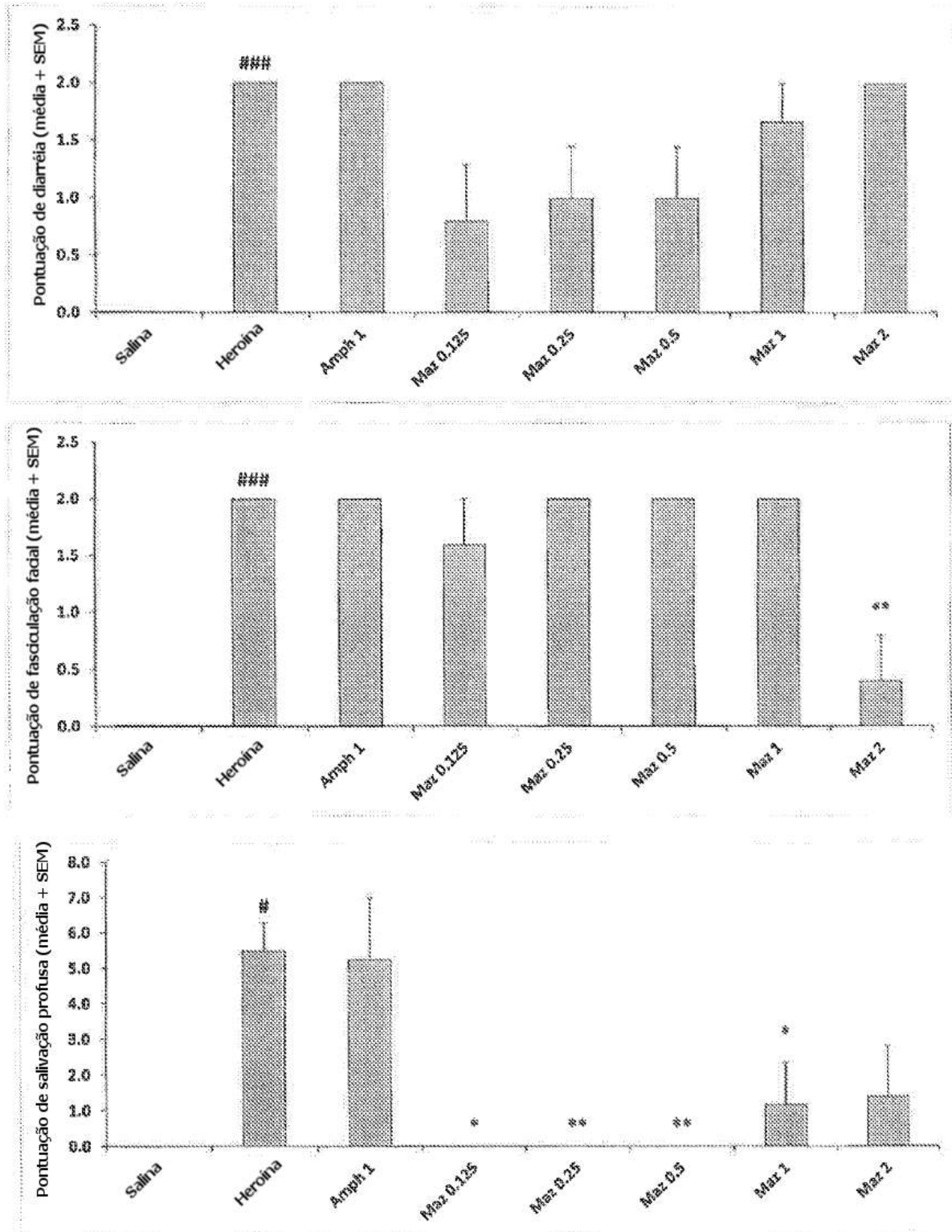
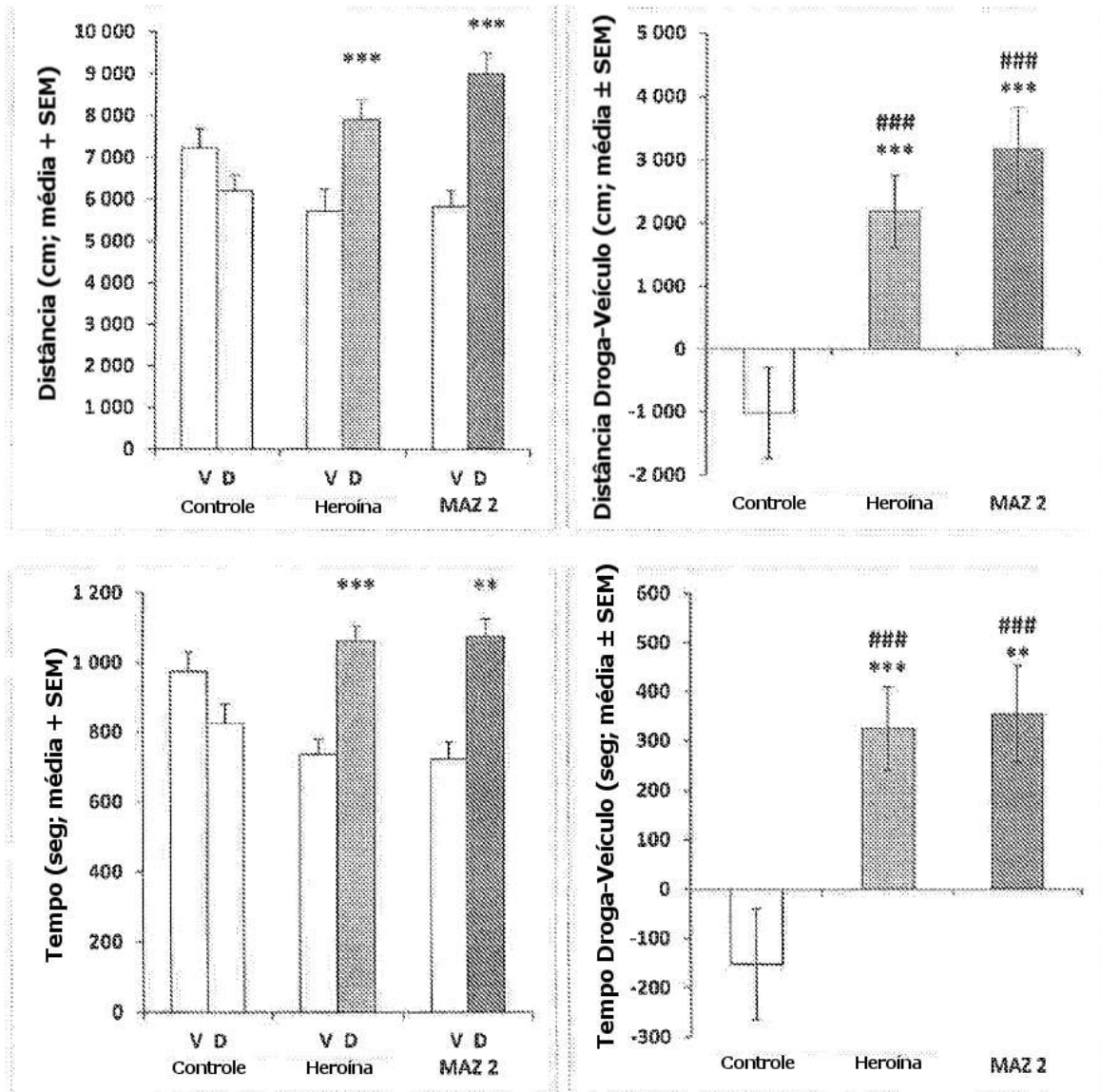


FIGURA 7



RESUMO

**MAZINDOL PARA USO NO TRATAMENTO DE DISTÚRBO DE USO DE SUBSTÂNCIAS,
COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO MAZINDOL, MÉTODO DE TRATAMENTO DE
DISTÚRBO DE ABUSO DE SUBSTÂNCIAS**

A presente invenção refere-se ao mazindol para uso no tratamento de distúrbios de dependência e uso de substâncias, em que a substância é um opioide, uma composição compreendendo mazindol e opcionalmente um transportador ou excipiente farmacologicamente aceitável e/ou um diluente, para uso no tratamento de distúrbio de abuso de substâncias, em que a substância é um opioide e um método de tratamento de distúrbio de abuso de substância, que compreende a administração de mazindol ou uma composição compreendendo mazindol a um sujeito, em que a substância é um opioide. O opioide é preferencialmente heroína.