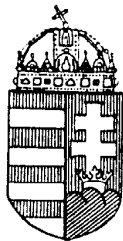


(19) Országkód:

**HU**



MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

## SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

**201 472 B**

(22) Bejelentés napja: 1987.11.10.

(21) 5000/87

(33) FI

(32) 1986.11.11.

(31) 864570

(51) Int Cl<sup>5</sup>

A 61 K 31/415

(41) (42) Közzététel napja: 1988.07.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma

a Szabadalmi Közlönyben: 1990.11.28. SZKV 90/11.

(72) Feltalálók:

Lammintausta Risto, Turku,  
Virtanen Raimo,  
Rusko (FI)

(73) Szabadalmas:

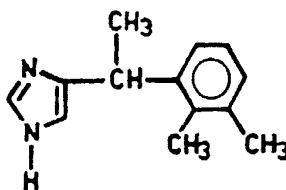
Farmos Group Ltd., Turku (FI)

### (54) ELJÁRÁS HATÓANYAGKÉNT MEDETOMIDINT TARTALMAZÓ SZORONGÁS ELLENI GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY ELŐÁLLÍTÁSÁRA

#### (57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás hatóanyagként a (I) képletű 4(5)-[ $\alpha$ -metil-2,3-dimetil-benzil]-imidazolt tartalmazó gyógyszerkészítmény előállítására, oly módon, hogy az ismert módon előállított hatóanya-

got a gyógyszergyártásban szokásos segédanyagokkal összekeverve szorongás elleni gyógyszerkészítménnyé alakítják.



(I)

A leírás terjedelme: 3 oldal, lábra

**HU 201 472 B**

A találmánytárgya eljárás szorongás gyógyításában alkalmazott gyógyszerkészítmény előállítására.

Az (I) képletű 4(5)-[( $\alpha$ -metil-2,3-dimetil-benzil)-imidazol vagy másnéven a medetomidin szelektíven ható vegyület és erős  $\alpha_2$ -receptor agonista. A 72 615. számú európai szabadalmi leírásban már korábban magas vérnyomás elleni készítményként, a 187 481 számú európai szabadalmi leírásban pedig állatgyógyászatban felhasználható szedatív-analgetikaként említették.

Állatkísérlettel bebizonyítottuk, hogy ez a vegyület szorongás elleni hatása is.

A szorongás rendellenesség tág fogalom, így például jelent általános nyugtalanságot, pánik érzést és különböző megvonásokkal járó tüneteket.

Az ismert szorongásgátló hatású szerek mechanizmusáról közöl cikket a J. Clin. Psychiatry 44 (11, Sec.2.) 45-56. oldalon (1983). Ez alapján a GABA-benzodiazepin és az 5-HT receptor mechanizmussal jön létre a szorongásgátló hatás. Abban a dózisban, amelyben a medetomidin hatásos szorongásgátló, nem vehető észre ezekre a receptorokra kifejtett hatás.

A medetomidinnek az általános nyugtalanságra kifejtett hatását a következő módszerrel vizsgáltuk: Stuart Fielding és Harbens Lal „Anxiolytics, Futura Publishing co. Inc., Mount Kisco, New York 1979. Ez az ismert módszer a benzodiazepin vizsgálatára és ismert, hogy a klinikai vizsgálatokkal igen jó korrelációt mutat.

Az alkalmazott konfliktus vizsgálatot a következőkben részletezzük:

A vizsgált patkányoktól 40 óráig megvonjuk a vizet. A gyógyszer vagy a kontroll oldószer adagolása után egy adott időben a patkányokat vizsgáló kamrákba helyezük. A vizet rozsdamentes acélcsövön juttatjuk a kamra hátsó falához. A patkányoknak lehetővé tesszük, hogy 30 percig szabadon (nem sokkolt állapotban) vizet ignyak. Áramkört hozunk létre azért, hogy az itatócsövön keresztül elektromos sokkot alkalmazunk.

A vizsgálatokban a patkányokat úgy kezeljük, hogy a vizsgáló kamrában három napig vízmelegítést végzünk, 40 óra múlva engedjük, hogy vizet ignyak. A vizsgálat kezdetén az állatokat sokkmentes 30 mp-ig hagyjuk inni, majd hogy a megpróbáltatás előtti ivást megállapítsuk, regisztráljuk a nyálintások számát. A sokk szintjét úgy szabályozzuk be, hogy a normál állatok 5–10 sokkot kapnak, miközben 3 percig ihatnak. A medetomidin akut dózisa 0,75, 1,5 és 3,0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (i.p. a vizsgálat előtt 30 perccel) 82, 128 és 89%-nál (p,05), a diazepam 5 mg/kg dózisa 111%-nál (p,01) vált ki nagyfokú ivást. Egy másik vizsgálatban a medetomidin 3,0 és 9,0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dózisa és a diazepam 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dózisa az állatok 71, 169 és 101%-nál vált ki nagyfokú ivást. A medetomidin 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ -os dóziséknél és nem 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ -os dóziséknél vált ki nyugtató hatást. A medetomidin 1,0, 3,0 és 9,0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dózisa az állatok 40, 53 és 97% (p,01)-nál antagonizálja a pentilén-tetrazol (15 mg/kg i.p. 15 perccel a vizsgálat előtt, alacsony sokkszint) konfliktus hatását.

Két hétig (s.c. ozmózis pumpával) mikroionfúzióval medetomidint adagolunk patkányoknak, majd az állatokat a 14. napon megvizsgáljuk. Nyugtató

hatást vált ki 30  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ó}$  infúziós ráta, miközben 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{óra}$  ráta hatástalan volt spontán mozgékony-ság vagy forgatásos vizsgálatnál. Ha patkányoknak sóoldatos infúzióval medetomidint (3 és 9  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{óra}$ ) adagolunk, akkor 280%-nál (p,001) és 115%-nál (0,05) nagyfokú ivást tapasztalunk, miközben 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{óra}$  infúziós ráta hatástalan volt. A megvonásos kísérletekben a minipumpákat (3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ó}$ ) a vizsgálat előtt 48 órával eltávolítjuk.

Ezeknél az állatoknál 131 és 221%-ban p,001) további növekedést tapasztalunk a megpróbáltatás miatt kialakult nagymértékű ivásban, összehasonlítva azokkal az állatokkal, amelyek még mindig medetomidint, illetve sóoldatos infúziót kapnak.

Ezek az eredmények bizonyítják, hogy patkányoknál akut és ennél kisebb dózis alkalmazásakor a medetomidin által kiváltott szelektív  $\alpha_2$ -adrenoreceptor agonizmusa jelentősen antikongfliktus hatású.

Ismert, hogy a megvonás szimptomáit a noradrenerg hiperaktivitása okozza. Ennek következtében ezeket a szimptomákat sikeresen kezelhetjük olyan gyógyszerekkel, így például klonidinnel, amelyek csökkentik a noradrenalin szintet. Az elvégzett patkánykísérletek bizonyítják, hogy a medetomidinnel csökkenteni lehet a noradrenalin termelődést és így a szimpatikus tónust a központi és a perifériális idegrendszerben. Ezt világosan mutatják a medetomidin alkalmazása után a patkányokban mért MHPG-SO<sub>4</sub> (a központi noradrenalin fő metabolitja) plazmakoncentráció értékek.

Medetomidin dózis mg/kg	MHPG-SO <sub>4</sub> ng/ml (4 órával a medetomidin adagolásátán)
0	125
10	110
30	90
100	70
300	65

Egészséges önkéntes embereknek kis dózisban adagoltunk medetomidint, amely erőteljes noradrenalin plazmakoncentráció növekedést váltott ki. Ez az eredmény tükrözi, hogy a vegyület humán alkalmazáskor is csökkenti a noradrenerg tónust.

Medetomidin dózis $\mu\text{m}$	Plazma noradrenalin nmól/l
0	1,4
20	0,8
40	0,6
80	0,5
120	0,3

A következőkben összehasonlítóként a medetomidin hatására állatkísérleteknél kapott ED<sub>50</sub> és LD<sub>50</sub> értékeket közlünk.

Egereknél a medetomidin LD<sub>50</sub> érték 40 mg/kg (i.v.). Patkányoknál a vérnyomáscsökkentő hatásra ED<sub>50</sub> = 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , míg a szorongás elleni hatásra ED<sub>50</sub> = 0,75  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (amely egyben a legkisebb vizsgált dózis és már ez is szinte maximális hatást ered-

3

ményezett), a szedato-analgetikus hatásra  $ED_{50} = 30 \mu/kg$  (s.c.).

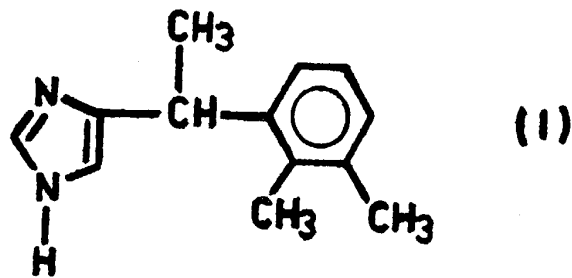
Ezekből az adatokból kitűnik, hogy a szorongásgátló hatást sokkal kisebb dózisonál érjük el, mint a vérnyomáscsökkentő vagy szedato-analgetikus hatáshoz szükséges.

4

## SZABADALMI IGÉNYPONT

5

Eljárás hatóanyagként a (I) képletű 4(5)[ $\alpha$ -metil-2,3-dimetil-benzil]-imidazolt tartalmazó gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az ismert módon előállított hatóanyagot a gyógyszergyártásban szokásos segédanyagokkal összekeverve szorongás elleni gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest  
Felelős kiadó: dr. Szvoboda Gabriella

KÓDEX