

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 86.406

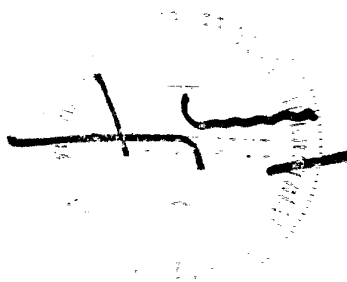
REQUERENTE: CHINOIN GYOGYSZER ES VEGYESZETI TERMEKEK
GYARA RT, hungara, industrial, em 1-5,
Tó utca Budapest IV, HUNGRIA

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO PARA EVITAR O ENJOO CONTENDO UM DERIVADO DE ETILAMINA"

INVENTORES: GYORGY BODO; JOZSEF KNOLL; EVA SOMFA;
SANDOR VIRAG; FERENC ZAK

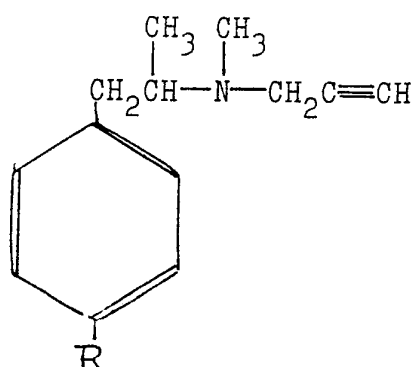
Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

HUNGRIA, em 19 de Dezembro de 1986, sob o No.5338/86



MEMÓRIA DESCRITIVA

O invento relaciona-se com um processo para a preparação de composições para o enjoo, contendo compostos de fórmula geral (I).



(I)

=====

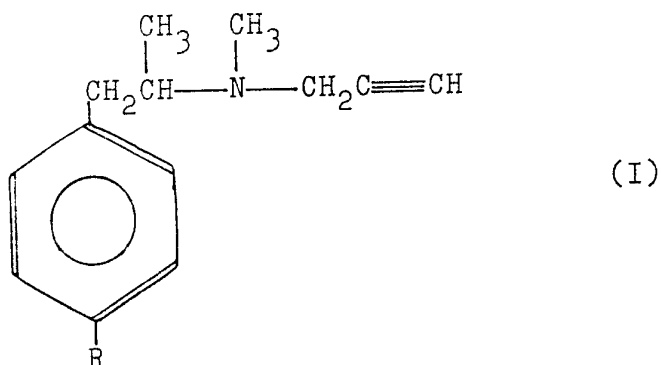
CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT.,

" PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO PARA EVITAR O ENJOO CONTENDO UM DERIVADO DE ETILAMINA "

(em que R é hidrogénio ou halogénio), e seus sais de adição de ácidos, farmacêuticamente aceitáveis, as quais são úteis para a profilaxia de sintomas indesejados e desfavoráveis (por exemplo, transpiração, náuseas, vômitos, tonturas, etc), que ocorrem quando humanos ou animais mamíferos saudáveis são submetidos a movimento não usual (por exemplo, durante o transporte em aviões, ou veículos, barcos, etc).

Segundo o processo de acordo com o presente invento o composto de fórmula (I) é transformado numa forma de dosagem oral (por exemplo rebuçado, pastilha elástica, etc), opcionalmente misturado com aditivos, suportes, diluentes, aromatizantes, etc., sendo a percentagem de ingrediente activo de 0,001 a 10%, em peso, relativamente ao peso total da composição.

O presente invento relaciona-se com uma composição para o enjoo adequada para a prevenção de sintomas fisiológicos desvantajosos, que ocorrem durante o movimento externo não usual (como transporte) de humanos e de animais mamíferos saudáveis, que contem um composto de fórmula geral (I).



(em que R representa halogénio ou hidrogénio) numa forma de dosagem oral, opcionalmente misturada com aditivos, como supor-tes, diluentes, agentes de sabor e/ou corantes e agentes de aromatização, e relaciona-se com um processo para a sua prepa-ração e para a sua utilização.

Sabe-se que a sujeição de humanos ou al-guns animais mamíferos (por exemplo, cão, gato) a movimento ou externo ou transporte de longa duração acompanhado por mo-vimentos especiais ou não usuais (como vibração, ondulação, condições atmosféricas não usuais, grande aceleração, condi-ções rodoviárias irregulares, etc) provocam a ocorrência de sintomas característicos, que são desfavoráveis e indesejados.

Os sintomas anteriores são geralmente chamados "enjoo no mar", ou "enjoo no ar" ("nausea maris", cinetose, enjoo provocado pelo transporte em automóvel, etc). Contudo, isto não é uma doença real, mas sim um sintoma fisio-lógico complexo, que ocorre em humanos sob certas condições. O aparecimento dos referidos sintomas depende do individuo e dos seus antecedentes, treino, hábitos e condição biológica

Os referidos sintomas podem ser observados, em primeiro lugar, no transporte no ar ou no mar, mas nos casos de algumas pessoas, eles ocorrem também quando viajam em automóvel, autocarro, comboio ou quando andam num elevador, num funicular, etc.

É desnecessário discutir as desvantagens destas condições em detalhe. As pessoas participantes no tráfico moderno são muitas vezes submetidas a esta condição, que é extremamente desvantajosa e perigosa, nos casos quando a pessoa tem que trabalhar durante o transporte ou tráfico ou logo de imediato. Caso dos condutores de veículos, pilotos do ar, homens do espaço, astronautas, membros do pessoal duma aeronave ou desportistas, caixeiros viajantes, homens de negócio, etc., que devem exhibir actividade física e intelectual de alto nível e concentrada, têm grande necessidade de profilaxia da referida "cinetose". Esta necessidade, até à data, não tem vindo a ser devidamente satisfeita.

Idênticamente, existe uma procura para a profilaxia de sintomas indesejados, que ocorrem no transporte de animais mamíferos (por exemplo, no transporte higiénico de animais, etc. depois da terminação do transporte, etc.).

As composições que incluem a escopolamina (L-6,7-epoxi-tropino-tropato) foram as primeiras preparações usadas para a profilaxia do enjoo no mar. Este alcaloíde é contudo, um para-simpatolítico forte, que causa distúrbios visuais, letargia, fraqueza muscular, secura na boca e a sua utilização é perigosa. Tentativas recentes foram feitas para eliminar alguns efeitos secundários indesejáveis da escopolamina, por administração da mesma intradermicamente (Aviat, Space Environ. Med 54 (II) páginas 984-1000).

A outra composição geralmente usada -Dymenhydrinate^x- compreende o sal de 8-cloro-teofilina de

N,N-dimetil-2-(difenil-metoxi)-etilamina como ingrediente activo (Daedalon^R; J. Am. Med. Assn. 160, páginas 755-760). O uso desta composição envolve menos perigos, mas a referida composição exibe um efeito sedativo hipnótico muito desfavorável. Os efeitos do Daedalon na capacidade de trabalho e de actuação, durante o transporte ou depois, são de algum modo indesejáveis, e em alguns casos torna-a mesmo impossível.

Sabe-se também que o Cavinton^R (que compreende o Vinpocetin^x como ingrediente activo) diminui a afinidade para a cinetose (Bodó Hartman: Therapia Hungarica 27,2 (1979)). A desvantagem do Cavinton^R é de o efeito só ser exteriorizado 5-7 dias depois da administração.

Os factores básicos da neurofisiologia da cinetose são os seguintes :

O receptor vestibular, a retina e os receptores somatossensoriais são invulgarmente estimulados pelo movimento e pela diminuição de peso. As várias estruturas reagem patologicamente ao estímulo invulgar no sistema nervoso central. A reacção do córtice é a vertigem, a náusea, a dor-de-cabeça e a sonolência. A reacção do sistema límbico resulta em depressão. O hipotálamo induz através da hipófise uma produção aumentada de ADH, ACTH, GH, PRL. O cerebelo vestibular causa, através do sistema nervoso vegetativo, suores frios, palidez mobilidade do estômago reduzida e lesões respiratórias e cardiovasculares. O cerebelo vestibular causa vômitos, assim como também o Parvicellularis Reticularis Formatio (Brain Res. 270 : 154-158) (ver esquema 1.).

Não se sabe exactamente o ponto de ataque das drogas que actuam contra a cinetose. Os agentes eficazes são os que centralmente atacam a hioscina anti-colinérgica e a epedrina e a anfetamina adrenérgicas. A actividade da feno-

tiazina de bloquear os recptores da dopanina D₂ na zona de encaixe quimio-receptora, é muito fraca. Agentes preventivos eficazes são outras anti-histaminas, como a dimenidrinato, a ciclizina e o cinarizeno. Como agente periféricamente actua-dor o donperidon pode ser mencionado.

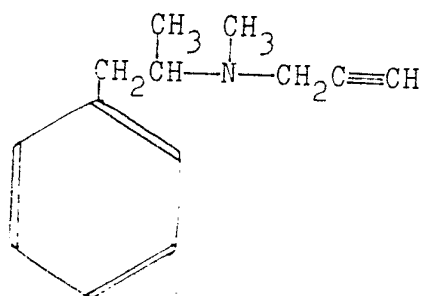
Deseja-se encontrar um agente para a prevenção do "enjoo no mar" que actue rápidamente sem mostrar nenhuns efeitos secundários indesejáveis e sem deteriorar a actividade física.

O presente invento relaciona-se com uma composição adequada para a profilaxia de sintomas fisiológi-cos indesejados e desfavoráveis, que ocorrem quando humanos ou animais mamíferos saudáveis são submetidos a movimento externo não usual (por exemplo, transporte). O invento também diz respeito à preparação e utilização da referida composição.

A composição de acordo com o presente invento compreende como ingrediente activo um composto de fór-mula geral (I) numa forma de dosagem oral opcionalmente mistu-rada com aditivos, suportes, aromatizantes, agentes de sabor e/ou corantes adequados.

As composições são preparadas por mistu-ra simples dos componentes.

Uma representação particularmente prefe-rida dos ingredientes activos da fórmula geral (I) é o compos-to de fórmula (IA), (Selegilium^x).



(IA)

Os ingredientes activos e os processos para a sua preparação são descritos nas Memórias Descritivas das patentes Húngaras Nos. 151,090; 154,655 e 167,755.

O uso dos referidos compostos como psico-estimulantes, anti-depressores, agentes catabólicos e de emagrecimento é descrito na patente Húngara No. 151,090. Os antípodas opticamente activos e o uso como inibidor MAO são descritos na patente Húngara No. 154,655.

A dose preferida das composições do presente invento é em cada caso cerca de 10-20 mg de ingrediente activo de fórmula geral (I). Ao administrar a composição numa dose única de 10-20 mg todas as 24 horas, uma condição geral agradável pode ser observada e os sintomas indesejáveis previamente mencionados, que ocorrem devido a condições de movimento não usuais (transporte), desaparecem durante uma longa jornada.

A composição do presente invento pode ser particularmente usada com vantagem por passageiros e condutores de aviões e de outros veículos (automóveis , barcos, dirigíveis etc.).

A composição do presente invento é altamente adequada para ser administrada a crianças submetidas a condições de transporte não usual (avião, barco).

A dose única em quantidade , para crianças é de 3-5 mg, dependendo do peso corporal, durante 24 horas.

O ingrediente activo pode ser encapsulado per se, opcionalmente sem qualquer suporte. A quantidade desejada de ingrediente activo introduzido nas cápsulas de gelatina pode ser directamente consumida. O presente invento inclui contudo, todas as formas de dosagem oral, isto é todas as formas adequadas para a administração oral.

De acordo com um modo de realização preferido do invento, o ingrediente activo de fórmula geral (I) é acabado na forma de uma drageia ou de um comprimido revestido por açúcar ou chocolate.

O ingrediente activo é incorporado no núcleo.

A composição do presente invento pode ser também acabada preferencialmente na forma das preparações seguintes: doces duros (reбуçados), reбуçados para derreter na boca; bombons, rogado, maçaпão opcionalmente cobertos de açúcar ou revestidos por chocolate; doces mistos, caramelo, drageias, drageias revestidas e - particularmente para crianças - pastilha elástica, xarope e xarope seco.

Os aditivos são determinados pela forma da aparência da composição. Assim, os aditivos convencionais e geralmente usados na indústria doceira podem ser usados (por exemplo, sacarose e lícor de amido). As composições do presente invento são preparadas por métodos usados na indústria doceira conhecidos per se. O ingrediente activo de fórmula geral (I) é geralmente disperso na composição morna.

Como aditivos agentes de sabor convencionais da indústria doceira podem ser usados, por exemplo, saca-

rose, dextrose, frutose, açúcar de malte, lactose, manitol, sorbitol, sacarina, dulcitol, ciclamato, mel, extrato de raízes doces, café, extrato de chá e coco, extrato de laranja, extrato e aroma de outros frutos, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico.

A composição compreende agentes corantes convencionais aplicáveis e permitidos na indústria doceira, por exemplo, tartazina, amarelo ácido, amaranto, neucucina, indigo-carmim, preto brilhante e pó de carvão (carbo medicinalis).

As composições podem também compreender conservantes e como um outro componentes activo, vitaminas, particularmente a vitamina B6 e a vitamina C. As composições que compreendem um aditivo vitamínico, mantêm a alta actividade, particularmente em aplicação de longa duração.

As composições anteriores podem ser preferencialmente preparadas por dissolução do ingrediente activo numa solução aquosa de açúcar, e adição de agentes de sabor e diluentes. Também se pode proceder por adição à mistura de um agente aglutinador adequado para o consumo humano (por exemplo goma de acácia) e de um agente lubrificante aceitável (por exemplo, ácido esteárico ou um seu sal).

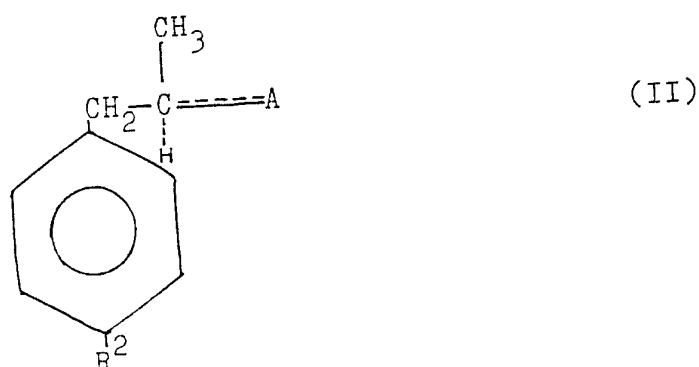
Os ingredientes activos das composições profiláticas do presente invento podem ser preparados por métodos conhecidos descritos nas patentes Húngaras Nos. 151,090; 154,655; 187,755 e no pedido de patente Húngara No. Série 2124/84.

Os compostos de fórmula geral (I) compreendem um átomo de carbono assimétrico e podem formar antípodas ópticamente activos. O presente invento inclui composições que compreendem formas ópticamente activas dos compostos de

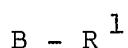
fórmula geral (I).

A preparação dos compostos opticamente activos é descrita nas patentes Húngaras Nos. 154,655; 187,755 e no pedido de patente Húngara No. 2124/84.

Os compostos de fórmula geral (I) podem ser preparados preferencialmente por reacção de um derivado 2-fenil-isopropílico de fórmula geral (II)



com um composto de fórmula geral (III)

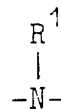


em que

R^1 - representa metilo ou propinilo ou um radical que pode ser transformado em metilo e propinilo, respectivamente;

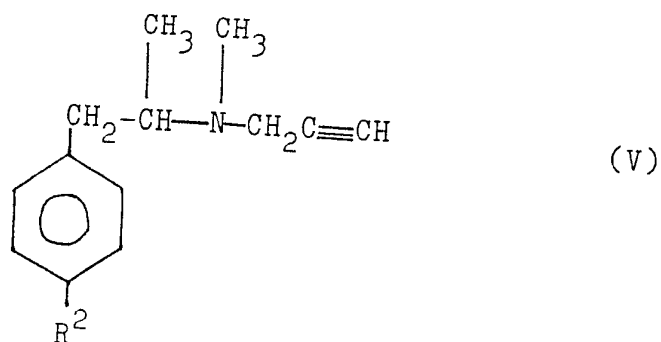
R^2 - representa hidrogénio ou halogénio ou um radical que pode ser convertido em halogénio;

A e B - representam radicais que reagindo um com o outro são capazes de formar um radical bivalente de fórmula geral

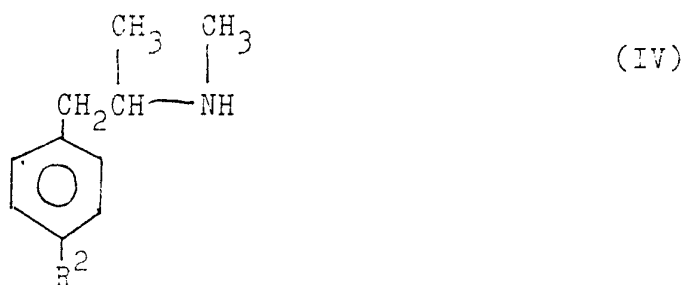


ou compreendem o referido radical; e A está ligado ao átomo de carbono por uma ligação simples ou dupla (no último caso não suporta um átomo de hidrogénio)

se desejado, introdução do substituinte halogénio R^2 numa amina de fórmula geral (V)

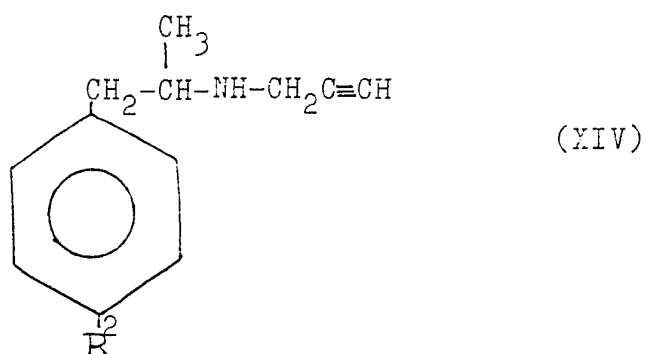


assim obtida; e se desejado formação de um radical propinilo na amina de fórmula geral (IV)



em um ou mais passos;

ou por N-metilação de um composto de fórmula geral (XIV)



onde a ordem de sucessão dos últimos três passos pode ser trocada.

A propilamina de fórmula geral (I) pode ser convertida num sal de adição de ácidos formado com um ácido mineral ou com ácido orgânico.

Também se pode proceder por reacção de uma amina de fórmula geral (VIII)

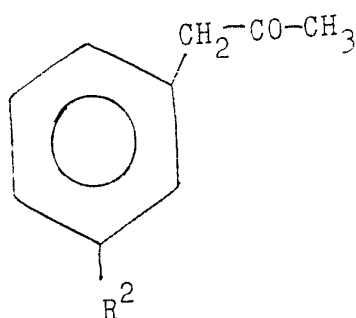


(em que

R^4 - representa opcionalmente um halogénio substituído e/ou propilo insaturado ou hidrogénio e

R^5 - representa hidrogénio ou metilo)

com um derivado fenil-acetona de fórmula geral (IX)

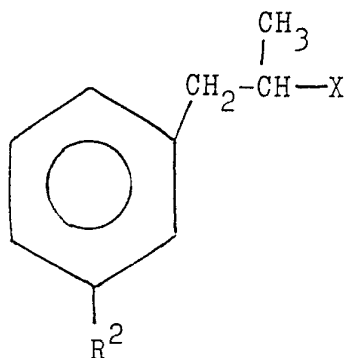


(IX)

(em que R^2 é como atrás defenido)

Redução da cetimina ou oxi-amina assim obtida e, se desejado, conversão do grupo R^4 em propinilo e/ou do grupo R^5 em metilo, em qualquer ordem de sucessão.

Também se pode proceder por reacção de uma amina de fórmula geral (VIII) com um composto de fórmula geral (XI)

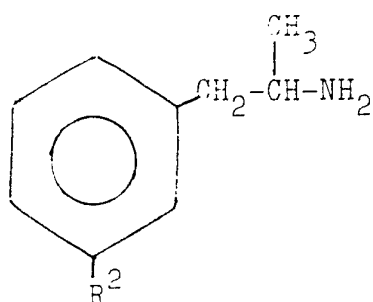


(XI)

(em que X representa halogénio ou um grupo éster de ácido sulfónico).

e se desejado, conversão do grupo R^2 em halogénio, o grupo R^4 em propinilo e/ou o grupo R^5 em metilo, em qualquer ordem de sucessão.

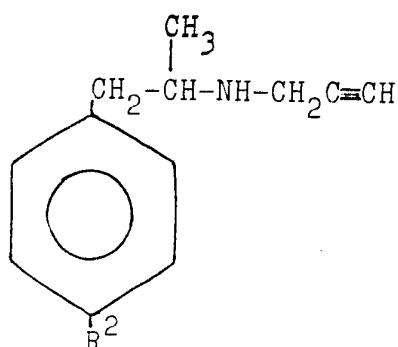
De acordo com uma forma preferida de realização do processo a amina de fórmula geral (XII)



(XII)

é sujeita a metilação e a propinilação em qualquer ordem de sucessão ou condensação de uma amina de fórmula geral (IV) com formaldeído e acetileno. A propinilação pode ser também realizada por passos, através de um grupo halogeno-propilo e propenilo, respectivamente. Assim, pode-se proceder por reacção da amina de fórmula geral (XII) com 1,2-dibromo-propeno e conversão do derivado do 2-bromo-propenilo assim obtido num derivado propenilo por tratamento térmico ou reacção com uma base.

Também se pode proceder por reacção de uma amina de fórmula geral (XIV)

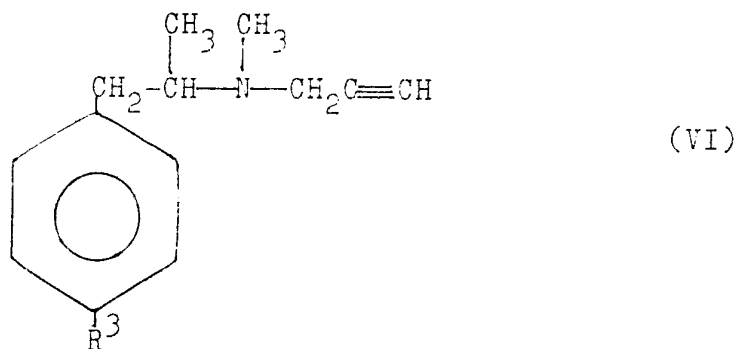


(XIV)

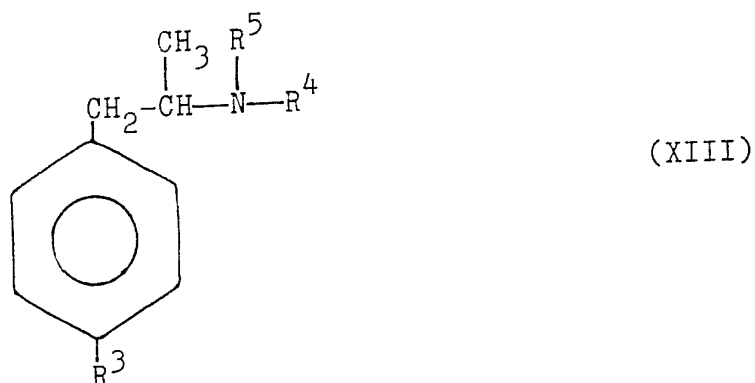
com um agente de metilação ou com formaldeído e ácido fórmico. A metilação atrás mencionada pode ser conseguida com a ajuda de fosfato de dimetilo, haleto de metilo, de sulfato de dimetilo, ou ácido metil-sulfúrico.

Como um exemplo para a introdução do átomo de halogénio o método seguinte é mencionado:

Num composto de fórmula geral (VI)

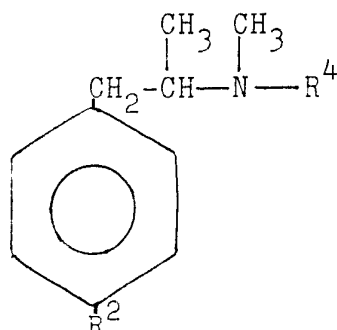


ou de fórmula geral (XIII)



(em que R^3 é nitro, amino ou diazónio) o grupo nitro é reduzido a amino e mais tarde é transformado em fluoro-borato de diazónio e depois um átomo de flúor é introduzido em lugar do R^3 .

Os derivados ópticamente activos são preparados pela utilização como material de partida um composto opcionalmente activo de fórmulas gerais (II), (IV), (V), (VII)



(VII)

e a fórmula geral (XI) ou (XIV) ou sujeição de um composto de fórmula geral (I) ou (VI) para a resolução por formação do par diastereomérico dos sais por reacção com um ácido óptica-mente activo.

As composições do presente invento podem compreender o composto de fórmula geral (I) na forma de um seu sal de adição de ácidos farmacêuticamente aceitável (por exemplo, hidrocloreto, hidrobrometo, sulfato, fosfato, acetato, formato, maleato, tartarato, lactato, 3,5-dinitro-benzoato, citrato, ou -preferencialmente- ascorbinato, oxalato, etc.).

Mais detalhes sobre o presente invento são encontrados nos Exemplos seguintes, sem limitarem o âmbito de protecção dos referidos Exemplos.

Exemplo 1.

Preparam-se pastilhas circulares ou angulares pesando 1,3 g, com a seguinte composição:

<u>Componente</u>	<u>Quantidade</u>
Hidrocloreto de <u>l</u> -7-N-metil-N-propargil- -(2-fenil-1-metil)etilamina (hidrocloreto de Selegilium ^x)	10 mg
Saligenina	50 mg
Carbowax 6000	40 mg
Estearato de Magnésio	7 mg
Tragacanto	58 mg
Ácido tartárico	13 mg
Sabor-aroma	0,004 ml
Vidrado de açúcar	até 1,3 g

O vidrado de açúcar básico e o ácido tartárico são totalmente misturados, onde depois o ingrediente activo, a saligenina e o carbowax dissolvidos num volume pequeno de álcool, são adicionados.

A mistura é totalmente homogeneizada e seca. A mistura seca é passada através dum crivo de dimensão 40, o tragacanto é adicionado, a mistura é totalmente homogeneizada e granulada pela adição de uma pequena quantidade de xarope. O granulado é seco a 30-40°C, o agente de sabor-aroma é adicionado e a mistura é deixada ficar num recipiente fechado, durante a noite. Depois da adição do estearato de magnésio a mistura é comprimida em pastilhas num dispositivo adequado.

Exemplo 2.

Preparam-se doces l-rebuçados com a seguinte composição:

<u>Componentes</u>	<u>Quantidade</u>
açucar	20,25 Kg
glucose líquida	9,45 Kg
ácido tartárico	255,- g
ingrediente activo	16,38 g
amil- <u>m</u> -cresol	13,6 g
sabor-aroma	de acordo com o gosto
solução corante	de acordo com o gosto
água	a necessária

O açúcar e a glucose líquida são adicionados num volume adequado de água e o xarope de consistência adequada assim obtido é aquecido até à ebulição. Ao xarope quente adiciona-se o ácido tartárico e o agente corante, a mistura é arrefecida a 60 °C, onde depois o ingrediente activo, o amil-m-cresol e o agente de gosto são adicionados. O xarope líquido é cuidadosamente agitado e passado através de um dispositivo formador de açúcar. Deste modo, os rebuçados compreendendo 10 mg de ingrediente activo são obtidos.

Exemplo 3.

Preparação de comprimidos que podem ser revestidos com um vi-drado de açúcar e estão adequados para a manufactura de dra-geias.

Os materiais seguintes foram usados:

<u>Componente</u>	<u>Quantidade</u>
Hidrocloreto de $\text{[} \text{--} \text{]}$ -N-metil-N-propargil- -(2-fenil-1-metil) etilamina	5 kg
polividona em pó	9 kg
amido de batata	35 kg
lactose	84 kg
etanol a 96%	80 l
água	17 l

os componentes peneirados são homogenizados num misturador, granulados com etanol aquoso e secos a 60 °C. Depois da re-granulação, os grânulos são homogenizados num dispositivo de fluido e os grânulos prontos são armazenados num recipiente. A mistura pode também ser prensada em comprimidos de 10 mg numa máquina de fazer comprimidos Fette P XXXI.

Exemplo 4.

Os componentes seguintes são utilizados:

<u>Componente</u>	<u>Quantidade</u>
Hidrocloreto de $\text{[} \text{--} \text{]}$ -N-metil-N-propargil- - $\text{[} \text{--} \text{]}$ 2-(4-fluoro-fenil)-1-metil $\text{--} \text{]}$ etilamina	10 g
talco	7 g
estearato de magnésio	5 g
polividona	20 g
amido de batata	100 g
lactose	150 g

Os componentes são homogenizados e a partir da mistura, 1000 comprimidos são prensados num modo análogo dos Exemplos anteriores.

Exemplo 5.

Preparam-se pastilhas elásticas (cerca de 10 g) com as seguintes composições:

<u>Componente</u>	<u>Quantidade</u>
Hidrocloreto de $[\pm]$ -N-metil-N-propargil-(2-fenil-1-metil) etilamina	0,02 g
cancho natural (purificado)	2,8 g
dextrose	2,8 g
pasta de caramelo	0,2 g
açúcar em pó	11,4 g
aroma	de acordo com o gosto

O cancho natural, a parte de caramelo e o açúcar em pó são misturados e a solução do ingrediente activo, a dextrose líquida e o aroma são adicionados sob constante agitação. A mistura é totalmente homogenizada, seca e prensada na forma de tiras. As tiras são cortadas aos bocados que pesam cada um cerca de 10 g e são embaladas.

Exemplo 6.

Testes de actividade

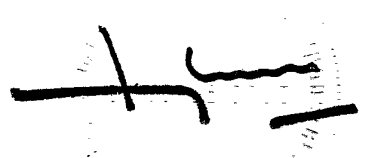
Os testes em humanos foram realizados em homens novos saudáveis, com uma idade de 18-23 anos. As condições físicas dos candidatos são controladas por testes básicos adequados (pressão sanguínea, pulsação, teste de exame à atenção), onde depois os candidatos são estimulados de acordo com o método de Coriolis (ver Voenn Med. Zs. (1966), 9, página 59).

Os testes são realizados sob as condições usuais:

- um consentimento é obtido;
- o completo equilíbrio do sistema é verificado por exames ao ouvido-nariz-garganta e por outros exames;
- o comportamento físico é determinado por meio do teste de exame à atenção ("Révész Nagy" ("Psychologiai Tarácsadás a pályaválasz tásban, Módszertani füzetek, 11, página 5; editado por Országos Pedagógiai Intézet Budapest (1982)).

A composição preparada de acordo com o Exemplo 3, que compreende 20 mg de Selegilinum^x, é testada e comparada com o placebo e o Daedalon. No caso individual de cada um, o período de tempo entre o começo do estímulo Coriolis e a ocorrência da sequência de náusea ("tempo de resistência") é determinado. As composições são administradas oralmente, a três grupos:

- 11 humanos receberam 20 mg de hidrocloreto de Selegilinum;
- 11 humanos obtiveram placebo na mesma dose;
- 11 humanos são tratados com dois comprimidos de Daedalon (total de 100 mg).



Duas horas depois da administração da composição teste o estímulo Coriolis é repetido e o tempo de resistência é determinado. O teste de exame à atenção é alcançado depois do primeiro e segundo estímulo Coriolis. Os resultados estão sumarizados na Figura 1, na forma de Quadro.

O tempo de resistência é colocado no eixo vertical, em minutos. No eixo horizontal 11 humanos são representados lado a lado. A direcção das linhas que aparecem nos Quadros mostram a mudança causada pelo tratamento: o ponto de partida da linha mostra o tempo de resistência vegetativa sem influenciar o organismo, enquanto que o ponto final da linha indica o tempo de resistência depois da administração das várias substâncias teste (a linha para cima mostra melhora-mento enquanto que a linha para baixo indica deterioração - um para cada caso).

O Quadro I mostra os resultados obtidos com hidrocloreto e Selegilinum, o Quadro II indica os obtidos com placebo e o Quadro III contém os resultados obtidos com referência ao composto Daedalon.

Avaliação do teste:

I. Hidrocloreto de Selegilinum

antes : $\bar{X} = 8,58$	depois : $\bar{X} = 14,68$	$T = -2,568$
$S = 3,65$	$S = 6,97$	significativo

Verifica-se que o tempo de resistência é melhorado de 8,58 minutos para 14,68 minutos ($T = -2,568$). Por conseguinte o melhoramento é significativo.

II. "Placebo"

antes : $\bar{X} = 3,87$ depois : $\bar{X} = 6,25$ $T = -1,64$
 $S = 2,33$ $S = 4,18$ significativo

No caso do "placebo" o tempo de resistência aumenta a partir dos 3,87 minutos para 6,25 minutos ($T = -1,64$) e isto não é significativo.

III. Daedalon

antes : $\bar{X} = 4,4$ depois : $\bar{X} = 11,53$ $T = -3,858$
 $S = 2,54$ $S = 7,3$ significativo

O tempo de resistência é aumentado de 4,4 minutos para 11,53 minutos ($T = -3,058$), isto é, a variação é significativa.

De modo a estabelecer quando é que a diferença entre a actividade do Seligilinum e do Daedalon é significativa, os cálculos seguintes foram realizados:

$\bar{X} = 6,1$	$\bar{X} = 7,13$
$S = 4,23409$	$S = 6,7743$
$F = 20$	
$P (5\%) = 2,886$	
$T = 0,427622$	

No que diz respeito ao tempo de resistência não existe nenhuma diferença significativa entre as duas referidas composições.

O teste de exame à atenção mostra nenhuma variação significativa entre as duas composições.

Os exames subjectivos revelam contudo, os resultados seguintes:

- o placebo resulta em nenhuma variação;
- sob o efeito do Daedalon as pessoas do teste tornam-se sonolentas, cansadas e adormecem depois do teste;
- sob o efeito do Selegilinium a condição geral torna-se agradável e as pessoas do teste não ficam sonolentas.

Uma explicação não ambígua sobre o mecanismo do efeito da composição de acordo com o invento, ainda não pode ser dada. De acordo com as observações na literatura a estimulação dopaminérgica cerebral, isto é, baseada no facto de que a conhecida actividade paralisadora MAO do Selegilinium não actua ou apenas actua fracamente na cinetose, pode-se dar duas explicações para o facto de que a cinetose induzida pelo estímulo coriolis é significativamente reduzida pelo hidrocloreto de Selegilinum:

- 1) o aumento do nível da dopamina no Parvicellularis Reticularis Formatio (PCRFF), recentemente descoberto, resulta numa redução do vômito. Isto será o primeiro facto médico desta natureza.
- 2) o hidrocloreto de Selegilinum não actua pelo aumento do nível da plopamina mas por um mecanismo diferente do até agora desconhecido.

Preparação dos ingredientes activos

Exemplo 7.

Dissolveram-se 21,92 g de N-1-fenil-isopropil-N-metil-2-bromo-propenilamina em 320 ml de álcool e

40 ml de uma solução de hidróxido de potássio aquosa a 50% são adicionados. A mistura é refluída durante 216 horas. O álcool é separado por destilação e ao resíduo adiciona-se água. A mistura é extraída com benzeno. A solução de benzeno é seca sobre o carbonato de potássio e evaporada. O resíduo é separado por destilação em vácuo. Aos 104-110 °C, a 5 mmHg, obtiveram-se 15 g de N-1-fenil-isopropil-N-metil-propinilamina como fracção principal; $n_D^{20,4} = 1,5229$.

A base assim obtida é convertida em hidrocloreto usando álcool anidro que contém cloreto de hidrogénio; p.f. = 131-131,5 °C (depois de recristalização a partir de uma mistura de álcool e éter).

Exemplo 8.

Dissolveram-se 7,4 g (0,0443 mole) de α -N-metil- β -2-(4-fluoro-fenil)-1-metil-7. Etilamina ($\alpha_D^{20} = -3,44^\circ$ (etanol)) em 60 ml de acetona, onde depois 28,9 g (0,21 mole) de carbonato de potássio foram adicionados e uma solução de tolueno a 60% de 7,56 g (0,045 mole) de brometo de propargilo foi adicionada, gota a gota, sob agitação. A mistura reaccional é agitada a 35-40 °C durante 3-4 horas, filtrada, lavada com acetona e o filtrado é evaporado. O resíduo é separado por destilação a 2 mmHg. Obtiveram-se deste modo, 3,3 g de α -N-propinil- β -2-(4-fluoro-fenil)-1-metil-7 etilamina; p.e. = 120-122 °C, $n_D^{20} = 1,5052$. O ponto de fusão do hidrocloreto é de 169-171 °C, $\alpha_D^{20} = -6,2^\circ$ (c=2,4; etanol); $\alpha_D^{20} = -10,98^\circ$ (c=2,9; água).

Exemplo 9.

Dissolveram-se 10 g (0,065 mole) de 4-fluoro-fenil-acetona e 5,3 g (0,097 mole) de propargilamina em 55 ml de álcool a 96%. Depois de meia hora, 1,75 g de lâminas de alumínio activado com cloreto de mercúrio, são adicionados, a 60 °C, e a mistura é deixada ficar durante a noite. A mistura reaccional, adicionaram-se 15 ml de hidróxido de sódio a 40% e o álcool foi separado por destilação. O resíduo é extraído com benzeno. A solução de benzeno é extraído com ácido clorídrico a 10%, a camada do ácido, clorídrico aquosa é tornada alcalina e extraída com benzeno. A fase benzeno é seca e evaporada. O resíduo é sujeito a destilação no vácuo. Obtiveram-se assim, 4,9 g de $\left[\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix} \right]$ -N-propinil- $\left[\begin{smallmatrix} 2 \\ 2 \end{smallmatrix} \right]$ -(4-fluoro-fenil)-1-metil $\left[\begin{smallmatrix} 7 \\ 7 \end{smallmatrix} \right]$ etilamina; p.e. 134-140 °C, 17 mmHg, $n_D^{20} = 1,5031$, rendimento de 36%.

Dissolveram-se 4 g do produto obtido em 25 ml de acetona. A esta solução 4 g de carbonato de potássio e 4 g de iodeto de metilo foram adicionados. A mistura reaccional é refluída durante 2 horas, filtrada e evaporada. O resíduo é dissolvido em ácido clorídrico a 10%, clarificado, filtrado, tornado alcalino com uma solução de hidróxido de sódio a 40% e extraído com tolueno. A solução de tolueno é seco e acidificado com cloreto de hidrogénio etanólico. O produto precipitado é filtrado e seco. Obtiveram-se assim 3,1g de hidrocloreto de $\left[\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix} \right]$ -N-metil-N-propinil- $\left[\begin{smallmatrix} 2 \\ 2 \end{smallmatrix} \right]$ -(4-fluoro-fenil)-1-metil $\left[\begin{smallmatrix} 7 \\ 7 \end{smallmatrix} \right]$ etilamina; p.f. = 131-133 °C.

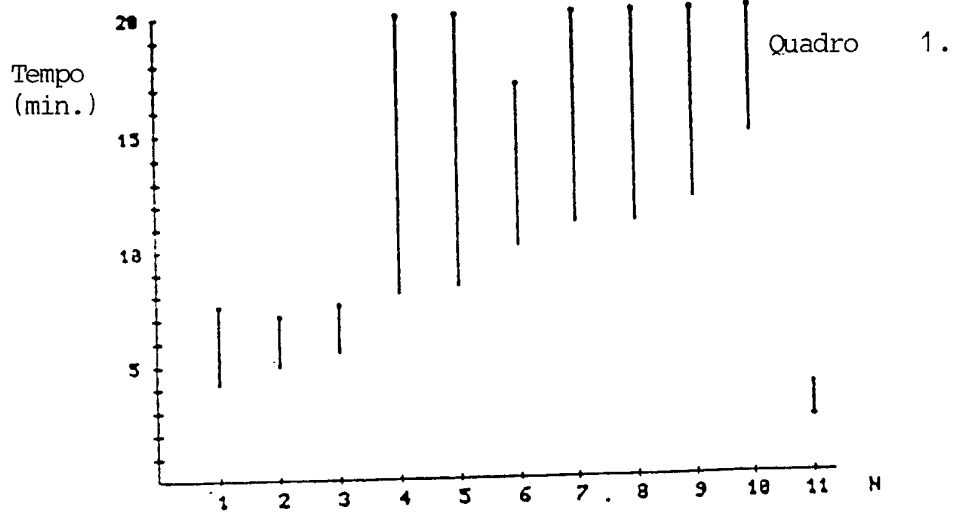
Exemplo 10.

Dissolveram-se 29,8 g de d-fenil-isopropil-N-metilamina e 14 g de aldeído propargílico, em 100 ml de álcool. Cortaram-se 7 g de lâminas de alumínio em pedaços pe-

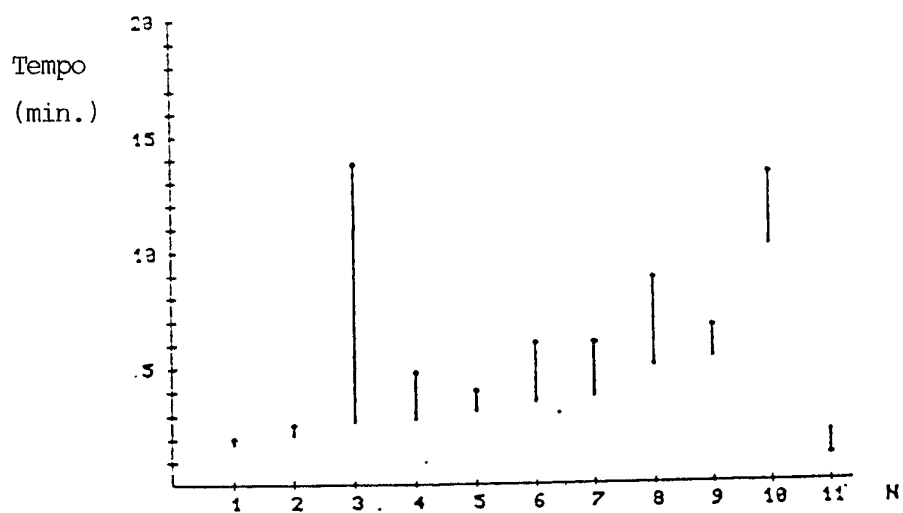
quenos e lavaram-se com álcool livre de gorduras, após o que 30 g de cloreto de sódio e 30 ml de água foram vertidos sobre as lâminas de alumínio. A mistura aquece e a libertação de gás começa. A solução é decantada depois de 6-7 minutos e as lâminas de alumínio são lavadas com água.

O alumínio assim obtido é adicionado à solução anterior sob agitação e arrefecimento. Durante a adição a mistura reaccional é arrefecida de modo que a temperatura se encontre entre os 15 °C e os 30 °C. A mistura reaccional é agitada durante 24 horas, onde depois 60 ml de uma solução de hidróxido de sódio a 40% são adicionados e a mistura é agitada por mais uma hora. As duas camadas são separadas e a fase aquosa é extraída com benzeno três vezes. Os extractos de benzeno são juntos com a fase alcoólica e evaporados. As camadas aquosas e oleosas formadas são separadas e a fase aquosa é extraída com benzeno. Os extractos de benzeno são combinados com o óleo, secos sobre carbonato de potássio e o benzeno é removido. O resíduo é separado por destilação a 5 mmHg. A fracção principal, d-fenil-isopropil-N-metil-propilamina, é separada por destilação a 5 mmHg; $n_D^{20,4} = 1,5175$; o hidrocloreto funde a 131,5; $[\alpha]_D^{20} = +10,9^\circ$.

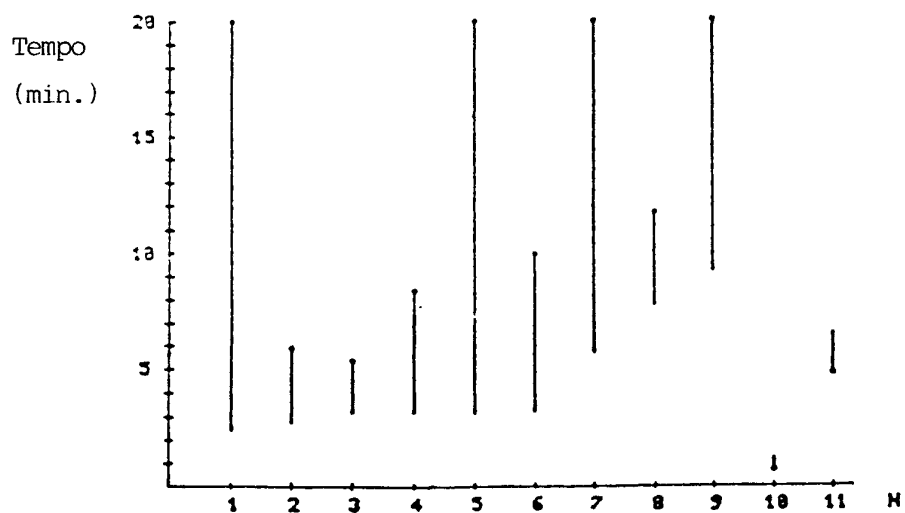
Figura 1



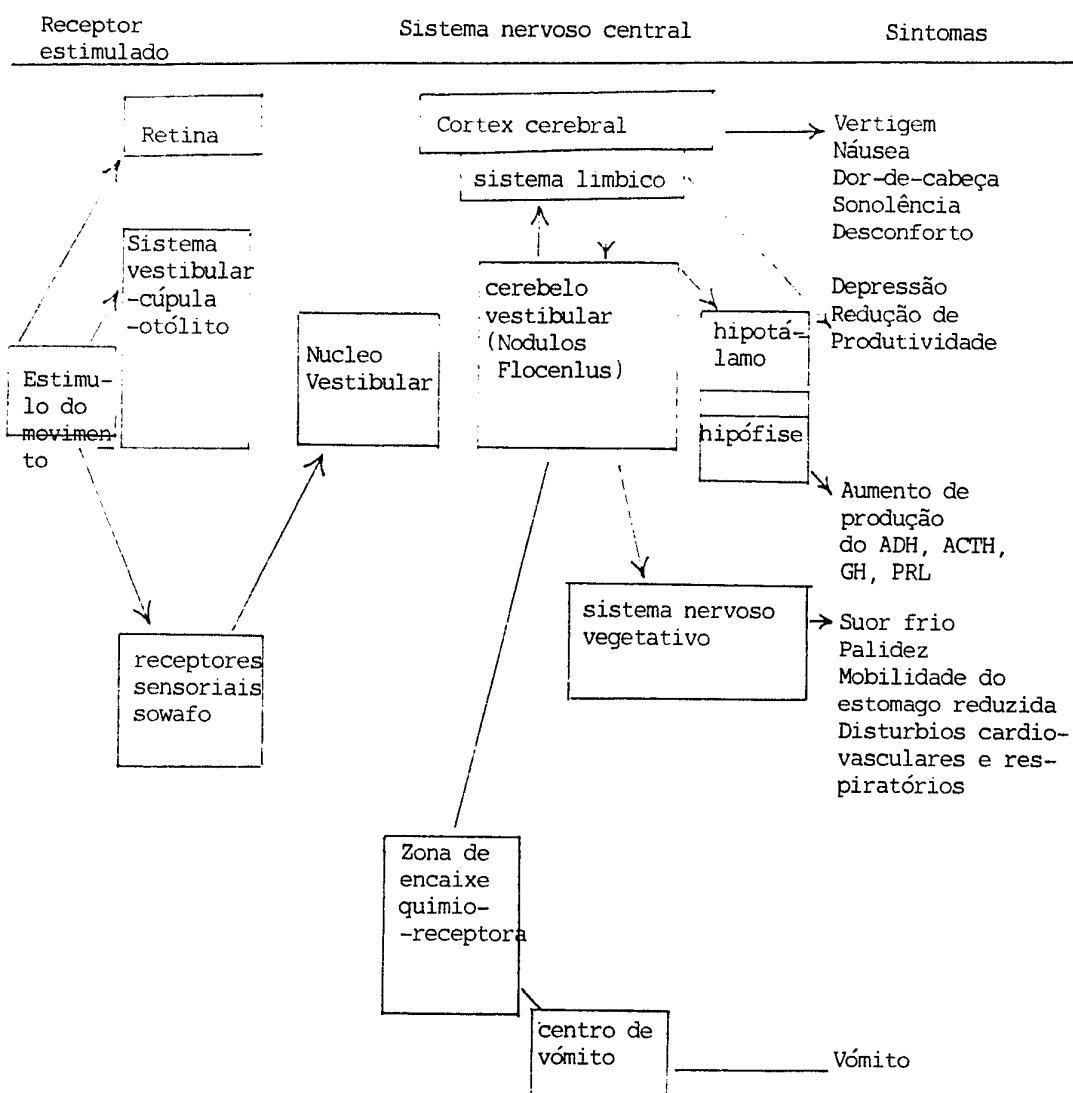
Quadro II.



Quadro III.

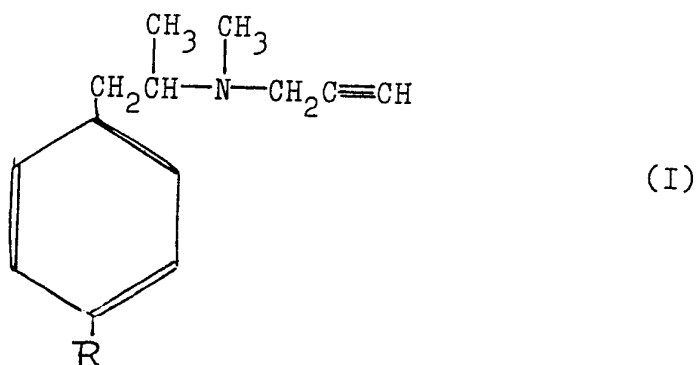


Esquema 1
Neurofisiologia da cinetose



REIVINDICAÇÕES

1a. - Processo para a preparação de uma composição para o enjoo adequado para a profilaxia de sintomas fisiológicos indesejados e desfavoráveis que ocorrem quando humanos e animais mamíferos saudáveis são sujeitos a movimento externo não usual (por exemplo, transporte), caracterizado por compreender a transformação de um composto de fórmula geral (I):



(em que R representa hidrogénio ou halogénio) numa forma de dosagem oral, opcionalmente depois de misturado com aditivos, suportes diluentes, agentes de sabor e/ou corantes, agentes de aromatização, sendo a percentagem de composto de fórmula (I) de 0,001 a 10% relativamente ao peso total da composição.

2a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por compreender a transformação da referida composição, na forma de doces duros (rebuçados), pastilhas elásticas, pílulas revestidas ou drageias, misturados com aromatizantes; comprimidos, cápsulas, xarope ou xarope duro, opcionalmente depois de misturados com aditivos geralmente usados na indústria de doces.

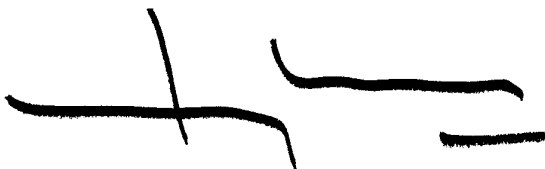
3a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por compreender a transformação da composição na forma de um aditivo alimentar (pré-mistura).

4a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar uma composição para o enjoo para ser administrada, per os para a prevenção do enjoo provocado pelo movimento, nomeadamente, nausea maris, caracterizado por se incluir na referida composição um composto de fórmula geral (I) ou um seu sal, - em que R representa hidrogénio ou halogénio, de preferência flúor - em associação com excipientes biologicamente aceitáveis e que facilitam a administração.

5a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar uma composição alimentar líquida ou sólida preferencialmente uma composição doce ou de paladar agradável, que contém os componentes usuais, que compreendem opcionalmente aromatizantes, corantes e como um outro aditivo um composto de fórmula geral (I), de modo a que uma dose simples da composição contém 10-20 mg de composto de fórmula (I), em que R é como atrás referido.

6ª. - Processo para a prevenção do enjoo provocado pelo movimento nomeadamente nausea maris, caracterizado por compreender a administração per os, de 10-20 mg de composto de fórmula (I) (3-5 mg a crianças) a pessoas sujeitas a movimento externo não usual, opcionalmente na forma de um sal ou na forma de uma composição, que contem o composto ou seu sal.

Lisboa, 18 de Dezembro de 1987

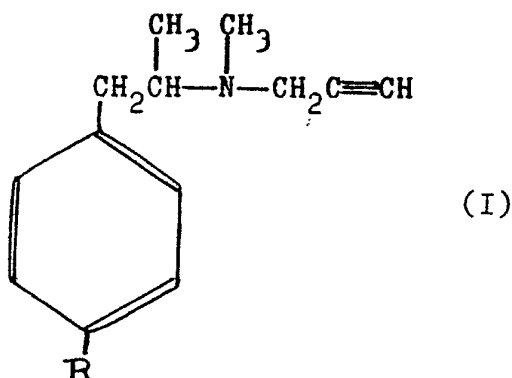


J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial de Propriedade Industrial
RUA VICTOR GORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA

7H "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO PARA EVITAR O ENJOJO
CONTENDO UM DERIVADO DE ETILAMINA"

Resumo

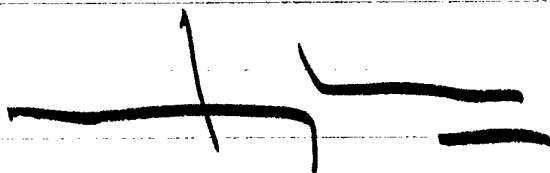
O invento relaciona-se com um processo para a preparação de composições para o enjojo, contendo compostos de fórmula geral (I).



(em que R é hidrogenio ou halogénio), e seus sais de adição de ácidos, farmaceuticamente aceitaveis, as quais são uteis para a profilaxia de sintomas indesejados e desfavoráveis (por exemplo, transpiração, náuseas, vômitos, tonturas, etc), que ocorrem quando humanos ou animais mamíferos saudáveis são submetidos a movimento não usual (por exemplo, durante o transporte em aviões, ou veiculos, barcos, etc).

Segundo o processo de acordo com o presente invento o composto de formula (I) é transformado numa forma de dosagem oral (por exemplo rebuçado, pastilha elástica,

etc), opcionalmente misturado com aditivos, suportes, diluentes, aromatizantes, etc., sendo a percentagem de ingrediente activo de 0,001 a 10%, em peso, relativamente ao peso total da composição.



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA