



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2006126828/15, 06.01.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
06.01.2005

(30) Конвенционный приоритет:
30.01.2004 US 60/540,697

(43) Дата публикации заявки: 10.03.2008

(45) Опубликовано: 10.11.2008 Бюл. № 31

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 03009848 A1 (PFIZER PRODUCTS INC. et al.), 06.02.2003. WO 0073304 A1 (PFIZER PRODUCTS INC. et al.), 07.12.2000. Gardner C, Perren M. Inhibition of anaesthetic-induced emesis by a NK1 or 5-HT3 receptor antagonist in the house musk shrew, Suncus murinus. Neuropharmacology. 1998Dec; 37(12):1643-4. Diemunsch P, et al. Antiemetic activity of the NK1 (см. прод.)

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
30.08.2006

(86) Заявка РСТ:
IB 2005/000010 (06.01.2005)

(87) Публикация РСТ:
WO 2005/082366 (09.09.2005)

Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ",
пат.пов. А.В.Поликарпову

(72) Автор(ы):

ХИКМАН Мэри Энн (US),
МИСКЕЛЛ Кристин Эдна (US)

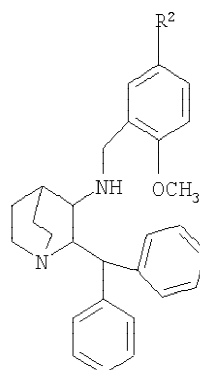
(73) Патентообладатель(и):

Пфайзер Продактс Инк. (US)

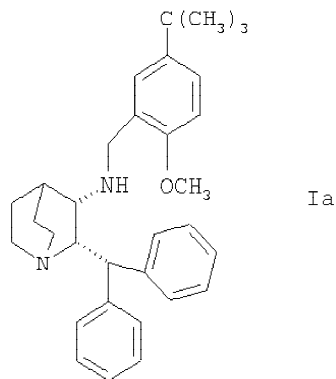
(54) АНТАГОНИСТЫ НЕЙРОКИНИНОВОГО РЕЦЕПТОРА НК-1 ДЛЯ ВЫХОДА ИЗ НАРКОЗА

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к ветеринарии. Способ улучшения качества выхода из наркоза путем снижения чрезмерной вокализации, бессмысленного движения и атаксии или их комбинации заключается во введении животному терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) и (Ia), где R² выбран из группы, состоящей из метила, этила, изопропила, втор-бутила и трет-бутила.



I



Фармацевтическая композиция того же назначения содержит терапевтически эффективное

(56) (продолжение):

receptor antagonist GR205171 in the treatment of established postoperative nausea and vomiting after major gynaecological surgery. Br J Anaesth. 1999 Feb;82(2):274-6.

количество соединения формулы (I) или (Ia), сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина, консервант - мета-крезол и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. Изобретение относится также к применению указанных соединений в изготовлении лекарства для улучшения качества выхода из наркоза путем снижения чрезмерной вокализации, бессмысленного движения и атаксии или их комбинации. Изобретение обеспечивает снижение вокализации и снижение риска нанесения повреждений из-за бессмысленных движений или атаксии при выходе животных из наркоза. 3 н. и 5 з.п. ф-лы, 2 табл.

RU 2 3 3 7 6 8 5 C 2

RU 2 3 3 7 6 8 5 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2006126828/15, 06.01.2005**(24) Effective date for property rights: **06.01.2005**(30) Priority:
30.01.2004 US 60/540,697(43) Application published: **10.03.2008**(45) Date of publication: **10.11.2008 Bull. 31**(85) Commencement of national phase: **30.08.2006**(86) PCT application:
IB 2005/000010 (06.01.2005)(87) PCT publication:
WO 2005/082366 (09.09.2005)Mail address:
**191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, "NEVINPAT",
pat.pov. A.V.Polikarpovu**

(72) Inventor(s):

**KhIKMAN Mehri Ehnn (US),
MISKELL Kristin Ehdna (US)**

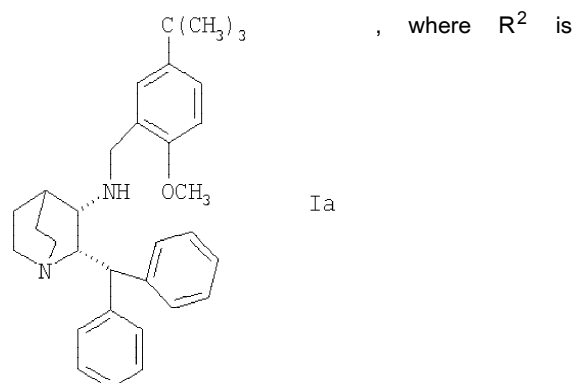
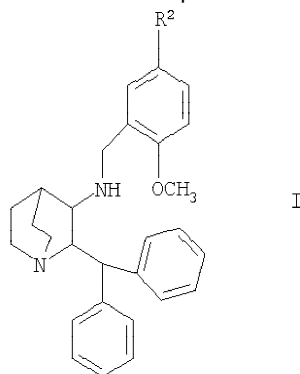
(73) Proprietor(s):

Pfajzer Produkts Ink. (US)(54) **ANTAGONISTS OF NEUROKININIC RECEPTOR NK-1 FOR ANESTHESIA RECOVERY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; veterinary.

SUBSTANCE: method of improvement of anesthesia recovery quality by means of decrease of excessive vocalization, senseless movement and ataxia or their combination consists of administration to an animal of therapeutically effective compound of the formula and



selected from the group consisting from methyl, ethyl, isopropyl, sec-butyl and tert-butyl. The pharmaceutical composition of the same purpose contains therapeutically effective quantity of the compound of the formula (I) or (Ia), sulphobutyl ester β -cyclodextrin, preservative agent - m-cresol, and pharmaceutically acceptable carrier and diluent. The invention refers also to use of the specified compounds in the drug production for improvement of anesthesia recovery quality by means of decrease of excessive vocalisation, senseless movement and ataxia or their combination.

EFFECT: decrease of vocalisation and risk of injury because of senseless movements or ataxia

during anesthesia recovery in animals.
8 cl, 2 tbl

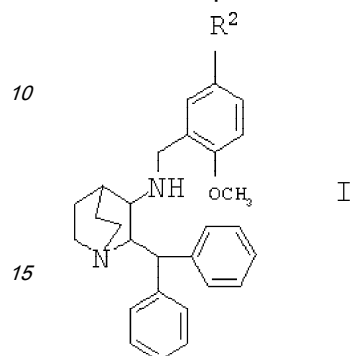
RU 2 3 3 7 6 8 5 C 2

RU 2 3 3 7 6 8 5 C 2

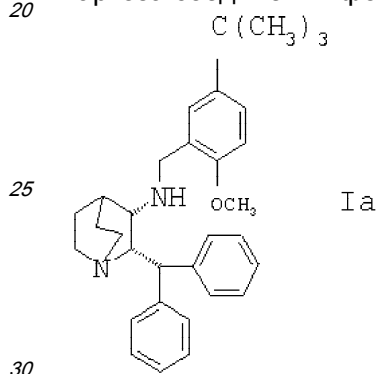
Область изобретения

Настоящее изобретение относится к способу улучшения выхода из наркоза, включающему стадию введения животному терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции антагониста рецептора NK-1 (нейрокинин-1).

В частности, настоящее изобретение относится к введению животному для улучшения выхода из наркоза соединения формулы I, где R^2 выбран из группы, состоящей из метила, этила, изопропила, втор-бутила и трет-бутила:



Изобретение в частности относится к введению животному для улучшения выхода из наркоза соединения формулы Ia



Предшествующий уровень техники

Соединения формул I и Ia, представляющие собой антагонисты рецептора NK-1, являются эффективными в качестве противорвотных средств для млекопитающих. Соединения формул I и Ia составляют предмет патентов U.S. 6,222,038 и U.S. 6,255,320.

В этих документах описано получение данных соединений. В U.S. 5,393,762 также описаны фармацевтические композиции и лечение рвоты с использованием антагонистов рецептора NK-1. В WO 03/009848 описано применение антагонистов рецептора NK-1 для лечения аномального тревожного поведения у животных - спутников человека. Текст вышеупомянутых патентов и все другие цитированные в этом описании ссылки включены посредством ссылки во всей их полноте.

Животные, выходящие из общего наркоза, часто испытывают дисфорию и демонстрируют такое поведение, как чрезмерная вокализация и бессмысленное движение. Во время периода выхода животные могут получить травматические повреждения, в особенности повреждения головы, при ранних попытках достичь стерильного лежачего положения и позже при попытках стоять или идти слишком рано. Риск повреждения чрезвычайно высок у лошадей, которые, несмотря на специализированные стойла для выхода из наркоза, часто повреждают себя и медицинский персонал при выходе из наркоза. Поэтому полезным могло бы быть введение животному перед началом наркоза, во время наркоза или после наркоза агента, который может улучшить качество выхода из наркоза путем уменьшения потенциально травматического бессмысленного движения.

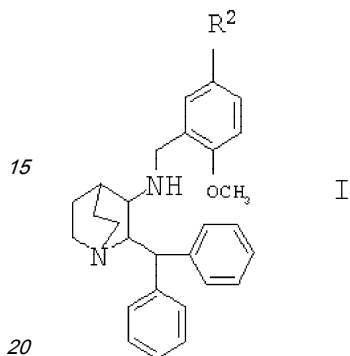
Краткое изложение сущности изобретения

В первом аспекте изобретение относится к способу улучшения выхода из наркоза, включающему стадию введения нуждающемуся в этом животному терапевтически

эффективного количества фармацевтической композиции антагониста рецептора NK-1, его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства указанного соединения или указанной соли, или сольвата или гидрата указанного соединения, указанной соли или указанного пролекарства.

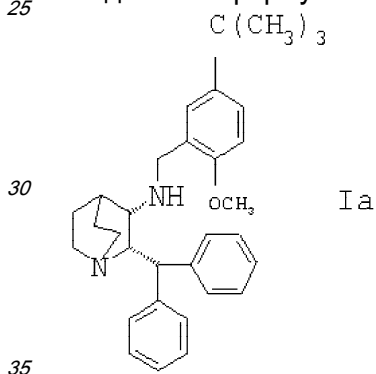
В еще одном аспекте изобретение относится к применению антагониста рецептора NK-1, его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства указанного соединения или указанной соли, или сольвата или гидрата указанного соединения, указанной соли или указанного пролекарства в изготовлении лекарства для улучшения выхода из наркоза.

В первом воплощении антагонист рецептора NK-1 представляет собой соединение формулы I



где R² выбран из группы, состоящей из метила, этила, изопропила, втор-бутила и трет-бутила, или его фармацевтически приемлемую соль.

В предпочтительном воплощении соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ia



(2S,3S)-2-бензгидрил-N-(5-трет-бутил-2-метоксибензил)хиноклидин-3-амин или его фармацевтически приемлемую соль. В более предпочтительном воплощении соединение представляет собой цитратную соль соединения формулы Ia, такую как соль моногидрат цитрат.

В предпочтительном воплощении композицию вводят парентерально, энтерально или перорально до, во время или после применения общего наркоза.

Предпочтительно композицию вводят парентерально, причем фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый циклодекстрин. Предпочтительно циклодекстрин представляет собой β-циклодекстрин,

гидроксипропил-β-циклодекстрин, сульфобутиловый эфир β-циклодекстрина или замещенные циклодекстрины. В предпочтительном воплощении циклодекстрин представляет собой сульфобутиловый эфир β-циклодекстрина, а антагонист рецептора NK-1 представляет собой (2S,3S)-2-бензгидрил-N-(5-трет-бутил-2-метоксибензил)хиноклидин-3-амин.

В предпочтительном воплощении композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый консервант, предпочтительно мета-крезол.

В еще одном воплощении изобретения предложена фармацевтическая композиция для улучшения выхода из наркоза, содержащая антагонист рецептора NK-1, его

фармацевтически приемлемую соль, пролекарство указанного соединения или указанной соли, или сольват или гидрат указанного соединения, указанной соли или указанного пролекарства.

Определения

5 Используемый(е) здесь термин(ы) "соединение(я) формулы I" и "соединение(я) в соответствии с изобретением" означает(ют) соединение или соединения формулы I, его (их) пролекарства и фармацевтически приемлемые соли соединений или пролекарств. Термин "соединение(я)", относящийся к соединениям формулы I, также включает пролекарства соединения(й) и фармацевтически приемлемые соли соединения(й) или пролекарств.

10 Используемый здесь термин "антагонист нейрокининового рецептора" включает, не ограничиваясь ими, соединение формулы I или различные лиганды, соединения и/или вещества, которые могут специфически связываться с нейрокининовым рецептором NK-1, и включает пиперазиновые соединения, спиро-замещенные азапиримидины, диалкилпиперадиновые соединения, триптофанмочевину, полициклические аминсоединения, замещенные арилалкилфатические соединения, ароматические аминсоединения, четвертичные аммониевые соли или ароматические аминсоединения, арилзамещенные гетероциклы, полициклические аминсоединения, замещенные арилпиперазины, карбоксамидные производные, бис-пиперадинильные непептидные соединения, их соли и любой другой сходный антагонист нейрокининового рецептора, известный специалистам в данной области техники, но не ограничивается ими.

20 Используемый здесь "улучшенный выход из наркоза" включает улучшение качества выхода из наркоза путем уменьшения чрезмерной вокализации и/или бессмысленного движения (включая слишком ранние попытки достичь стерильного лежачего положения и попытки стоять или идти слишком рано).

Используемый здесь термин "циклодекстрин" означает циклический олигосахарид. Циклодекстрины, как правило, варьируют по форме и размеру, но формируют гидрофобную полость и могут образовывать соединения включения с другими органическими молекулами, с солями и с галогенами в твердом состоянии или в водном растворе. Способы получения циклодекстринов хорошо известны специалистам в данной области техники и в продаже имеется множество циклодекстринов. Существуют три основных типа циклодекстринов: α -циклодекстрин, β -циклодекстрин и γ -циклодекстрин. Термин "циклодекстрин" также включает различные замещенные циклодекстрины, включающие в качестве боковых цепей любую органическую группировку или гетероорганическую группировку. Замещенные циклодекстрины также включают циклодекстрины, которые алкилированы, гидроксипропилированы или подверглись взаимодействию с образованием сульфопропилового эфира.

Используемые здесь циклодекстрины и/или замещенные циклодекстрины включают сульфобутиловый эфир циклодекстрина, гидроксипропилциклодекстрин, гидроксиэтилциклодекстрин, глюкозилциклодекстрин, мальтозилциклодекстрин, гидроксипропил- β -циклодекстрин, сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина, гидроксиэтил- β -циклодекстрин, гидроксипропил- γ -циклодекстрин, гидроксиэтил- β -циклодекстрин, дигидроксипропил- β -циклодекстрин, глюкозил- β -циклодекстрин, дигликозил- β -циклодекстрин, мальтозил- β -циклодекстрин, мальтозил- γ -циклодекстрин, мальтотриалзил- β -циклодекстрин, мальтотриалзил- γ -циклодекстрин, димальтозил- β -циклодекстрин, циклодекстриновые производные, различные смеси циклодекстриновых производных, такие смеси, как мальтозил- β -циклодекстрин/димальтозил- β -циклодекстрин, и любой другой сходный циклодекстрин, известный специалистам в данной области техники, но не ограничиваются ими.

Используемый здесь термин "млекопитающие" или "животные" относится к людям, животным - спутникам человека (например собакам, кошкам и лошадям, в особенности к собакам), к животным, являющимся источниками пищи (например, к коровам, свиньям и

овцам), животным в зоопарках и другим сходным видам животных.

Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения в соответствии с настоящим изобретением, которое (1) лечит или предотвращает конкретное состояние или расстройство, (2) ослабляет, смягчает или устраняет один или более чем
 5 один симптом конкретного состояния или расстройства, или (3) предотвращает или замедляет начало одного или более чем одного симптома описанного здесь конкретного состояния или расстройства.

Термин "фармацевтически приемлемый" указывает на то, что вещество или композиция должны быть химически и/или токсикологически совместимыми с другими ингредиентами,
 10 составляющими препарат, и/или млекопитающим, которого лечат этим веществом или композицией.

Термины "лечение", "лечить" или "процесс лечения" охватывает паллиативное и предотвращающее, т.е. профилактическое лечение.

Подробное описание изобретения

15 В настоящем изобретении предложен способ улучшения выхода пациентов из наркоза путем введения антагониста NK-1 перед, во время или после применения общего наркоза. В частности, изобретение относится к введению соединения формулы I или Ia до, во время или после применения общего наркоза для улучшения выхода пациентов из наркоза. При введении соединения формулы I или Ia после общего наркоза предпочтительно
 20 вводить его в течение примерно тридцати (30) минут во время стадии выхода из наркоза.

Соединение формулы I и Ia может быть получено в соответствии с описанным в патенте США 6222038 или патенте США 6255038. Соли соединения формулы I или Ia, в частности соль цитрат, могут быть получены в соответствии с описанным в вышеуказанных патентах. Альтернативно соединение формулы I также может быть получено в соответствии с
 25 описанным в находящейся на одновременном рассмотрении предварительной заявке на патент США №60/541323, переуступленной и принадлежащей Pfizer, Inc.

Один из возможных препаратов кристаллической соли моногидрата цитрата соединения формулы Ia готовят путем суспендирования 47 грамм свободного основания в 470 мл изопропилового эфира в условиях окружающей среды. К суспензии добавляли 21,42
 30 грамма безводной лимонной кислоты при комнатной температуре. Смесь превращали в моногидрат путем суспендирования в 150 мл воды в течение восемнадцати часов и фильтровали с получением белого кристаллического твердого вещества.

Инъекционные препараты могут быть получены путем растворения терапевтически эффективного количества соединения формулы I или Ia в водном фармацевтически
 35 приемлемом разбавителе. Также может быть использована фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I или Ia, такая как соль цитрат или малеат. К раствору может быть добавлен циклодекстрин в диапазоне концентраций от приблизительно 2% до приблизительно 40%. Предпочтительно циклодекстрин составляет от приблизительно 5% до приблизительно 20% фармацевтической композиции, более предпочтительно от
 40 приблизительно 5% до приблизительно 10%. Фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы I или Ia, циклодекстрин и фармацевтически приемлемый консервант, описаны в находящейся на одновременном рассмотрении предварительной заявке на патент США №60/540897, переуступленной и принадлежащей Pfizer, Inc. Способ улучшения толерантности области инъекции для соединения формулы I или Ia, а также
 45 фармацевтических композиций, описаны в находящейся на одновременном рассмотрении предварительной заявке на патент США 60/540644, переуступленной и принадлежащей Pfizer, Inc. Вышеупомянутые заявки включены во всей их полноте для всех назначений.

Как оно используется здесь, "терапевтически эффективное количество" для единицы дозирования для задач настоящего изобретения может, как правило, составлять от
 50 приблизительно 0,5 мг до приблизительно 500 мг активного ингредиента. Доза, однако, может варьировать в зависимости от вида, разновидности и т.д. животного, которого лечат, тяжести заболевания, массы тела животного и пути введения. Соответственно, основываясь на массе тела, типичные диапазоны доз активного ингредиента могут

составлять от приблизительно 0,01 до приблизительно 100 мг на кг массы тела животного. Предпочтительно диапазон составляет от приблизительно 0,10 мг до приблизительно 10 мг на кг массы тела.

Практикующий ветеринарный врач или специалист в данной области техники способен
5 определить дозировку, подходящую для конкретного индивидуального пациента, которая может варьировать в зависимости от вида, возраста, массы, реакции конкретного пациента и пути введения. Вышеуказанные дозировки представляют собой примеры усредненного случая. Соответственно, могут быть предписаны более высокие или более
10 низкие диапазоны дозировок в зависимости от вышеупомянутых факторов, и они находятся в объеме изобретения.

В соответствии со способами по изобретению, в том случае, когда комбинацию соединения формулы I или Ia и по меньшей мере одного другого фармацевтического
соединения вводят совместно, такое введение может быть последовательным по времени или
одновременным, причем предпочтительно последовательное введение. При
15 последовательном введении соединение формулы I или Ia и дополнительный фармацевтический агент могут быть введены в любом порядке. Например, соединение формулы I или Ia может быть введено до, во время или после введения преднаркоза. Когда соединение формулы I или Ia и дополнительный фармацевтический агент вводят
последовательно, введение каждого из них может быть осуществлено посредством одних и
20 тех же или разных способов.

В соответствии со способами по изобретению соединение по настоящему изобретению или комбинацию соединения формулы I или Ia и по меньшей мере одного дополнительного
фармацевтического агента (называемую здесь "комбинация") предпочтительно вводят в
форме фармацевтической композиции. Соответственно, композиция соединения формулы
25 I или Ia может быть введена пациенту различными методами, включая пероральное, трансбуккальное, назальное и парентеральное (например, внутривенное, внутримышечное или подкожное) введение.

Композиции, подходящие для парентеральной инъекции, как правило, включают фармацевтически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии,
30 суспензии или эмульсии и стерильные порошки для реконструкции в стерильные инъеклируемые растворы или дисперсии. Примеры подходящих водных и неводных носителей или разбавителей (включая растворители и наполнители) включают воду, этанол, полиолы (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин и тому подобное), их
подходящие смеси, растительные масла (такие как оливковые масла) и инъеклируемые
35 органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение загрязнения композиций
микроорганизмами может быть осуществлено путем использования различных
40 антибактериальных и противогрибковых агентов.

Подходящие лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах соединение в
соответствии с настоящим изобретением или комбинацию смешивают с по меньшей мере
одним инертным обычным фармацевтическим эксципиентом (или носителем), таким как
45 цитрат натрия или дикальций фосфат, или (а) наполнителями или разбавителями (например крахмалами, лактозой, сахарозой, маннитом, кремниевой кислотой и тому подобным); (б) связывающими веществами (например, карбоксиметилцеллюлозой, альгинатами, желатином, поливинилпирролидоном, сахарозой, аравийской камедью и тому подобным); (в) увлажнителями (например, глицерином и тому подобным); (г)
50 разрыхлителями (например, агар-агаром, карбонатом кальция, картофельным крахмалом или крахмалом из тапиоки, альгиновой кислотой, некоторыми сложными силикатами, карбонатом натрия и тому подобным); (д) замедлителями растворения (например, парафином и тому подобным); (е) ускорителями абсорбции (например, четвертичными

аммониевыми соединениями и тому подобным); (ж) смачивающими агентами (например, цетиловым спиртом, глицерина моностеаратом и тому подобным); (з) адсорбентами (например, каолином, бентонитом и тому подобным); и/или (и) смазывающими веществами (например, тальком, стеаратом кальция, стеаратом магния, твердыми

5 полиэтиленгликолями, лаурилсульфатом натрия и тому подобным). В случае капсул и таблеток лекарственные формы также могут содержать буферные агенты.

Твердые композиции похожего типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких или твердых заполненных желатиновых капсулах с использованием таких эксципиентов, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные

10 полиэтиленгликоли и тому подобного.

Твердые лекарственные формы, такие как таблетки, драже, капсулы и гранулы, могут быть приготовлены с оболочками и покрытиями, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области техники. Они также могут содержать опалесцирующие агенты и также могут иметь такой состав, чтобы обеспечивать

15 замедленное высвобождение соединения в соответствии с настоящим изобретением и/или дополнительного фармацевтического агента. Примерами поглощающих композиций, которые могут быть использованы, являются полимерные вещества и воски. Лекарство также может, если это целесообразно, находиться в микроинкапсулированной форме с одним или более чем одним из вышеупомянутых эксципиентов.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Дополнительно к соединению в соответствии с настоящим изобретением или комбинации жидкая лекарственная форма может содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как вода и другие растворители, солюбилизующие агенты

25 и эмульгаторы, такие как, например, этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (например, хлопковое масло, арахисовое масло, масло кукурузных зародышей, оливковое масло, касторовое масло, кунжутное масло и тому подобные), глицерин, тетрагидрофурфуроловый спирт, полиэтиленгликоли и

30 сложные эфиры жирных кислот и сорбита или смеси этих веществ и тому подобное.

Помимо таких инертных разбавителей композиция также может включать эксципиенты, такие как увлажнители, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, корригенты и ароматизирующие агенты.

Суспензии в дополнение к соединению в соответствии с настоящим изобретением или комбинации дополнительно могут содержать суспендирующие агенты, например

35 этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакантовую камедь или смеси этих веществ и тому подобное.

Экспериментальная часть

Подопытных животных, задействованных в исследовании, содержали в стандартных условиях с соответствующим подогревом и вентиляцией. Всех собак подвергали общему наркозу. Регистрировали длительность наркоза, время до экстубации и время до принятия

40 стерильного лежачего положения. Также отмечали поведение, являющееся показателем дисфории, такое как вокализация и бессмысленное движение. Для оценки "качества" всего периода выхода из наркоза использовали визуально-аналоговую шкалу ("ВАШ").

Используемый здесь термин "длительность наркоза" представляет собой период времени в минутах между интубацией и моментом прекращения подачи анестезирующих газов.

Используемый здесь термин "время до экстубации" представляет собой период времени

50 в минутах между моментом прекращения подачи анестезирующих газов и моментом наступления необходимости удаления эндотрахеальной трубки из-за спонтанного глотания.

Используемый здесь термин "время до принятия стерильного лежачего положения" представляет собой период времени в минутах между прекращением подачи

анестезирующих газов и моментом времени, когда собака оказывается в состоянии физически принимать и поддерживать стернальное лежачее положение.

Оценка периода выхода из наркоза. Для оценки "качества" периода выхода из наркоза (0=спокойный выход, 10=тяжелый выход) использовали визуальную аналоговую шкалу ("ВАШ"). Рассматриваемые факторы включали вокализацию, бессмысленное движение, а также субъективную степень дисфории, испытываемой собакой, но не ограничивались ими. Руководитель исследования, который не владел информацией о воздействии на животных, присваивал оценки выхода из наркоза.

Статистический анализ. Для целей анализа объединяли данные, полученные в результате двух исследований, проведенных в соответствии с вышеописанной процедурой. Данные в следующих таблицах представляют собой среднее значение $\pm$ стандартное отклонение. Данные о длительности наркоза, времени до экстубации и времени до принятия стернального лежачего положения анализировали с использованием парного t-теста для средних значений в Excel. Данные ВАШ по выходу из наркоза анализировали с использованием программного обеспечения SAS Statistical Software.

Эксперимент А: Доза соединения формулы Ia 1,0 мг/кг и физиологический раствор в качестве контроля

Экспериментальным взрослым самкам и самцам дворняжек с массой приблизительно 16-26 килограмм подкожно вводили 1,0 мг/кг соединения формулы Ia за один час перед введением преднаркоза. Контрольным собакам подкожно вводили эквивалентный объем физиологического раствора за один час перед введением преднаркоза. Регистрировали длительность наркоза, время до экстубации и время до принятия стернального лежачего положения. За подопытными животными непрерывно наблюдали в течение периода наркоза и выхода из наркоза.

Приготовление дозы 1.0 мг/кг соединения формулы Ia: Препараты готовили путем растворения соединения формулы Ia (10 мг/мл) и сульфобутилового эфира β -циклодекстрина (СБЭ-ЦД) (10%) в дистиллированной воде с получением раствора. Раствор подвергали ультразвуковой обработке для облегчения полного растворения и фильтровали перед инъектированием через фильтр Millipore 0,22 мкм со шприцевой насадкой.

Введение дозы: Растворы соединения формулы Ia (1,0 мг/кг) или физиологического раствора в качестве плацебо (0,1 мл/кг) вводили путем подкожной инъекции ("п.к.").

Протокол наркоза: Общий наркоз осуществляли, используя следующий протокол:

(1) За один час перед введением преднаркоза подопытных животных обрабатывали путем подкожного введения дозы соединения формулы Ia, приготовленной, как описано выше, или физиологического раствора в качестве контроля (0,1 мл/кг).

(2) За тридцать (30) минут перед индукцией (преднаркоз) подопытным животным вводили гликопирролят (0,01 мг/кг п.к.) и буторфанол (0,1 мг/кг п.к.).

(3) В течение периода индукции подопытным животным внутривенно (в.в.) вводили метогекситель (8 мг/кг в.в.).

(4) Затем подопытных животных поддерживали в состоянии ингалирования изофлурана в концентрации от 0,5 до 3%.

Результаты и обсуждение. Длительность наркоза, время до экстубации и время до принятия стернального лежачего положения были схожи для групп, которым вводили соединение Ia и физиологический раствор (Таблица 1). Собаки, которым давали дозу соединения Ia, демонстрировали значительно меньшую оценку выхода из наркоза по сравнению с собаками, которым вводили дозу физиологического раствора ($p=0,02$, Таблица 1). Оценка выхода из наркоза по ВАШ для собак, которым вводили дозу соединения Ia, была на 43,9% меньше по сравнению с контролями, которым вводили физиологический раствор. Результаты этого исследования указывают на то, что введение соединения Ia перед наркозом улучшало качество выхода из наркоза у собак. Собаки, которым вводили дозу соединения формулы Ia, демонстрировали меньшую вокализацию, меньше бессмысленных движений и меньшую атаксию при стоянии по сравнению с контролями,

которым вводили физиологический раствор.

Таблица 1 Действие соединения формулы Ia на различные параметры, относящиеся к выходу из наркоза								
Идентификац. № собаки	Физиологический раствор (0,1 мл/кг п.к.)				Соединение формулы Ia (1 мг/кг п.к.)			
	Длительность наркоза (мин)	Время до экстубации (мин)	Время до принятия стерального лежачего положения (мин)	Качество выхода из наркоза (см)	Длительность наркоза (мин)	Время до экстубации (мин)	Время до принятия стерального лежачего положения (мин)	Качество выхода из наркоза (см)
30467	30	2	5	2,4	30	1	3	2,4
00345	28	1	3	8,7	30	2	4	7,1
00368	29	1	8	1,4	30	2	3	1,4
30390	30	4	6	2,2	30	2	6	2,1
227641	30	3	5	4,2	29	1	3	0,7
226998	30	1	2	5,3	30	3	3	0,9
60791	30	1	11	5,4	34	5	1	3,9
MEE	30	7	14	0,6	30	4	11	0,2
MJG	30	4	12	0,8	30	4	9	1,1
MES	30	3	5	3,3	30	5	7	1,8
MFU	28	1	5	7,8	30	2	9	1,9
MHI	30	1	3	7,2	30	5	6	4,7
Среднее± стандартное отклонение (CO)	30±1	2±2	7±4	4,1±2,8	30±1	3±2	5±3	2,3±2*
p относительно физиологического раствора	Не оценивали (н.о.)	н.о.	н.о.	н.о.	0,1	0,4	0,3	0,02

*Значительное отличие от контроля, которому вводили физиологический раствор, p меньше 0,05

Эксперимент Б: Доза 0,5 мг/кг соединения формулы Ia

В этом исследовании было задействовано пятнадцать экспериментальных пожилых гончих с массой 9-16 килограмм, получавших наркоз для профилактики болезней зубов. Всех собак не кормили в течение ночи перед наркозом. Экспериментальным собакам подкожно вводили 0,5 мг/кг соединения формулы Ia во время преднаркозной медикации. Контрольные собаки не получали никакой обработки помимо обычной преднаркозной медикации. Регистрировали длительность наркоза, время до экстубации и время до принятия стерального лежачего положения.

Приготовление дозы 0,5 мг/кг соединения формулы Ia: Препараты готовили путем растворения соединения формулы Ia (10 мг/мл) и сульфобутилового эфира β-циклодекстрина (СБЭ-ЦД) (10%) в дистиллированной воде с получением раствора. Раствор подвергали ультразвуковой обработке для облегчения полного растворения и фильтровали перед инъекцией через фильтр Millipore 0,22 мкм со шприцевой насадкой.

Введение дозы: Растворы соединения формулы Ia (0,5 мг/кг) вводили путем подкожной инъекции.

Протокол наркоза: Общий наркоз осуществляли согласно следующему протоколу:

(1) Преднаркозное введение: экспериментальных животных обрабатывали путем подкожного введения дозы соединения формулы Ia, приготовленной как описано выше. Как экспериментальным, так и контрольным животным вводили гликопирролат (0,01 мг/кг п.к.), буторфанол (0,1 мг/кг п.к.) и пенициллин (30000 единиц/кг п.к.).

(2) В течение периода индукции подопытным животным внутривенно (в.в.) вводили метогекситаль (8 мг/кг в.в.).

(3) Затем подопытных животных поддерживали в состоянии ингалирования изофлурана в концентрациях, варьирующих от 0,5 до 3%.

За подопытными животными непрерывно наблюдали во время наркоза и в течение периода выхода из наркоза.

Результаты и обсуждение. Отсутствовала статистически значимая разница между экспериментальными и контрольными группами в отношении длительности наркоза, времени до экстубации, времени до принятия стерального лежачего положения или оценки "плавности" периода выхода из наркоза по визуальной аналоговой шкале (Таблица

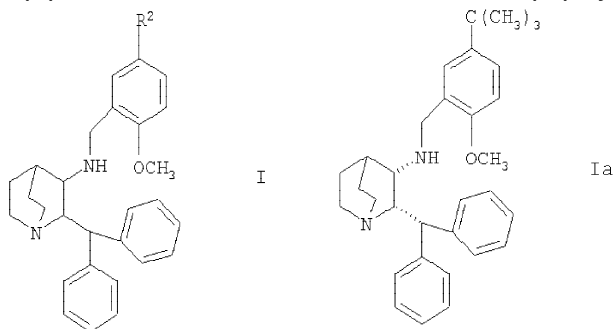
2). Субъективно собаки, обработанные соединением формулы Ia (0,5 мг/кг п.к.) в течение предоперационного периода, выглядели менее беспокойными по сравнению с контрольными собаками в течение периода выхода из наркоза. Обработанные собаки получали более низкие баллы по визуально-аналоговой шкале в отношении плавности периода выхода из наркоза по сравнению с контрольными собаками. Все обработанные собаки (7 из 7) получали оценки по визуальной аналоговой шкале меньше 5 см, тогда как только 50% контрольных собак (4 из 8) получали оценки по визуальной аналоговой шкале меньше 5 см.

Таблица 2
Влияние предоперационного введения соединения формулы Ia (0,5 мг/кг п.к.) на выход из общего наркоза у гончих

	Интервал от премедикации до индукции среднее±CO (мин)	Длительность наркоза среднее±CO (мин)	Интервал от премедикации до конца наркоза среднее±CO (мин)	Время до экстубации среднее±CO (мин)	Время до принятия стерального лежачего положения среднее±CO (мин)	Оценка выхода из наркоза среднее±CO (см)
Соединение формулы I 0,5 мг/кг п.к.	60,14±39,63	73,43±17,97	133,57±35,48	5,00±4,47	10,86±10,67	3,46±1,54
Контроль	84,25±54,61	69,75±12,19	154,00±55,37	5,13±3,27	11,13±4,45	4,59±2,24

Формула изобретения

1. Способ улучшения качества выхода из наркоза путем снижения чрезмерной вокализации, бессмысленного движения и атаксии, или их комбинации, включающий стадию введения нуждающемуся в такой обработке животному терапевтически эффективного количества соединения формулы I или Ia



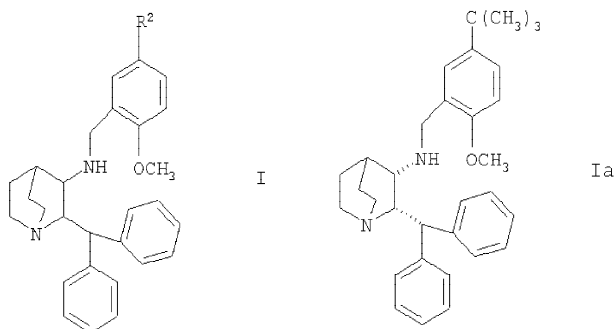
или его фармацевтически приемлемой соли, где R² представляет собой метил, этил, изопропил, втор-бутил или трет-бутил.

2. Способ по п.1, где соль представляет собой цитрата моногидрат.

3. Способ по п.1 или 2, где соединение вводят парентерально, энтерально или перорально до, во время или после введения общего наркоза.

4. Способ по п.3, где композицию вводят парентерально.

5. Фармацевтическая композиция для улучшения качества выхода из наркоза путем снижения чрезмерной вокализации, бессмысленного движения и атаксии, или их комбинации, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы I или Ia

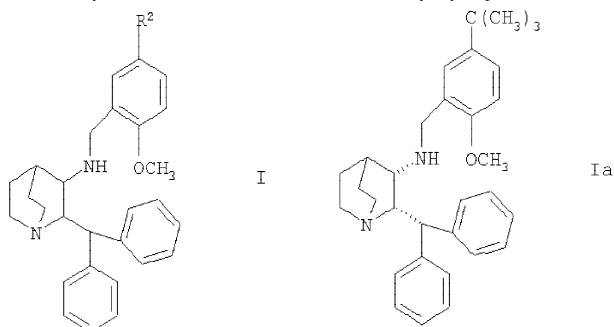


или его фармацевтически приемлемой соли, где R² представляет собой метил, этил, изопропил, втор-бутил или трет-бутил, и дополнительно содержащая сульфобутиловый

эфир β-циклодекстрина, консервант, где указанный консервант представляет собой метакрезол, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

6. Композиция по п.5, где указанная фармацевтически приемлемая соль представляет собой цитрата моногидрат.

7. Применение соединения формулы I или Ia



или его фармацевтически приемлемой соли, где R² представляет собой метил, этил, изопропил, втор-бутил или трет-бутил, в изготовлении лекарства для улучшения качества выхода из наркоза путем снижения чрезмерной вокализации, бессмысленного движения и атаксии, или их комбинации.

8. Применение по п.7, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой цитрата моногидрат.