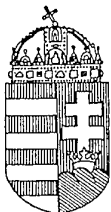


HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMANYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés száma: 1971/91
(22) A bejelentés napja: 1991. 06. 13.
(30) Elsőbbségi adatok:
537 175 1990. 06. 13. US

(40) A közzététel napja: 1992. 10. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 08. 30. SZKV 93/08

208 080 B

(51) Int. Cl.⁵
A 61 K 31/505

(72) Feltaláló:
Meert, Theo Frans, Rumst (BE)

(73) Szabadalmaz:

Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse (BE)

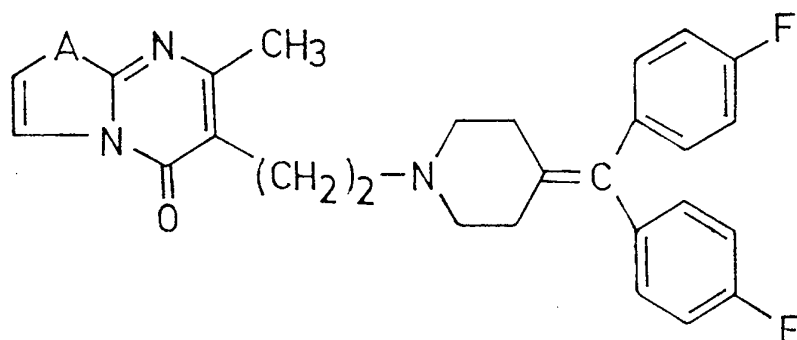
(74) Képviselő:
Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54) Eljárás viselkedést befolyásoló szerek megvonása által okozott tünetek krónikus fázisának kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás viselkedést befolyásoló szerek megvonása vagy ezekről való tartózkodás által okozott tünetek krónikus fázisának kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására. A találmány

szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítmények hatóanyagként (I) általános képletű vegyületeket tartalmaznak, ahol A jelentése metilénecsoport vagy kénatom.



(1)

A leírás terjedelme: 6 oldal (ezen belül 1 lap ábra)

HU 208 080 B

A találmány tárgya eljárás viselkedést befolyásoló szerek megvonása által okozott tünetek krónikus fázisának kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

Ismeretes, hogy a viselkedést befolyásoló szerek, például az alkohol, nyugtatók, élnkítőszerk, opiátok, hallucinogének, nikotin gyakori fogyasztása sok esetben különböző fokú szenvedélyhez vezet. Az ilyen szenvedélyre rendszerint jellemző az az iránti szükséglet vagy vágy, hogy az illető személy a hatóanyagot alkalmazhassa és hozzájusson – nem ritkán – minden áron, továbbá jellemző, hogy a kívánt hatás eléréséhez a dózist emelni kell. Ez általában az ilyen hatóanyagok hatásától való pszichológiai és rendszerint fiziológiai függőséghez vezet, és végül a szenvedély-beteget és a társadalmat károsítja.

Ha a szenvedély egy bizonyos foka kialakult, a hatóanyagtól való tartózkodás súlyos problémákat okoz, amelyeket nemkívánatos fizikai és pszichikai tünetek kísérnek. Ezért nem csak a szenvedélybetegeknek, de a társadalomnak is szüksége van egy olyan szerre, amely csökkenti vagy megszünteti az ilyen szenvedélyt, és ha lehet csillapítja vagy kiküszöböli az ilyen, viselkedést befolyásoló hatóanyagok elvonásával kapcsolatos tüneteket.

Ismeretes, hogy a viselkedést befolyásoló szerek megvonása utáni időszak két fázisra, akut és krónikus fázisra osztható. Az első vagy akut fázisra főleg fizikai tünetek, így arcrángás, remegés, hasmenés stb., míg a második vagy krónikus fázisra főleg pszichológiai rendellenességek, mint például a szer iránti kénzó vágy, alvászavar, levertség, viselkedési rendellenességek stb. jellemzők.

Neal és munkatársai a *Psychopharmacology*, 100(2), 258–266 (1990) irodalmi helyen ritanserint alkalmazását ismertetik az izobutil-metil-xantinnal kiváltott, morfin megvonása által okozottakhoz hasonló tünetek akut fázisának kezelésére.

Handley és munkatársai az *Eur. J. Pharmacology* 183(5), 1924 (1990) irodalmi helyen a ritanserinnel morfin megvonása után fellépő arcrángás csökkentésére történő alkalmazását ismertetik.

Úgy találtuk, hogy bizonyos 4-[bisz(halogén-fenil)-metilén]-1-piperidinil-származékok alkalmasak a viselkedést befolyásoló hatóanyagok megvonása által okozott tünetek krónikus fázisának kezelésére.

A találmány tárgya tehát eljárás olyan készítmények előállítására, amelyek viselkedést befolyásoló hatóanyagok rabjává vált szenvedélybetegeknél a megvonási tünetek krónikus fázisának kezelésére alkalmasak, és amelyek hatóanyagként (I) általános képletű vegyületeket vagy ezek farmakológiailag elfogadható savaddíciós sóit tartalmaznak, ahol A jelentése metilén-csoport vagy kénatom.

Az olyan (I) általános képletű vegyület, ahol A jelentése kénatom, azaz a 6-{2-[4-[bisz(4-fluor-fenil)-metilén]-1-piperidinil]-etil}-7-metil-5H-tiazolo[3,2-a]-pirimidin-on generikus neve ritanserin. Az olyan (I) általános képletű vegyület, ahol A jelentése metilén-csoport, azaz a 3-{2-[4-bisz(flúor-fenil)-metilén]-1-piperi-

dinil]-etil}-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on generikus neve seganserin. Ezeket a vegyületeket, valamint előállítási eljárásukat ismerteti a 4 485 107 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás.

A „farmakológiailag elfogadható savaddíciós só” kifejezésen olyan sókat értünk, amelyeket az (I) általános képletű vegyületek bázisos formájának a megfelelő savval végzett kezelésével kapunk. Ilyen savak például a szervetlen savak, mint pl. a sósav, hidrogén-bromid, kénsav, salétromsav, foszforsav stb.; a szerves savak, mint pl. ecetsav, propionsav, hidroxiecetsav, 2-hidroxipropionsav, 2-oxo-propionsav, etán-disav, propán-disav, bután-disav, (Z)-2-butén-disav, (E)-2-butén-disav, 2-hidroxibután-disav, 2,3-dihidroxibután-disav, 2-hidroxil,2,3-propán-trikarbonsav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, benzolszulfonsav, 4-metil-benzolszulfonsav, ciklohexánszulfonsav, 2-hidroxibenzoészav, 4-amino-2-hidroxibenzoészav stb. A „farmakológiailag elfogadható savaddíciós sók” kifejezés magában foglalja azokat a szolvátokat is, amelyeket az (I) általános képletű vegyületek képeznek, ezek szintén az igényelt oltalmi körbe tartoznak. Ilyen szolvátok például a hidrátok, alkoholátok stb.

Az említett, viselkedést befolyásoló hatóanyagok körébe számos szer tartozik, így például az alkohol; nyugtatók, mint pl. a barbiturátok, pl. pentobarbital, a benzodiazepinek, pl. librium, valium; az élnkítőszerk, pl. a kokain, amfetaminok és nikotin; az opiátok, mint pl. a fentanil, alfentanil és heroin; a hallucinogének, mint pl. az LSD, ezek önmagukban vagy keverék formájában. Ide tartoznak továbbá a különböző, a fenti szereket tartalmazó készítmények, mint például a különböző alkoholos italok, dohány, ópium, hasis, marihuána stb. Bizonyos fenti, viselkedést befolyásoló hatóanyagokat szoktak egyszerűen droként vagy narkotikumként is említeni.

Az olyan személy, aki folyamatosan fogyaszt, illetve alkalmaz ilyen, viselkedést befolyásoló hatóanyagot, rendszerint annak rabjává válik. Előfordul, hogy ez már akkor is kialakul, ha a hatóanyagot csak néhány alkalommal alkalmazta. A viselkedést befolyásoló hatóanyagok rabjaivá vált személyek szembe kerülnek az ilyen hatóanyagok iránti szükséglettel, kívánsággal vagy sóvárgással, amelynek erőssége függ az illető személytől, a függőség fokától és a hatóanyag fajtájától. Bizonyos esetekben ez a szükséglet, kívánság vagy sóvárgás a függővé vált személy jól-létének és egészségének elhanyagolásával jár (vagy azt okozza), például étvágyvesztéssel, szellemi tudatosság csökkenésével, antiszociális viselkedéssel stb. jár. Ez utóbbi faktorokat szintén a drogok nemkívánatos mellékhatásai-ként kell tekinteni, amelyek a találmány szerinti hatóanyagokkal kezelhetők.

Valamely narkotikum rabjává vált személyek, akik a viselkedést befolyásoló hatóanyag szedését abba akarják hagyni, vagy abba kell hagyniuk, számos nemkívánatos mellékhatással kerülnek szembe. A viselkedést befolyásoló hatóanyagok megvonásával vagy azoktól való tartózkodással együttjáró tünetek közül megemlíthetők a rossz közérzet, fejfájás, remegés, fé-

lelemérzés, hallucinálás, émelygés, hányás és főleg a szenvedélyt okozó, viselkedést befolyásoló hatóanyag folyamatos kívánása és az iránta való sóvárgás.

Az (I) általános képletű vegyületeket, illetve ezek savaddíciós sóit előnyösen szokásos farmakológiai készítmények formájában lehet adagolni. Ezek a készítmények az aktív komponens hatékony mennyiségét és alkalmas, farmakológiailag elfogadható vivőanyagot tartalmaznak. Ezek a készítmények az adagolás módjától függően különböző formájúak lehetnek, például tabletták, parenterális adagolásra szánt oldatok, kapszulák, orális adagolásra szánt oldatok vagy szuszpenziók, porok stb. A készítmények úgy készíthetők, hogy az aktív komponens bensegeseen elkeverjük egy vagy több alkalmas vivőanyaggal, és az így kapott elegyet a megfelelő adagolási formává alakítjuk.

A találmány tárgya tehát továbbá kompozíciók, amelyek farmakológiailag elfogadható hordozót és hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak, és amelyek a viselkedést befolyásoló hatóanyagokkal kapcsolatos szenvedély csillapítására, elnyomására vagy annak megszüntetésére, illetve a viselkedést befolyásoló hatóanyagok rabjává vált olyan személyek kezelésére alkalmasak, akik az említett hatóanyagok megvonásával vagy attól való tartózkodással kapcsolatos tünetektől szenvednek.

A találmány tárgya továbbá eljárás olyan személyek kezelésére, akik viselkedést befolyásoló hatóanyagok szedése következtében kialakult szenvedélyben szenvednek. A kezelés abban áll, hogy az említett személyeknek egy (I) általános képletű vegyületet vagy annak farmakológiailag elfogadható savaddíciós sóját adagoljuk az említett szenvedély csillapításához, elnyomásához vagy megszüntetéséhez szükséges hatásos mennyiségben.

A találmány tárgya továbbá eljárás olyan személyek kezelésére, akik szokásformáló hatóanyagok rabjává váltak, és az ilyen hatóanyagok megvonásával vagy attól való tartózkodással kapcsolatos tünetekben szenvednek. A kezelés abban áll, hogy az említett személyeknek egy (I) általános képletű vegyületet vagy annak farmakológiailag elfogadható savaddíciós sóját adagoljuk az említett tünetek csillapításához vagy megszüntetéséhez szükséges hatásos mennyiségben.

Az adagolandó mennyiség függ a kezelendő személytől, test-méretétől, a szenvedély súlyosságától, és különösen a szenvedélyt okozó, viselkedést befolyásoló hatóanyag fajtájától.

Az alkalmas napi dózis célszerűen testtömeg-kilogrammonként 0,1–50 mg, előnyösen 0,5–10 mg, még előnyösebben 0,5–5 mg.

A találmány tárgya továbbá eljárás olyan gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak, és amelyek viselkedést befolyásoló hatóanyag hatására kialakuló szenvedély csillapítására, elnyomására vagy megszüntetésére, vagy olyan, viselkedést befolyásoló hatóanyagok rabjává vált személyek kezelésére alkalmasak, akik az említett hatóanyagok megvonásával vagy azoktól való tartózkodással kapcsolatos tünetekben szenvednek.

A találmány szerinti megoldást a következő példákkal szemléltetjük közelebből, a korlátozás szándéka nélkül.

1. példa

5 Egy hétig 3%-os alkohollal itatott, majd egy hétig elvonásban részesített patkányok nagymértékben preferálták az alkoholt, amikor víz és 3%-os alkohol közül választhattak.

10 A ritanserin, amelyet az alkoholmegvonás és az alkohol és víz közül történő választás idején adagoltunk, dózistól függően csökkentette az alkohol preferálását. A 0,63 mg/kg-nál nagyobb, naponta egyszer szubkután adott ritanserin-dózisok csökkentették a teljes alkoholfogyasztást, valamint a relatív alkohol-preferálást. 10 mg/kg ritanserin, a legmagasabb dózis, amelyet vizsgáltunk, 58%-kal csökkentette az alkoholfogyasztást és a vizsgált állatok egyike sem részesítette többé kifejezetten előnyben az alkoholt. Az alkoholfogyasztással párhuzamosan fokozódott a vízfelvétel, így a teljes folyadékfelvétel állandó volt. A ritanserin hatása a választás első napjától megfigyelhető volt, és ez a hatás megmaradt végig a vizsgálat öt napja alatt.

20 Az eredmények azt mutatják, hogy a ritanserin képes csökkenteni az alkoholbevitelt és az alkohol-preferálást, anélkül, hogy a teljes folyadékbevitelt befolyásolná, és alkoholundort okozna.

2. példa

30 Egy hétig 0,1 mg/ml-es kokainnal itatott, majd egy hétig elvonásban részesített patkányok nagymértékben előnyben részesítették a kokaint, amikor víz és 0,1 mg/ml-es kokain közül választhattak a harmadik héten.

35 A ritanserin, amelyet a kokainmegvonás és a kokain és víz közül történő választás idején naponta egyszer adagoltunk, csökkentette a kokain preferálását. 0,1 mg/kg dózisonál a ritanserin kb. 30%-kal csökkentette a kokainfogyasztást. A kokainfogyasztással párhuzamosan fokozódott a vízfelvétel, így a teljes folyadékfelvétel állandó volt. A kokain preferálásának csökkenése egészen 2,5 mg/kg ritanserin-dózisig megmaradt. A vizsgált dózisoknál azonban a kokaintól való teljes undorodás nem volt megfigyelhető, mivel a vizsgált állatok kis mennyiségű kokaint kaptak folyamatosan. A ritanserin aktivitása a választás első napjától megfigyelhető volt, és a hatóanyag aktív maradt a vizsgálat teljes ideje alatt.

3. példa

50 Olyan patkányok, amelyek választhattak fentanil és víz közül, az első időszak után preferálták a fentanilt. Az állatoknak ritanserint adagoltunk naponta egyszer szubkután. 2,5 mg/kg ritanserin dózisonál, amely a legmagasabb vizsgált dózis volt, a fentanil bevitel és a fentanil előnyben részesítése 50, illetve 33%-kal csökkent. A fentanil előnyben részesítésének csökkenése egészen 0,04 mg/kg dózisig megfigyelhető volt, a kísérlet első napjától kezdve. A fentanilbevitel csökkenését a vízfogyasztás fokozódása ellensúlyozta. Nem volt szisztematikus összefüggés a ritanserin és a fogyasztási pszichológiai folyamatok között, és a ritanserin nem

okozott a fentaniltól való undorodást. Ezen kívül a ritanserin nem befolyásolta a fentanil diszkriminatív stimuláns tulajdonságait.

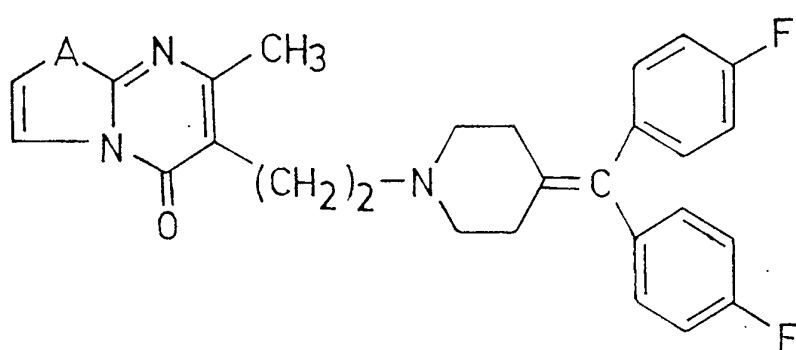
SZABADALMI IGÉNYPONT

Eljárás hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet – ahol A jelentése metilénecsoport vagy kénatom

- vagy farmakológiailag elfogadható savaddíciós sóját tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az ismert módon előállított hatóanyagot a gyógyszerkészítésben szokásos, farmakológiailag elfogadható vivőanyaggal összekeverve viselkedést befolyásoló szerek megvonása vagy ezektől való tartózkodás által okozott tünetek krónikus fázisának kezelésére alkalmas gyógyszerkészítményekké alakítjuk.
- 5

HU 208 080 B

Int. Cl.⁵: A 61 K 31/505



(1)