

LV 10185

(19)

LATVIJAS REPUBLIKAS
PATENTU VALDE

(11) LV 10185 B

(51) Int.Cl. ⁵ A61K31/135
A61K9/00Latvijas patents uz izgudrojumu
1993.g.2.marta Latvijas Republikas likums

(12)

Īsziņas

(21) Pieteikuma numurs: P-93-627

(22) Pieteikuma datums: 19.06.1993*

(41) Pieteikuma publikācijas datums: 20.10.1994

(45) Patenta publikācijas datums: 20.04.1995

(30) Prioritāte:
5338/86 19.12.1986 HU

(86) PCT pieteikums:
PCT/HU87/00058, 18.12.1987

(73) Īpašnieks(i):

CHINOIN GYOGYSZER ES VEGYESZETI
TERMEKEK GYARA Rt., 1-5 To utca,
Budapest IV, H-1045 (HU)

(72) Izgudrotājs(i):

György BODO (HU),
Jozsef KNOLL (HU),
Eva SOMFAI (HU),
Dr.Sandor VIRAG (HU),
Ferenc ZAK (HU)

(74) Pilnvarotais vai pārstāvis:

Vladimirs ANOHINS, Aģentūra "TRIA ROBIT",
Aizkraukles iela 23-245, Rīga, LV-1006, a/k 4,
Rīga, LV-1080

(54) Virsraksts: Pretvemšanas un nomierinošs līdzeklis jūras slimības profilaksei

(57) Kopsavilkums: Izgudrojums attiecas uz medicīnu, konkrēti, uz pretvemšanas un nomierinošiem līdzekļiem jūras slimības profilaksei. Kā šādu līdzekli ieteikts izmantot N-metil-N-propargil-(2-fenil-1-metil)-etilamīna hidrohlorīdu vai N-metil-N-propargil-[2-(4-fluorfenil)-1-metil]-etilamīnu. Šiem līdzekļiem nav novērota blakusiedarbība.

IZGUDROJUMA FORMULA

**PRETVEMŠANAS UN NOMIERINOŠS LĪDZEKLIS
JŪRAS SLIMĪBAS PROFILAKSEI.**

Metil-propargil-(2-fenil-1-metil)-etil-amīnohidrohlorīda
vai N-metil-N-propargil-[2-(4-fluorfenil)-1-metil]-etilamīna
pielietošana kā pretvemšanas un nomierinošu līdzekli jūras slimības
profilaksei.

Применение гидрохлорида -метил- -пропаргил-/2-фенил-1-метил/-этиламина или N-метил-N-пропаргил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина в качестве противорвотного и успокаивающего средства при морской болезни.

Противорвотное и успокаивающее средство для
профилактики морской болезни

Изобретение относится к области медицины и касается использования средства в качестве противорвотного и успокаивающего для профилактики морской болезни.

Целью изобретения является устранение побочного действия.

Настоящее изобретение касается применения гидрохлорида N-метил-N-пропаргил-(2-фенил-1-метил)-этиламина или N-метил-N-пропаргил-[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина в качестве противорвотного и успокаивающего средства при морской болезни.

Известно, что если подвергать человека или некоторых млекопитающих (т.е. кошек, собак) длительному нагружению внешним движением или транспортировке, связанным с необычными или специальными движениями (такими, как качка, колебательные движения, необычные атмосферные условия, большое ускорение, неровности дороги и так далее), то появляются характерные нежелательные и неблагоприятные физиологические симптомы.

Упомянутые выше симптомы обычно называют "морской болезнью" ("nauxa maris") кинетоз, укачивание в автомобиле или в поезде и так далее. Разумеется, это не действительная болезнь, а комплекс физиологических симптомов, появляющихся у человека в определенных условиях.

Появление этих симптомов зависит от индивида и его (или ее) продромального состояния, тренированности, привычек и био-

логического состояния. Появление этих симптомов может наблюдаться у всех пассажиров, путешествующих по воздуху или по морю, но у некоторых лиц они появляются также при поездке на автомашинах, автобусе, трамвае, или при подъеме на лифте, на качелях или канатной дороге и так далее.

Нет необходимости обсуждать эти неблагоприятные состояния подробно. Лица, пользующиеся современным транспортом, очень часто подвергаются этому состоянию, которое крайне неблагоприятно, но и опасно в случаях, когда человеку нужно работать во время поездки или транспортировки или вскоре после них. Таким образом, водители автотранспорта, пилоты самолетов, космонавты, астронавты, пилоты военно-воздушных сил или спортсмены, коммерсанты, бизнесмены и так далее, кто должен проявлять высокую и концентрированную интеллектуальную или физическую активность, остро нуждаются в профилактике упомянутого "кинетоза". Эта потребность до настоящего времени далеко не удовлетворена.

Аналогично этому имеется потребность в профилактике нежелательных симптомов, появляющихся при перевозке млекопитающих (т.е. гигиеническая транспортировка животных и так далее, состояние по окончании перевозки и так далее).

Композиции, содержащие скополамин (-6,7-эпокситропинтропат), были первыми препаратами, использованными для профилактики морской болезни. Однако этот алкалоид является сильным парасимпатолитом, который вызывает видимые расстройства, помрачение сознания, мышечную слабость, сухость во рту и поэтому его использование небезопасно. В настоящее время предпринима-

- 3 -

ются попытки устранить некоторые побочные явления, вызываемые скополамином, путем введения его внутрикочно (Aviat, Space Envoiro. Med, 54(11), страницы 984-1000).

Другая обычно используемая композиция - дименгидринат^X - включает 8-хлортеофилиновую соль N,N-диметил-2-(дифенилметокси) этиламина в качестве активного ингредиента (дедалон^P J. Dm. Med. Assn. 160, страницы 755-760). Использование этой композиции менее опасно, но упомянутая композиция проявляет очень неблагоприятное снотворное седативное действие. Дедалон неблагоприятным образом сказывается на работоспособности и производительности труда при перемещении и после завершения поездки, в некоторых случаях вообще исключая всякую деятельность.

Далее известно, что кавинтон^P (содержащий в качестве активного ингредиента винноцетин^X) уменьшает склонность кинетозу (Bodo, Hartmai Thorapia Hungarica, 27.2 (1979). Недостатком кавинтона^P является то, что его действие проявляется только через 5-7 дней после введения.

Основные факторы нейрофизиологии кинетоза следующие:

Вестибулярный рецептор, сетчатка глаза и соматочувствительные рецепторы необычно раздражаются движением и невесомостью. Различные структуры реагируют патологически на необычные раздражители в центральной нервной системе. Реакцией коры головного мозга является головокружение, тошнота, головная боль и сонливость. Реакция лимбической системы проявляется в депрессии. Гипоталамус через гипофиз вызывает усиленное выделение вазпрессина, адренокортикотропного гормона, гормона роста

та и PPI.

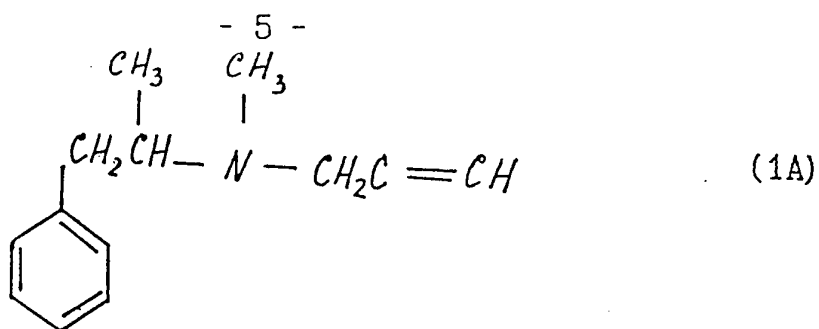
Вестибулярный мозжечок вызывает через вегетативную нервную систему холодный пот, бледность, пониженную двигательную функцию желудка, сердечно-сосудистые и дыхательные расстройства. Вестибулярный мозжечок вызывает также рвоту вследствие образования Parvicallularis Reticularis (Brain Res., 270, 154-18) (см. схему 1).

Неизвестен точно объект атаки лекарства, действующего против кинетоза. Эффективными средствами являются центрально атакующий антихолинергический хиосцин и адренергический эфедрин и амфетамин. Активность фенотиазина, блокирующего рецепторы допамина D₂ в хеморецепторной зоне возбуждения боли очень слабая. Эффективными профилактическими средствами являются другие антигистамины, такие как дименгидрилат, циклизан и цинаризин. В качестве периферически действующих средств можно упомянуть домперидон.

Было необходимо найти средство для профилактики "морской болезни", которое действовало бы быстро, не вызвало каких-либо побочных действий и без ухудшения физической активности.

Настоящее изобретение касается средства, пригодного для профилактики нежелательных и неблагоприятных физиологических симптомов, которые появляются у здоровых людей или млекопитающих, подверженных необычному внешнему движению (т.е. транспортировке).

Особенно предпочтительным примером активных ингредиентов общей формулы 1 является соединение формулы 1A (селегилиnum^X):



Активные ингредиенты и способы их получения описаны в патентах Венгрии N151090, N 154 655 и N167755.

Использование этих соединений в качестве психостимуляторов, антидепрессантов, катаболических средств и средств для потери веса (похудения) описано в патенте Венгрии N151090. Оптически активные антиподы и их использование в качестве ингибитора моноаминоксидазы описано в патенте Венгрии N154655.

Предпочтительная доза средств согласно изобретению в каждом отдельном случае составляет около 10-20 мг активного ингредиента общей формулы 1. При применении при разовой дозе 10-20 мг каждые 24 часа наблюдалось удовлетворительное общее состояние и ранее упоминавшиеся симптомы, появляющиеся вследствие необычных условий передвижения (транспортировки) исчезают при длительном путешествии.

Средство согласно изобретению особенно выгодно может быть применено пассажирами и летчиками самолетов и водителями других аппаратов (автомашин, кораблей, воздушных лайнеров и тому подобных).

Согласно изобретению очень пригодна для введения детям, подвергающимся необычным условиям транспортировки (в самолете, на корабле).

Разовая доля детям составляет 3-5 мг в течение суток в

зависимости от веса тела.

Активный ингредиент может быть инкапсулирован необязательно с каким-нибудь носителем.

Желаемое количество активного ингредиента, заключенного в желатиновую капсулу, может быть потреблено непосредственно. Настоящее изобретение включает, разумеется, все пероральные дозные формы, т.е. формы, пригодные для введения через рот.

Согласно предпочтительному варианту осуществления изобретения активный ингредиент представлен в форме драже или таблетки, покрытой сахаром или шоколадом.

Активный ингредиент введен в середину.

Композиция согласно изобретению далее может быть изготовлена в форме следующих препаратов: твердых сладостей (конфет, леденцов, сладостей, *lucates*, марципанов, необязательно в сахаре или покрытых шоколадом, смешанные сладости, карамели, драже с покрытием и в особенности для детей-жевательная резина, сироп и сухой сироп.

Добавки определяются внешней нормой композиции. Таким образом могут быть использованы традиционные и обычно применяемые добавки кондитерского производства (т.е. сахара, крахмальный раствор). Композиции согласно изобретению готовят известными *per se* методами кондитерской промышленности.

Активный ингредиент общей формулы 1 обычно диспергирован в теплой композиции.

Активные ингредиенты профилактических композиций согласно и изобретению могут быть получены известными способами, описанными в патентах Венгрии NN 151090, 154655, 187755 и в заяв-

- 7 -

ке на патент Венгрии сер. номер 2124/84.

Получение оптических активных соединений описано в патентах Венгрии NN 154655, 187755 и в заявке на патент Венгрии N 2142/84.

Изобретение иллюстрируется следующим примером.

Пример.

Испытания активности.

Испытания на людях проводили на здоровых молодых мужчинах в возрасте 18-23 лет. Физическое состояние кандидатов контролировали до введения: $X = 8,58$, после введения: $X = 14,68$ $T = 2,568$
 $J = 3,65$ $J = 6,97$ значительное.

Можно видеть, что время резистентности улучшилось с 8,58 минут ($T = -2,568$). Это улучшение является значительным.

II. Плацебо.

до введения: $X = 3,87$, после введения: $X = 6,25$ $T = -1,64$
 $J = 2,33$ $J = 4,18$ значительное.

В случае с плацебо увеличилось с 3,87 минут до 6,25 минут ($T = 1,64$) и это улучшение незначительное).

III. Дедалон.

до введения: $X = 4,4$, после введения: $X = 11,53$ $T = 3,858$
 $J = 2,34$ $J = 7,3$ значительное.

Резистентное время увеличилось с 4,4 минуты до 11,53 минуты ($T = -3,058$), т.е. изменение является значительным.

Чтобы оценить, является ли различие между активностью селегилиума и дедалона значительным, провели следующие расчеты:

$$X = 6,1$$

$$X = 7,13$$

$$J = 4,23409$$

$$J = 6,7743$$

$$Г = 20$$

$$P(5\%) = 2,886$$

Таким образом, что касается времени резистентности, то значительной разницы между этими двумя композициями нет.

Тест на испытание внимания показывает незначительное изменение между двумя композициями.

Субъективные исследования обнаруживают, тем не менее, следующие результаты:

- плацебо не вызывало вообще никаких изменений;
- под действием дедалона подопытные лица становились сонными, усталыми и засыпали после испытаний;
- под действием селегелинума общее состояние становилось приятным (оживленным) и подопытные лица не засыпали.

В настоящее время невозможно дать неоднозначное объяснение механизма действия композиции согласно изобретению. Как следует из обзоров литературы, церебральное допаминергическое стимулирование, т.е. основанное на известной парализующей моноаминоксилазу активности селегилинума, не действует или лишь слабо действует на кинетоз, то мы можем дать два объяснения тому факту, что кинетоз, вызванным стимулом кориолиза, значительно снижается гидрохлоридом селегилинума:

- 1) повышение уровня допамина, а при установленной недавно образовании *Parvicellularis Reticularis* приводит к ослаблению рвоты. Это будет первым лекарственным средством такого сорта;
- 2) селегилинум гидрохлорид не действует путем повышения уровня допамина, а действует какой-то еще неизвестный, отличный от этого механизм.