

(19)



(10) **LT 3893 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **3893**

(51) Int. Cl.⁵: **A61K 31/485**

(21) Paraiškos numeris: **IP1486**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 11 25**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 09 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1996 04 25**

(60) SU duomenys: **PCT/US 91/03241, 1991 05 10**

(31, 32, 33) Prioritetas: **532424, 1990 06 04, US**

(72) Išradėjas:

John D. Sinclair, FI
Harry Scheinin, FI
Risto Arvo Sakari Lammintausta, FI

(73) Patento savininkas:

Alko Ltd., P. O. Box 350, SF-00101 Helsinki, FI

Orion Corporation-Farmos, Orionintie 1, SF-02200, Espoo, FI

(74) Patentinis patikėtinis:

Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

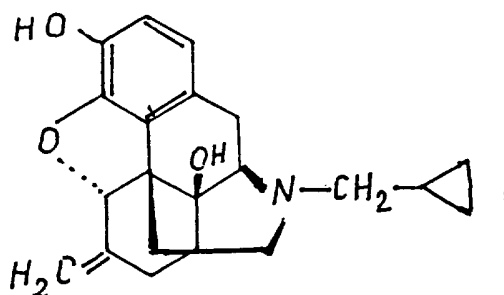
(54) Pavadinimas:

Farmacinės kompozicijos su nalmefenu, skirtos alkoholizmo gydymui

(57) Referatas:

Narkotinio antagonistu nalmefenu panaudojimas, gaminant farmacines kompozicijas, skirtas alkoholizmo gydymui. Naudojant šias kompozicijas kartu su alkoholiniais gėrimais, slopinama reakcija alkoholio vartojimui. Farmacinės kompozicijos su nalmefenu yra veiksmingos ir naudojant jas oraliu būdu.

Šis išradimas yra susijęs su nalmefeno, kurio formulė:



panaudojimui, gaminant farmacines kompozicijas, skirtas alkoholio gydymui, kur per ribotą skaičių seansų pašalinamas refleksas vartoti alkoholį.

JAV patente Nr. 4 882 335 aprašomi narkotiniai antagonistai, tokie kaip naloksonas, naltreksonas, cikloazocinas, diprenofinas, etazocinas, levalorfanas, metazocinas, nalorfinas bei jų druskos, blokuojantys refleksą alkoholiui sustiprinimą. Tačiau šie antagonistai pasižymi įvairiais trūkumais. Iš jų tik naloksonas ir naltreksonas tinka nespecializuotam naudojimui. Naloksono negalima naudoti per burną. Naltreksonas gali būti panaudotas per burną, bet dėl didelio pirminio metabolizmo jo įsisavinimas, vartojant šiuo būdu, yra tik 5 %. Dėl naudojamo per burną naltreksono pirminio metabolizmo pokyčių jo dozavimą sunku numatyti.

Naltreksonas dabar yra laikomas stipriu kepenų nuodu.

Piktnaudžiavimas alkoholiu dažnai yra lydimas sutrikimų kepenyse. Naltreksono negalima duoti pacientams, sergantiems kepenų ciroze, ir abejotina, ar jis tinka kitiems alkoholikams, kuriems dar neišsivystė cirozė.

.Šio išradimo tikslas yra pasiūlyti kitą narkotinį antagonistą - nalmefeną,- kurį pakartotinai duodant alkoholizmu sergančiam pacientui, galvos smegenyse blokuojamas refleksas alkoholiui sustiprinimas, ir kuris neturi aukščiau minėtų trūkumų. Rekomenduojama vartoti farmacinės kompozicijas su nalmefenu per keletą gydymo seansų, kurių metu alkoholikas vartoja nalmefeną, o po to alkoholį. Tuo metu jo kraujyje yra pakankamas kiekis nalmefeno, kuris gali blokuoti refleksą alkoholiui sustiprinimą.

Pacientai buvo paskirstyti į alkoholikų arba girtuoklių grupes, atsižvelgiant į tokias kontraindikacijas, kaip Korsakovo sindromas. Po to jiems buvo duotos kompozicijos su nalmefenu. Jas galima duoti išvirkštinių forma, per odą, nosį, supozitorijaus pavidalu į tiesiąją žarną, po liežuviu ir t.t., bet labiau tinkamas vartojimo būdas yra per burną. Ankstesni tyrimai parodė, kad per burną gali būti naudojamos dozės iki 300 mg be esminių klinikinių pašalinių efektų (Dixon ir kt., Clin. Pharmacol., Vol. 27, p. 233-239, 1987). Be to, Yeomans ir kt. (Psychopharmacology, vol. 100, p. 426-432, 1990) nustatė, kad pacientai sugeba atskirti nalmefeną ir placebo, jei nalmefeno yra 5 mg ir daugiau, bet nesugeba - jei nalmefeno yra 2,5 mg. Slopavimo seanso išoriniai faktoriai ir paprastas alkoholio vartojimas yra panašūs, todėl pacientui, sverian-

čiam maždaug 70 kg, slopinimo efektyvumui atstatyti geriausiai tinka pirminė dozė 2,5 mg. Nalmefeną galima duoti kapsulėje, bet procedūra, pasiūlyta Yeomans ir kt. (1990), duoti jį su greipfruto sultimis arba kitais nealkoholiniais gėrimais, turinčiais karstelėjusį skonį, bus mažiau atgrasi.

Nalmefeną galima panaudoti potraukio alkoholiui atgrasinti selektyvinėje ir neselektyvinėje programoje. Pagal neselektyvinę programą nalmefenas duodamas du kartus per dieną ir pacientams leidžiama gerti alkoholį be kontrolės. Kadangi gydymo metu pastoviai yra aktyvus nalmefeno kiekis, refleksas alkoholio naudojimui nesustiprinamas. Gydymą nalmefenu dėl atgrasymo tęsia tol, kol paciento sunaudojamas alkoholio kiekis sumažėja iki lygio, nebesukeliančio abstinencijos simptomų. Tada nalmefeno nebeduoda, ir pacientą gydo pagal bendrą "atgrasymo nuo potraukio gerti" schemą.

Selektyvinio atgrasymo nuo potraukio gerti alkoholį programoje paprastai nalmefeną duoda prieš 1 valandą iki vakarinio atgrasymo seanso. To seanso metu pacientas kontroliuojamas geria alkoholį atitinkamai pagal jo arba jos alkoholio naudojimo "įprastą praktiką", kuri išaiškinta iš ankstesnio pokalbio su pacientu arba jo artimaisiais. Po seanso 4-6 val. abstinencija labai paryškėja iki kito vakarinio nalmefeno panaudojimo. Pavyzdžiui, laikant pacientą gydymo centre visą laiką, tik išskyrus atgrasymo seansus, seansai refleksio slopinimui kartais gali būti vykdomi dienos metu tiems pacientams, kurie ankstyvose gydymo stadijose sakė, kad jie jaučia didelį norą išgerti, arba jaučia prasidedančią abstinenciją.

Neselektyvinis atgrasymas turi pranašumą, nes jį paprasčiau panaudoti, ir dar, gal būt, dėl natūralesnio potraukio alkoholiui pasireiškimo. Iš kitos pusės, selektyvinis atgrasymas turi tą pranašumą, kad reakcija alkoholio vartojimui ryškiai susilpnėja per keletą gydymo dienų. Kiti refleksai, tokie kaip noras valgyti labai skanų maistą (šis noras taip pat stiprinamas per narkotinę sistemą), gali būti susilpnintas vieno atgrasymo seanso metu, jeigu jis pasireiškė, esant didelėms nalmefero koncentracijoms. Tačiau šie refleksai atgauna savo jėgą, kai pasireiškia nesant nalmefero, ir kitą dieną vėl sustiprėja. Refleksas alkoholiui, kuris gali pasireikšti tik tuo metu, kai jo sustiprinimas blokuotas, pradeda palaipsniui silpnėti per kiekvieną atgrasymo seansą. Potraukis alkoholio naudojimui priklauso nuo naudojamo alkoholio stiprumo. Palyginus su visomis konkuruojančiomis reakcijomis, selektyvinis atgrasymas bus efektyvesnis, jeigu konkuruojančios reakcijos bus sustiprinamos per narkotinę sistemą. Be to, ji neleidis šalutiniams efektams susilpninti kitas reakcijas.

Nereikia laukti, kad tik selektyvinis arba neselektyvinis reakcijos alkoholiui slopinimas pasirodys sėkmingas, gydant nuo alkoholizmo, kadangi pacientas gali lengvai atstatyti refleksą, jeigu bandys vartoti alkoholį, pabaigęs naudoti nalmafeną. Tačiau po to, kai atgrasymas baigtas, noras išgeriti turi būti taip pat žymiai susilpnėjęs. Taigi, žinomi būdai padidinti motyvaciją ir paskatas dėl liekamosios abstinencijos turi būti pakankami, kad neįvyktų recidyvas.

Kiekvieno paciento būtina gydymo trukmė priklausys nuo

jo arba jos ligos sunkumo ir susijusių su alkoholio naudojimu specifinių situacijų skaičiaus, kurių metu potraukis alkoholio naudojimui turi būti nuslopintas. Todėl atgrasymo programos trukmė gali keistis maždaug nuo 1 iki 5 savaičių.

Po to, kai reakcija alkoholio naudojimui pakankamai susilpninta, paskutiniuose atgrasymo seansuose gali būti panaudoti prievartos elementai. Nors prievarta yra neefektyvi, jeigu taip pat vykdomas ir teigiamas stiprinimas, tačiau ji gali būti naudinga tada, kai teigiamas sustiprinimas blokuotas. Vienas iš prievartos pavyzdžių yra silpnas elektrošokas alkoholio naudojimo metu, arba susidarymas bjauraus skonio su vėmimu arba be jo, kai alkoholio dozės labai didelės, arba gydymas pasibjaurėjimo pagrindu, panaudojant medžiagas, didinančias jautrumą alkoholiui, tokias kaip disulfiramą arba cianamidą ir panašias.

Po paskutinio atgrasymo seanso pacientui pasakoma apie būtinybę ateityje nevartoti jokio alkoholio; galima panaudoti įvairias procedūras, kad būtų garantuotas paciento tikras susilaikymas nuo alkoholio vartojimo. Iš tokių procedūrų yra pokalbiai, psichoterapija, terapija šeima, terapija darbu, Anoniminių Alkoholikų sambūrio sukūrimas. Reikia pasistengti padėti pacientui pradėti normalų produktyvų gyvenimą ir išvengti situacijų ir kitų stimulų, susijusių su alkoholio vartojimu.

Pacientą taip pat galima informuoti apie tai, kad nors jo ar jos reakcija alkoholio vartojimui blokuota dažniausiai pasitaikančioms situacijoms, susijusioms su alkoholio varto-

jimu, bet, gal būt, kai kurios buvo praleistos. Todėl jeigu pacientas pakliūs arba susidurs su situacija, kurioje reakcija dar neblokuota, tai jis arba ji turi pareikalauti papildomų seansų įjungimui naujos situacijos į blokavimą nalmefenu. Tai gali būti sujungta su programos eiliškumu, pagal kurią pacientą instruktuoja pirmiau priimti nalmefeną, o po to "įjungti" visą veiklą, kuri įprasta naudojant alkoholį, bet susilaikyti nuo realaus alkoholio naudojimo. Jeigu pacientas pasiekia pergalę ir negeria, tai pakartotinai atliekant programą, turi būti atstatytas sugebėjimas nenaudoti alkoholio, bet jei pacientui nelauktai nepasisekė susilaikyti, tai alkoholio vartojimas, esant nalmefenui, sudarys papildomą atgrasymo seansą, dar labiau susilpninantį reakciją alkoholio naudojimui. Kaip alternatyvą pacientas gali pasilikti palaikymo programą, nepertraukiamai vartodamas nalmefeną.

Farmacinių kompozicijų su nalmefenu panaudojimas potraukio alkoholiui slopinimui neturi trūkumų, pasireiškiančių vartojant naloksoną ir naltreksoną, ir turi keletą pranašumų.

Nalmefeną galima vartoti per burną, nes tada jo įsisavinimas yra 40-50 %. Be to, pirminis metabolizmas iš esmės nekinta nuo nalmefeno įvedimo. Nalmefeno vartojimas per burną teikia žinomų pranašumų (pvz., yra labiau priimtinas pacientui) ir yra svarbus pranašumas prieš injekciją specifinėje atgrasymo procedūroje. Būtent pati injekcija gali veikti kaip ryškus stimulus, skiriantis gydymo seansus ir įprastą alkoholio vartojimą, ir tokiu būdu sumažinti atgrasymo efektyvumą.

Platūs tyrimai parodė, kad nalmefenas nepavojingas žmogui

ir dabartiniu metu nepastebėti pašaliniai efektai arba neigiamos reakcijos, dėl kurių būtų galima apriboti jo naudojimą alkoholikų gydymui.

Nalmefeno skilimo pusperiodis žmogaus organizme yra 8 val., todėl farmacinės kompozicijas su nalmefenu galima naudoti aukščiau aprašytam selektyviam ir neselektyviam atgrasymui nuo pomėgio alkoholiui.

Nalmefenas yra gerokai stipresnis negu naloksonas - 28 kartus stipresnis, pagreitinant žiurkių abstinenciją nuo narkotinės priklausomybės, kuri buvo matuojama kaip staigus temperatūros pakilimas uodegos odoje (Katovich ir kt., Substances and Alkoh. Act. /Misuse, Vol.5, p.87-95, 1984) - ir be to aktyvesnis už naltreksoną. Nalmefenas yra labai specifinis narkotinis antagonistas be specifinio antagonistinio aktyvumo, tai yra be specifinio pripratimo galimybės prie jo paties. Subjektyvūs antagonisto efektai minimalūs: pavyzdžiui, nauji dirginimo tyrimai (Yeomans ir kt., Psychopharmacology, 1990, vol.100, p. 426-432) parodė tik truputį padidėjusį nerimo jausmą ir sugebėjimo įvertinti tiek nuovargį, tiek ir pakilumą sumažėjimą.

Taigi nalmefenas yra tinkamas naudoti, gaminant farmacinės kompozicijas, skirtas alkoholizmo gydymui, sumaišant jį su farmaciškai tinkamais nešikliais ir užpildais bei pagalbinėmis medžiagomis.

Šis išradimas toliau iliustruojamas žemiau duodamu pavyzdžiu, kuris parodo, kad nalmefenas yra labai efektyvus, slopinant žiurkių potraukį alkoholiui, tikriausiai slopinant jų reakciją į alkoholį, ir kad nalmefenas, pavartotas per burną, yra taip pat efektyvus.

P a v y z d y s

Potraukio alkoholiui slopinimas nalmefenu

M e t o d i k o s

Naudojome AA linijos F_{56} kartos žiurkių patinus. Žiurkių AA liniją dauginome Suomijos Valstybinės Kompanijos Alkoholio Gamybos Alko Ltd. firmos laboratorijoje, vykdydami selektyvinį kryžminimą, kai žiurkės naudojo daug alkoholio. Atrodo, kad tai yra tinkamiausias gyvūnų modelis, tiriant farmakologinio poveikio efektą, gydant nuo alkoholizmo, bei sunkių jo formų, sukeltų genetinio polinkio.

Trisdešimčiai žiurkių leidome pasirinkti 10 % (tūrio %) etanolio tirpalą ar vandenį, esančius graduotuose 100 ml talpos Richterio mėgintuvėliuose. Alkoholis buvo pastoviai prieinamas per pirmas 36 dienas, bet vėliau tik vieną valandą per dieną (nuo 15³⁰ iki 16³⁰). Standartinis žiurkių maistas buvo visada prieinamas; indus su pašaru svėrėme kiekvieną dieną maždaug 20 min. prieš atidarant priėjimą prie alkoholio. Apdorojimas nalmefenu pradėtas po 85 dienų, nuo galimybės prieiti prie alkoholio (kai vidutinis svoris $\pm$ st. paklaida buvo 399 $\pm$ 9 g). Naudojant alkoholį (absoliutaus etanolio gramai kilogramui kūno svorio) per paskutines 4 dienas, sudaroma atskaitos linija gyvuliukų paskirstymui į dvi grupes. Vieni grupei po oda injekavome 0,36 mg/kg nalmefeno (0,18 mg/ml normaliaame fiziologiniame tirpale), o kitai grupei - tik ekvivalentinę fiziologinio tirpalo kiekį; tai buvo daroma 4 dienas 20 minučių prieš atidarymą priėjimo prie alkoholio.

R e z u l t a t a i

1 brėž. duotas akivaizdus AA linijos žiurkių potraukio alkoholiui slopinimas, gautas per keturis seansus po 1 valandą kasdien naudojant alkoholį po nalmefeno davimo (vidurkis $\pm$ standartinė paklaida). Matoma, kad nalmefeno davimas prieš atidarant priėjimą prie alkoholio palaipsniui mažino alkoholio sunaudojimą. Kiekvieną gydymo dieną alkoholio naudojimas žymiai mažesnis, negu kiekvieno gyvuliuko išeities linijoje ($*** p < 0,0001$, $**** p < 0,00001$, $***** p < 0,000001$) ir taip pat žymiai mažesnis negu kontrolinių žiurkių (gavusių fiziologinį tirpalą) sunaudojimas tomis pat dienomis (pažymėta $\square$ 1 brėž.). Alkoholio naudojimas po trečios ir ketvirtos injekcijos abu kartus buvo daug mažesnis, negu po pirmos injekcijos, t.y. 86 dieną ($S p = 0,022$, $SS p = 0,002$); tai parodo laipsnišką mažėjimą. Šio fakto negalima paaiškinti tiesioginiu nalmefeno veikimo efektu. Nalmefeno skilimo pusperiodis žiurkių organizme yra apie 1 val., ir nėra jokio susikaupimo specifiniuose audiniuose. Matyt visas nalmefenas iš vienos injekcijos išsiskiria per 24 valandas, kol bus daroma kita injekcija. Sisteminės koncentracijos yra vienodos kiekvieną gydymo dieną. Gydoma 4 dienas. Taigi laipsniškas mažėjimas yra slopinimo rezultatas ir reiškia, ko ir buvo galima laukti, kad reakcija alkoholio naudojimui silpnėja kiekvieną dieną, kada priėjimas prie jo atsilaisvina, tuo pat metu blokuojant reakcijos alkoholiui sustiprinimą.

Praėjus dienai po paskutinės injekcijos, alkoholio vartojimas kaip ir anksčiau buvo daug mažesnis negu išeities linijoje ($** p = 0,0002$), ir daug mažesnis, lyginant su kontrole

($p = 0,014$). Kadangi tuo metu nalmefeno jau visai neliko žiurkių organizme, sumažėjimas negali būti priskirtas tiesioginiam antagonisto veikimui. Tai atitinka prielaidą, kad reakcija alkoholio naudojimui palaipsniui silpnėjo per keturias dienas.

Ankstesni tyrimai parodė, kad alkoholis yra labiau stiprinantis reakciją AA linijos žiurkėms, negu neselektyvinėms jų linijoms, ir kad AA linijos žiurkės greičiau išsiugdo sustiprintas alkoholio naudojimo reakcijas. Sutinkamai su šiais faktais, šie AA linijos gyvuliukai greitai atstatė savo pomėgį alkoholiui ir jų pomėgis buvo nesumažintas jau antrą dieną po gydymo pabaigos.

Nėra jokių esminių skirtumų vandens naudojime bet kurią dieną tarp gavusių nalmefeną ir kontrolinės grupės žiurkių, taip pat pašarų sunaudojimo arba kūno masės pakitimo. Nėra jokių duomenų, kad nalmefenas rodytų ardantį poveikį.

O r a l i n i s p a n a u d o j i m a s

Vėliau visoms žiurkėms leidome laisvai prieiti prie etanolio. Po to, kai etanolio vartojimas stabilizavosi, 115-tą dieną nuo etanolio naudojimo pradžios į maistą pridėjome nalmefeno toms žiurkėms, kurios anksčiau (pirmojoje tyrimų dalyje) buvo kontrolinės, t.y. kurioms buvo injekuotas fiziologinis tirpalas. Nalmefeno kiekį išskaičiavome pagal naudojamą maistą, kad kiekvieną dieną gautų 18 mg/kg kūno masės (t.y. 404 mg/kg pašaro); oralinė dozė maždaug lygi dozei 0,36 mg/kg, įvedamai injekcijų forma.

Oralinis nalmefeno davimas taip pat sumažina alkoholio naudojimą. Kiekvienos iš 15 žiurkių, gaunančių nalmefeną, alkoholio naudojimas sumažėjo (vidurkis $\pm$ standartinė paklaida)

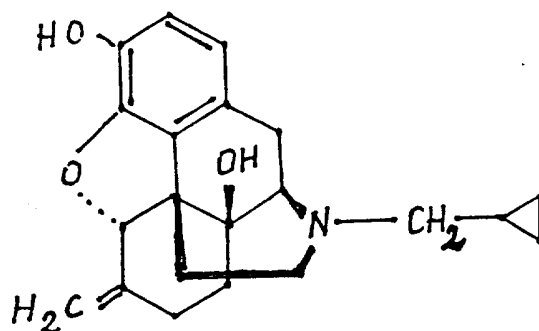
nuo $6,51 \pm 0,25$ g/kg, naudoto savaitę prieš nalmefeno gavimą, iki $4,80 \pm 0,34$ pirmą nalmefeno gavimo dieną ($t = 8,86$, 14 df, $p = 0,0000004$, lyginant su jų atskaitymų pradžia; $t = 6,52$, 28 df, $p = 0,0000005$) lyginant su 15 gyvuliukų, negaunančių nalmefeno, kurių alkoholio naudojimas liko palyginti pastovus ($6,31 \pm 0,22$ lyginant su $6,15 \pm 0,28$ g/kg).

Alkoholio naudojimas per visas 4 dienas, kai nalmefenas buvo pašare, sumažėjo iš esmės ($t = 12,81$, 14 df, $p = 0,000000004$ lyginant su išėities linija; $t = 4,79$, 28 df, $p = 0,00005$ lyginant su kontroliniu bandymu). Pašaro davimo nenutraukėme aktyviu tamsiu periodu nei vieną dieną, o vėliau prieš 6 val. iki jo pradžios grąžinome pašarą be nalmefeno. Kitą naktį, nors žiurkių organizmo sistemose iš esmės nebuvo nalmefeno, alkoholio naudojimas liko žymiai sumažėjęs ($4,96 \pm 0,33$ g/kg; $t = 7,0$, 14 df, $p = 0,000002$, lyginant su išėities tašku; $t = 3,55$, 28 df, $p = 0,001$, lyginant su kontroliniu bandymu). Vėliau alkoholio naudojimas grįžo į tą patį tašką, koks buvo prieš nalmefeno panaudojimą.

Šie rezultatai rodo, kad nalmefenas buvo veiksmingas, slopinant žiurkių potraukį alkoholiui ne tik injekuojant, bet ir naudojant jį oraliniu būdu.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Nalmefeno, kurio formulė (I):



panaudojimas, gaminant farmacines kompozicijas, skirtas alkoholizmui gydyti, pakartotinai duodant jas alkoholizmu sergančiam pacientui, kad būtų blokuojamas jo organizmą veikiantis alkoholio stimuliacinis efektas ir kartojant kompozicijos ir alkoholio davimo stadijas tol, kol nuslopinama reakcija į alkoholio naudojimą.

2. Panaudojimas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad farmacinės kompozicijos yra skirtos oraliniam vartojimui.

