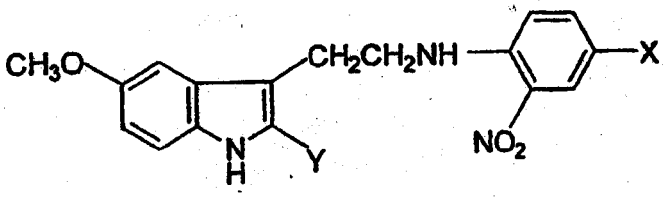
P02 287

KIVONAT GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK

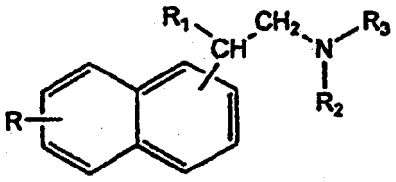
~~Eljárás összetétel alkalmazására, valamint gyógyszerészeti készítmény~~ ideggyógyászati és pszichiátriai rendellenességek kezelésére

Módosult dopamin funkcióval kapcsolatos ideggyógyászati és elme- és idegkórtani betegségek kezelési eljárás és/vagy kórmegelőzése, ~~mely tartalmazza~~ olyan módok, hogy általános az (I) és (II) képletű vegyületek jet tartalmazó gyógyszert készítményt adagolását ~~a~~ jók a betegnek, szükség esetén.

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(I)



(II)

ahol X jelentése NO_2 vagy $-N_3$ és Y jelentése H vagy I

R jelentése hidrogén atom vagy egy $-O-R_4$ csoport, ahol R_4 hidrogén atomot jelöl vagy egy szubsztituált vagy nem szubsztituált csoportot, melyet az alkil, cikloalkil, cikloalkilalkil, fenil, fenilalkil és difenilalkil csoportból választunk ki,

R_1 jelentése hidrogén atom vagy egy $-CO-O-R_5$ csoport, ahol R_5 hidrogén atomot jelöl vagy egy szubsztituált vagy nem szubsztituált alkil csoportot,

R_2 jelentése hidrogén atom vagy egy $-R_2'$ csoport, ahol R_2' egy alkil vagy szubsztituált alkil gyököt jelöl,

R_3 jelentése

$-C(=O)-(CH_2)_n-R_6$

PK

P02 287 AZ 1.075

Képviselő: Pintz és Társai Szabadalmi és Védjegy Iroda, Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

~~Eljárás összetétel alkalmazására, valamint~~ Gyógyszerészeti készítmény ideggyógyászati és pszichiátriai rendellenességek kezelésére

CLARENCEW PTY Ltd. Woodend, Victoria (AU)

WILLIS Gregory Lynn, Woodend, Victoria (AU)

A jelen találmány tárgya általánosan ideggyógyászati és elme- és idegkórtani betegségek kezelési módszere és/vagy kórmegelőzése, különösen módosult dopamin funkcióval kapcsolatos ideggyógyászati és elme- és idegkórtani betegségek esetén.

Az agy közepén, az epithalamusban elhelyezkedő tobozmirigy csak az éjszakai sötétben szintetizál és választ ki melatonint a nagyvérkörbe, függetlenül attól, hogy egy faj magatartása éjjeli vagy nappali aktivitású. Emlősökben a tobozmirigy éjszakai melatonin kiválasztásának ritmusát az elülső hipotalamus suprachiasmatikus magjában (ezután „SCN"-nel jelölve) lévő biológiai óra működése eredményezi. Az agyon átvezető kanyargós utat követve, a superior nyaki gangliából eredő conarian ideg szállító útjai a pinealociták rejtélyes ideghálózatában végződnek. Emberekben, a jelenleg ismert egyetlen olyan természetes jelenség, amely gátolja a melatonin kiválasztást, a világos fény. Úgy tűnik, a

melatonin kiválasztás erőteljes és a változásnak ellenálló, különféle hatékony ingerek esetén. A melatonin ritmus stabilitásának köszönhetően a melatonin ideális jelölt biológiai időmérő hormonként, e funkciója kétségtelenül az emlősök tenyésztési időszakának fényérzékeny ritmusát szabályozza és kijelöli a nem szezonális tenyésztés napi ritmusát.

A naponta adagolt melatonin injekciók hatással vannak az állandó sötétségben vagy fényben tartott patkányok összehangolt mozgási aktivitásának ritmusára, befolyásolják a fény-sötétség ciklus fázisváltozás visszaállásának sebességét és irányát, és újjászervezik és reszinkronizálják a cirkadián rendszer szétdarabolt elemeit. Ezek a hatások függnek az SCN biológiai óra épségétől, mely egy nagy affinitású melatonin receptorokat tartalmazó rendszer. Az exogén melatonin mozgási aktivitási sémákra gyakorolt ezen hatásai mellett, vannak régi, meg nem erősített beszámolók arról, hogy melatonin injekciók, tobozmirigy kivonatok és a tobozmirigy eltávolítása befolyásolja a mozgási aktivitást. Bár ezen beszámolók nem megerősítettek, inkább valószínűsítik a mozgási rendszer egy sokkal közvetlenebb, önmaga általi működési módját, mint az SCN általi közvetett úton történő működést. Ez összhangban van azon legutóbbi közleményekkel, amelyek a mozgás zavarok állati modellezésére vonatkoznak, azaz megfigyelhető mind a perifériás (1), mind az intranigralis (2) melatonin adagolás esetén egérben az akaratlan mozgási aktivitás növekedése, valamint a melatonin gátolt L-DOPA indukált mozgás (3) és az apomorfin indukált rotációs működés melatonin modulációja (4). E háttér ellenére, korábbi közlemények szerint lehetségesnek tűnik a Parkinson kór gyógyítása nagy dózisú melatonin adagolásával (5). Tekintetbe véve a dopamin szerepét a Parkinson kór és más mozgás rendellenességek esetében, mindezen betegségek között egy összekötő kapocs a dopamin működésben bekövetkező változás.

A melatonin szerepét elme- és idegkórtani betegségekben vizsgáló klinikai tanulmányok száma korlátozott és egymásnak ellentmondóak a leírt megállapítások és e hormon feltételezett szerepe. Maclsac (6) szerint felmerült az az elgondolás, hogy a melatonin a skizofrénia számos tünetének kiváltásában szerepet játszik. Ez a feltételezés

összhangban volt azzal a feltevéssel, hogy a tobozmirigy túlzott működésű ebben a betegségben (7). Bár további klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy az éjszakai melatonin kiválasztás csökken krónikus skizofrénia esetében (8) és némelyik párhuzamot vont e betegség negatív tünetei és a Parkinson kóréi között (9), jelezve a melatonin védő hatását a skizofémia és Parkinson kór negatív tüneteinek kifejlődése ellen a serülőkor idejének kezdetétől (10). Ezt a feltevést továbbá alátámasztják olyan vizsgálati eredmények, melyek szerint a tobozmirigy elégtelenség a skizofrénia velejárója (11). A melatonin, skizofrénia kóroktanában játszott szerepét illetően további zavart okoztak azok a kísérleti eredmények, melyek esetén szarvasmarha tobozmirigy kivonatát adagolták e betegségben szenvedő betegeknek, ami a biokémiai rendellenességek visszafordulását és klinikai javulást eredményezett (12). Azonban ezen vizsgálatok utólagos ismétlése nem adott klinikailag jelentős eredményeket (13).

Az elmebetegség pszichofarmakológiája nem nyújtott segítséget a melatonin szerepének tisztázásában e betegségek esetén. A -adrenerg blokkolók adagolása, esetenként anti-pszichotikus közbeiktatásként alkalmazva, csökkenti a melatonin vér szintjét (14), míg a chloropromazine növeli (15). Azonban, míg más anti-pszichotikumok nem emelik meg a melatonin koncentrációját (16), annak feltételezése kevés alátámasztást nyert, hogy a melatonerg funkció megváltozik a skizofréniában szenvedőknél és a melatonerg rendszeren keresztüli (17) hatásos gyógykezelés működhet.

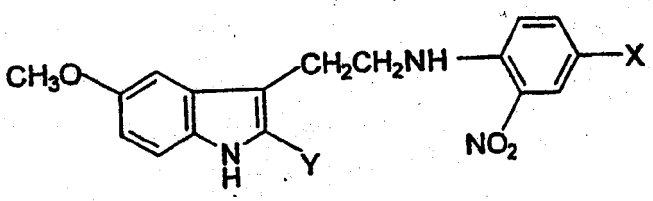
A kép még bizonytalanabbá válik, ha azokat a vizsgálati eredményeket vesszük figyelembe, amelyek esetén Parkinson kórban szenvedő betegeknek hosszabb időn keresztül adtak melatonint. Napi 1000-1200 mg melatonin adagolása a klinikai tünetek 20-36 százalékos javulását eredményezte (18) és a remegés lényegesen csökkent (19). Azonban a kezelés ismétlése hasonló adagokkal, ugyanazon időtartamon keresztül nem javított a Parkinson kór legfőbb jellemzőin (20). Azt is megállapították, hogy a tobozmirigy kiválasztó hatékonysága csökkent ebben a betegségben (21) és hogy maga a melatonin hasznos lehet a Parkinson kór tüneteinek enyhítésében (22). Figyelembe veendők azon

további kutatások (23) eredményei, ahol az agonista kezelés és a melatonerg hatás közti kapcsolatot vizsgálták és arra következtetésre jutottak, hogy a Parkinson kór nem következik a melatonerg rendszer patológiájából. Egy későbbi kutatás szerint (24) dopamin agonista kezelés után nincsenek nagyfokú változások a melatonin ritmusban vagy a vér melatonin koncentrációjában. Tekintetbe véve a melatonin antioxidáns tulajdonságait (25) és azokat a jelenlegi próbálkozásokat a Parkinson kór folyamatos kifejlődésének megállítására, melyek során antioxidánsokat alkalmaznak (26), ez visszaszorítja azon próbálkozásokat, melyek a tobozmirigy patológiai működése alapján kísérelnék meg a Parkinson kór magyarázatát.

A melatonin szerepe az étvágytalanság klinikai rendellenességeiben minimális jelentőségűnek tűnik. Míg az anorexiában szenvedők kisebb csoportjánál a vérben a melatonin koncentrációja lényegesen csökkent mértékű, amely depresszióra utal (27), ez inkább tulajdonítható a depressziónak, mint az anorexia nervosa vagy anorexia bulimia patológiai jellemzőjének. Az anorexia nervosa vagy anorexia bulimiában szenvedő betegek körülbelül egyharmad részénél mutattak ki változásokat a melatonin kiválaszátásának cirkadián szakaszosságában (29). Azonban a melatonin növekedést krónikus alultápláltság vagy hosszantartó fizikai testmozgás következményének tartották, és csekély alátámasztást nyert az a magyarázat, mely szerint a melatonerg rendszer patofiziológiája fontos szerepet játszik ezen betegségekben.

Mi megtaláltuk azt a sajátos mechanizmust, melyen keresztül a melatonin súlyosbíthatja a mozgás korlátozottságot és számos mozgás rendellenességet érintő betegséget. Ez az eredmény józan kiindulási pontot ad ideggyógyászati és elme- és idegkórtani betegségek kezelésére vonatkozóan és körvonalazza a melatonin működésének blokkolását és vagy gátlását.

Számos melatonin antagonista ismeretes a szakirodalomban. Például a 4880826 számú USA szabadalom és az 5616614 számú USA szabadalom a melatonin antagonisták két különböző kémiai osztályát jelöli meg, az (I) illetőleg a (II) képletű vegyületeket.

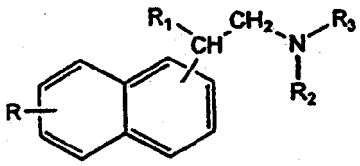


(I)

Az (I) képletben

X jelentése $-NO_2$, $-N_3$,

Y jelentése -H, I,



(II)

A (II) képletben

R jelentése hidrogén atom vagy egy $-O-R_4$ csoport, ahol R_4 hidrogén atomot jelöl vagy egy szubsztituált vagy nem szubsztituált csoportot, melyet az alkil, cikloalkil, cikloalkilalkil, fenil, fenilalkil és difenilalkil csoportból választunk ki,

R_1 jelentése hidrogén atom vagy egy $-CO-O-R_5$ csoport, ahol R_5 hidrogén atomot jelöl vagy egy szubsztituált vagy nem szubsztituált alkil csoportot,

R_2 jelentése hidrogén atom vagy egy $-R_2'$ csoport, ahol R_2' egy alkil vagy szubsztituált alkil gyököt jelöl,

R_3 jelentése

$-C(=O)-(CH_2)_n-R_6$

ahol n jelentése 0 vagy egész szám 1-től 3-ig és R_6 jelentése hidrogén atom vagy egy alkil, szubsztituált alkil, alkén, szubsztituált alkén, cikloalkil vagy szubsztituált cikloalkil csoport, vagy egy szubsztituált vagy nem szubsztituált heterociklusos csoport, melyet pirrolidin, piperidin, piperazin, homopiperidin, homopiperazin, morfolin és tiomorfolin közül választunk ki;

$-C(=X)-NH-(CH_2)_n-R_7$

ahol X jelentése oxigén vagy kén atom, n' jelentése 0 vagy egész szám 1-től 3-ig és R_7 jelentése egy alkil, szubsztituált alkil, cikloalkil, szubsztituált cikloalkil, fenil vagy szubsztituált fenil csoport,

azzal a feltétellel, hogy:

R jelentése alkoxi csoport,

R jelentése hidrogén atom és R_3 jelentése egy $-CO-R_8$ csoport, ahol R_8 jelentése hidrogén atom, egy metil csoport vagy egy metil vagy propil csoport halogénnel szubsztituálva,

vagy ha R_3 jelentése egy $-C(=X)-NH-(CH_2)_n-R_7$ csoport

amelyben X, n' és R_7 meghatározása a fentiek szerinti,

akkor R_1 nem lehet hidrogén atom,

optikai izomerjeik és gyógyszerészetileg elfogadható bázissal képzett addíciós sóik, azzal a feltétellel, hogy ha másképp nincs meghatározva,

akkor a "szubsztituált" meghatározás azt jelenti, hogy azok a csoportok, amelyekre vonatkozik, szubsztituálva lehetnek egy vagy több gyökkel, mely lehet halogén, 1-4 szénatomos alkil, 1-4 szénatomos alkoxi, fenil és fenilalkil, lehetséges maguknak a fenil gyűrűknek a szubsztitúciója egy vagy több halogénnel, 1-4 szénatomos alkil, 1-4 szénatomos alkoxi, hidroxil vagy trifluorometil gyökökkel,

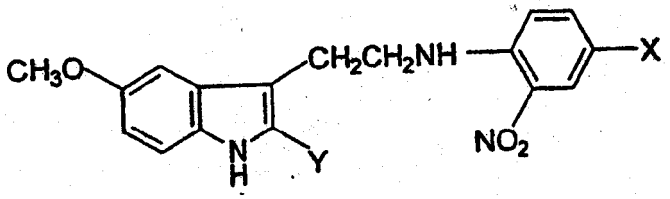
az "alkil" meghatározás egy 1-6 szénatomot tartalmazó csoportot jelöl, elágazó, vagy elágazás nélküli láncban,

az "alkén" meghatározás egy 1-6 szénatomot tartalmazó csoportot jelöl, elágazó, vagy elágazás nélküli láncban,

a "cikloalkil" meghatározás egy 3-10 szénatom számú, telített vagy telítetlen, mono- vagy biciklusos csopotot jelöl.

Meglepő módon azt találtuk, hogy az (I) és (II) képletű vegyületek aktív hatóanyagok, módosult dopamin funkcióval kapcsolatos ideggyógyászati és elme- és idegkórtani betegségek kezelésében és/vagy kórmegelőzésében.

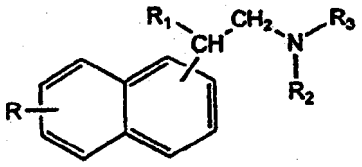
A jelen találmány tárgya szerinti egyik módszer, módosult dopamin funkcióval kapcsolatos ideggyógyászati és elme- és idegkórtani betegségek kezelésére és/vagy kórmegelőzésre szolgál, (I) képletű vegyület adagolásával



(I)

ahol X jelentése NO_2 vagy $-N_3$ és Y jelentése H vagy I.

A jelen találmány tárgya szerinti másik módszer, módosult dopamin funkcióval kapcsolatos ideggyógyászati és elme- és idegkórtani betegségek kezelésére és/vagy kórmegelőzésre szolgál, a (II) képletű vegyület adagolásával



(II)

ahol

R jelentése hidrogén atom vagy egy -O-R_4 csoport, ahol R_4 hidrogén atomot jelöl vagy egy szubsztituált vagy nem szubsztituált csoportot, melyet alkil, cikloalkil, cikloalkilalkil, fenil, fenilalkil és difenilalkil csoportból választunk ki,

R_1 jelentése hidrogén atom vagy egy –CO-O-R_5 csoport, ahol R_5 hidrogén atomot jelöl vagy egy szubsztituált vagy nem szubsztituált alkil csoportot,

R_2 jelentése hidrogén atom vagy egy -R_2' csoport, ahol R_2' egy alkil vagy szubsztituált alkil gyököt jelöl,

R_3 jelentése

-C(=O)-$(CH_2)_n$-R_6

ahol n jelentése 0 vagy egész szám 1-től 3-ig és R_6 jelentése hidrogén atom vagy egy alkil, szubsztituált alkil, alkén, szubsztituált alkén, cikloalkil vagy szubsztituált cikloalkil csoport, vagy egy szubsztituált vagy nem szubsztituált heterociklusos csoport, melyet pirrolidin, piperidin, piperazin, homopiperidin, homopiperazin, morfolin és tiomorfolin közül választunk ki;

-C(=X)-NH-$(CH_2)_n$-R_7

ahol X jelentése oxigén vagy kén atom, n' jelentése 0 vagy egész szám 1-től 3-ig és R_7 jelentése egy alkil, szubsztituált alkil, cikloalkil, szubsztituált cikloalkil, fenil vagy szubsztituált fenil csoport,

azzal a kikötéssel, hogy:

R jelentése alkoxi csoport,

R jelentése hidrogén atom és R_3 jelentése egy -CO-R_8 csoport, ahol R_8 jelentése hidrogén atom, egy metil csoport vagy egy metil vagy propil csoport halogénnel szubsztituálva,

vagy ha R_3 jelentése egy -C(=X)-NH-$(CH_2)_n$-R_7 csoport

amelyben X, n' és R_7 meghatározása a fentiek szerinti,

akkor R_1 nem lehet hidrogén atom,

optikai izomerjeik és addíciós sóik.

Ezen leírásban és az ezt követő igénypontokban, hacsak a szövegösszefüggés másként nem kívánja, a „tartalmaz" szó és változatai, mint „magában foglal" úgy értendő, hogy ez magába foglalja az említett egész számot vagy lépést vagy egész számok csoportját vagy lépéseket de nem jelenti bármely más egész szám vagy lépés vagy egész számok csoportjának kizárását.

A módosult dopamin funkcióval kapcsolatos ideggyógyászati és elme- és idegkórtani betegségek közé tartozhatnak a mozgási rendellenességek, mint a Huntington betegség, periódikus végtag mozgatással járó szindróma, motoros nyugtalalnság (akathisia), Tourett szindróma, Sundowner szindróma, skizofrénia, Pick betegség, Punch drunk szindróma, kifejlődő szubnukleáris paralízis, Korsakow szindróma, Sklerosis multiplex vagy Parkinson kór; gyógyszer okozta mozgási rendellenességek, mint a neuroleptikumok okozta parkinzonizmus, akut dystonia (a fej, a nyak, a nyelv izmainak összehúzódása), stroke (ischémiás agykárosodás), transz ischémiás görcs, tardív dyskinesia vagy szisztémás multiplex atrófia (Parkinson plusz); étkezési rendellenességek, mint anorexia cachexia, pszichés eredetű étvágytalanság; és kognitív rendellenességek, mint az Alzheimer kór vagy dementia (elmebaj), például pszeudó dementia, vízfejűség okozta dementia, subcorticalis (kéreg alatti) dementia vagy Huntington betegség vagy Parkinson kór okozta dementia; szorongással jellemezhető elmegyógyászati betegségek, mint a pánik betegség, tériszony, rögeszmés-kényszerképzettel kapcsolatos betegség, traumás stressz utáni betegség, akut

stressz betegség, általános szorongásos betegség és más egészségügyi rendellenességekkel kapcsolatos szorongásos betegségek, mint a depresszió.

A jelen találmány szerinti módszer előnyösen alkalmazható Parkinson kór, skizofrénia, tardív dyskeinesia, általános szorongásos betegségek kezelésére vagy egy vagy több, előnyösen kettő vagy több mozgási rendelleneséggel kapcsolatos Parkinson típusú tünetek kezelésére. A Parkinson kór jellemzői vagy ismert tünetei a bradykinézia (lassú mozgás), merevség és resztketés (tremor).

Az e helyen használt „Parkinson kór", „Parkinson" és „Parkinson típusú betegségek" (parkinzonizmus) kifejezés értelmezése magában foglalja az idioszinkratikus (indokolatlan) Parkinson kórral, a poszt-encefalo Parkinson kórral, a gyógyszer okozta Parkinson kórral, mint a neuroleptikumok indukálta Parkinson kórral és poszt ischémiás Parkinson kórral kapcsolatos állapotok különböző változatait.

Ha agyi neuronokat tartalmazó dopamin szenved sérülést, annak két közvetlen következménye van. Az egyik a normális szinaptikus átvitel, mely végül is jellemezhető a funkcionális dopamin elfogyásával, (ezt kíséri a receptor szám és affinitás változása), mely csökkent neurotranszmissziót eredményez, ezáltal befolyásolja a szomszédos neurnok szokásos szinaptikus kapcsolatát. A különböző ideggyógyászati és elme- és idegkórtani betegségeket, ahogy a Parkinson típusú betegségeket is jelenleg az agyi dopamin elégtelenség következményének tekintik. Azonban a jelen találmányban a megnövekedett agyi dopamint biológiai jelzésként alkalmazzuk a mozgás károsodás csökkenésének alapjául szolgáló mechanizmus és a szorongással és depresszióval társult állapotok kimutatására. Ezért ebből a szempontból a módosult dopamin funkcióval kapcsolatos ideggyógyászati és elme- és idegkórtani betegségek általában a dopamin funkció megváltozásával jellemezhetők.

Az (I) és (II) képletű vegyületek adagolása összeköthető egy felületi kezeléssel, mely akadályozza és/vagy gátolja a melatonint, prekurzorait és/vagy bomlástermékeit, ez lehet például fény kezelés és/vagy egy másik hatóanyag adagolása, mely akadályozza és/vagy gátolja a melatonint, prekurzorait és/vagy bomlástermékeit, mint a melatonin antagonista, β-adrenerg anatagonisták, például propanol, atenolol, kálcium csatorna blokkolók vagy melanocita stimuláló hormon (MSH) és/vagy a tobozmirigy sebészeti eltávolítása vagy roncsolása (pinealectómia). A melatonin antagonisták lehetnek melatonin analógok vagy bomlástermékek vagy bármely más indolamin, neurotranszmitter, neuromodulátor, neurohormon vagy neuropeptid, melynek affinitása van a melatonin receptorokhoz és ezáltal akadályozza a normál melatonerg funkciót. Az (I) és (II) képletű vegyületek adagolása összeköthető továbbá olyan gyógyszerek adagolásával, melyeket ideggyógyászati és elme- és idegkórtani betegségek kezelésében alkalmaznak, mint például domperidon, haloperidol, pimozid, clozapin, sulpirid, metaclopromid, spiroperidol vagy dopamin neurotranszmissziót gátló szer.

A gyógyszerészetileg elfogadható bázisok, melyek a jelen találmány szerinti vegyületek addiciós sóinak előállításához alkalmazhatók, lehetnek például de nem korlátozva csak ezekre, nátrium hidroxid, kálium hidroxid, kálcium hidroxid vagy aluminium hidroxid, alkáli fém vagy alkáli földfém karbonátok és szerves bázisok, mint trietilamin, benzilamin, dietanolamin, terc-butilamin, diciklohexilamin és arginin.

Az (I) képletű vegyület, melyben X jelentése NO_2 és Y jelentése H (ML-23 jelzésű) különösen előnyös molekula. A (II) képletű vegyület, melyben R = H, R_1 = H, R_2 = H, R_3 = $-C(=O)-(CH_2)_n-R_6$ ahol n = 0 és R_6 ciklobutil csoport, jele S20928.

Az (I) és (II) képletű vegyületek adagolása összeköthető az agyban lévő megnövekedett dopamin működésű területek eltávolításával vagy károsításával és/vagy olyan gyógyszeres kezeléssel, mely megváltoztatja a dopamin működést, mint a dopamin receptor blokkoló (antagonista) adagolása, különösen az atipikus neuroleptikumok, mint a

clozapin és/vagy β-adrenerg receptor anatagonistákkal, mint az atenolollal való gyógyszeres kezelés.

Azon jellemző szintek, amelyeken a melatonint gátolni és/vagy blokkolni lehet:

(i) az agyból a tobozmirigyhez érkező jel szintje, ahol a kiválasztódás történik;

(ii) a szintézis szintje, a pinealocitában; és

(iii) a receptorok betöltöttségének szintje.

Íly módon, a kezelés megakadályozhatja és/vagy gátolhatja nemcsak magát a melatonint, hanem a melatonin előállításához használt prekurzorokat, mint például triptofánt, 5-hirdoxi-triptofánt, szerotonint vagy 5-acetilszerotonint vagy a melatonin lebomlásából származó bomlástermékeket, beleértve enzimeket vagy egyéb katalizátorokat, mint például triptofán hidroxilázt, aromás aminosav dekarboxilázt, N-acetiltranszferázt és hidroxiindol-O-metiltranszferázt. A melatonin lebomlásából származó bomlástermékek közül egy példa a 6-hidroximelatonin szulfát.

A jelen találmány tárgya kiterjed az (I) és (II) képlet szerinti vegyületek alkalmazására azon gyógyszerek előállítása esetén, amelyekkel módosult dopamin funkcióval kapcsolatos ideggyógyászati és elme- és idegkórtani betegségeket kezelnek és/vagy megelőznek.

A beteg lehet ember, vagy állat, úgymint háziállat vagy vadállat, különösen gazdasági szempontból fontos állat.

A vegyület „hatásos mennyisége" az a mennyiség, mely elegendő ahhoz, hogy enyhítse és/vagy meggátolja az ideggyógyászati és elme- és idegkórtani betegségeket.

A találmány szerinti vegyület emberi adagolása esetén a napi dózist általában a kezelőorvos határozza meg, amely a kornak, testsúlynak és a beteg egyéni reakciójának,

valamint a beteg tünetei súlyosságának megfelelően változik. Általánosan, a találmány szerinti vegyület megfelelő dózisa 0.01 és 50 mg/kg testsúly/nap tartományban van, előnyösen a 0.01 és 10 mg/kg testsúly/nap tartomány. A kívánt dózis adagolása a nap során, megfelelő időközönként történik, előnyösen kettő, három, négy, öt, hat vagy több adagra felosztva. Ezek a felosztott dózisok adagolhatók egységnyi kiszerelt formákban, amely például tartalmaz 1-től 500 mg, előnyösen 10-től 1000 mg aktív hatóanyagot.

A kezelésre alkalmazott szer bármely megfelelő módon adagolható, beleértve a szájon át történő adagolást, beinjekciózást, belégzést (inhalálást), befúvást (szájon vagy orron keresztül), helyi (szájon át vagy nyelv alatti) adagolást, hüvelyen keresztüli és parenterális adagolást (bőr alá adva, izomba adva, intravénásan, intraszternálisan és intradermálisan). Értelemszerűen, a megfelelő adagolási mód a beteg állapotának, korának és alkalmazott szernek megfelelően változik.

A szer adagolása történhet keverék formában, egy vagy több farmakológiailag elfogadható hordozóanyaggal, töltőanyaggal, hatáserősítő adalékkal és/vagy kötőanyaggal.

Íly módon, a jelen találmány egy további tárgya egy gyógyszerészeti vagy állatgyógyászati készítmény, módosult dopamin funkcióval kapcsolatos ideggyógyászati és elme- és idegkórtani betegségek kezelésére és/vagy kórmegelőzésére, mely olyan hatóanyagot tartalmaz, amely megakadályozza és/vagy gátolja a melatonint, prekurzorait és/vagy bomlástermékeit, összekeverve gyógyszerészetileg vagy állatgyógyászatilag elfogadható hordozóanyaggal, töltőanyaggal, hatáserősítő adalékkal és/vagy kötőanyaggal.

A hordozóanyagnak, töltőanyagnak, hatáserősítő adaléknak és/vagy kötőanyagnak olyan értelemben kell gyógyszerészetileg „elfogadhatónak" lennie, hogy összeférhető legyen a készítmény egyéb alkotórészeivel és ne legyen ártalmas a betegre. A készítményekhez tartoznak azok, melyek megfelelően adagolhatók szájon át, beinjekciózva, végbélen át, belélegzéssel (inhalálással) vagy befúvással (szájon vagy orron keresztül),

helyi (szájba vagy nyelv alatti) adagolással, hüvelyen keresztüli és parenterális adagolással (bőr alá adva, izomba adva, intravénásan, intraszternálisan és intradermálisan). A készítmények alkalmas módon készülhetnek egységnyi kiszerelt formában és előállíthatók gyógyszerészetileg jól ismert eljárásokkal. Ilyen eljárásokhoz tartozik a hatóanyag és az egy vagy több segédanyagot tartalmazó hordozó összekeverése. Általánosan, a készítmények előállítása során a hatóanyagot egyenletesen és közvetlenül keverik össze folyékony hordozókkal, töltőanyagokkal, hatáserősítő adalékokkal és/vagy kötőanyagokkal vagy apróra szétosztott szilárd hordozókkal, vagy mindkettővel és ezután szükség szerint formázzák a terméket.

A jelen találmány szerinti, szájon át adagolható készítmények kiszerelhetők különálló egységekbe, úgy mint kapszulákba, zacskócskákba, tablettákba, és mindegyikük előre meghatározott mennyiségű hatóanyagot tartalmaz; por vagy granula formába; vizes vagy vizet nem tartalmazó folyékony oldat vagy szuszpenzió formába; vagy olaj-vízben vagy víz-olajban emulzió formájában. A hatóanyag kiszerelhető gyógyszeres kapszula, szirupos orvosság vagy kenőcs formába is.

A tabletta készíthető sajtolással vagy préseléssel, tetszés szerint egy vagy több kiegészítő segédanyaggal. Az összesajtolt tabletták készítése során egy megfelelő gépben összenyomják a hatóanyag nagy folyóképességű alakját, úgymint port vagy granulákat, tetszés szerint összekeverik egy kötőanyaggal (például előzselésített kukorica keményítő, polivinilpirrolidin vagy hidroxipropil metil celluloz), töltőanyagokkal (például laktóz, mikrokristályos cellulóz vagy kálcium hidrogén foszfát), síkosító anyagokkal (például magnézium sztearát, talkum vagy kovaföld), semleges oldószerrel, tartósítószerrel, dezintegránssal (például keményítő glikolát nátrium sója, térhálós povidon, térhálós nátrium-karboximetil-cellulóz), felületaktív vagy diszpergáló szerekkel.
Az összepréselt tabletták készítése során egy megfelelő gépben összepréselnek egy semleges folyékony oldószerrel megnedvesített, porított hatóanyag keveréket. A tabletták tetszés szerint bevonhatók vagy bemetszhetők és kiszerelhetők oly módon, hogy a benne

lévő hatóanyag lassú vagy elnyújtott kioldódású legyen, például hidroxipropilmetil cellulóz felhasználásával, a kívánt kioldódási profil elérésének megfelelően. A tabletták igény szerint készülhetnek belső bevonó réteggel, így a kioldódás lehetővé válik a gyomron kívül is, a bél egyes részeiben.

Szájon át történő adagolás esetén a folyékony állagú készítmények lehetnek például oldatok, szirupok vagy szuszpenziók, vagy olyan száraz formába kiszerelt termék, melyhez használat előtt vizet, vagy megfelelő hordozót adnak. Ilyen folyékony készítmények előállíthatók a szokásos úton, farmakológiailag elfogadható adalékanyagokkal, úgymint szuszpendáló szerekkel (például szorbitol szirup, celulóz származékok vagy hidrogénezett ehető zsiradékok); emulgeáló szerekkel (például lecitin vagy akác);nem vizes oldószerekkel (például mandula olaj, olajos észterek, etil alkohol vagy frakcionált növényi olajok); és tartósítószerekkel (például metil vagy propilp-hidroxibenzoátok és szorbin sav).

A szájban, helyi kezelés esetén alkalmazott készítmények lehetnek cukorkák, melyek a hatóanyagot ízesített alapban tartalmazzák, általában szukróz és akác vagy tragant; a pasztillák semleges alapban tartalmazzák a hatóanyagot, úgymint zselatin és glicerin, vagy szukróz és gumiarábikum; és a szájvizek, melyek megfelelő folyadék hordozóban tartalmazzák a hatóanyagot.

Bőrön való helyi kezelés esetén a készítmények kiszerelése lehet krém, kenőcs, gél, oldat vagy szuszpenzió.

Szem esetén a helyi alkalmazású készítmények kiszerelési formája lehet egy megfelelő, steril vizes vagy nem-vizes oldószeres oldat vagy szuszpenzió. Adalékanyagként alkalmazhatók például pufferek, baktérium ellenes és gombaellenes tartósítószerek, úgymint fenil higany acetát vagy nitrát, benzalkonium klorid vagy klorohexidin és sűrítőszerként pedig hypromellóz.

A hatóanyag depókészítményként is kiszerelhető. Ilyen hosszan ható kiszereléseket lehet alkalmazni beültetés esetén (például bőr alá vagy intramuszkulárisan) vagy izomba adott injekcióval. Íly módon, a hatóanyag kiszerelhető például megfelelő polimer vagy hirdrofob anyagokkal (például emulzióként egy alkalmas olajban vagy ioncserélő gyantában), vagy nehezen oldódó származékként, például egy nehezen oldódó sóként. Előnyösen, a hatóanyag polimer beültetett anyagként alkalmazható, mikrogömbként, mely alkalmas hosszantartó vagy impulzusos kioldódásra a központi idegrendszer azon részein, ahol dopamin van jelen, például a substantia nigra, globus pallidus vagy nucleus caudatas.

Végbélen keresztül adagolható készítmények kiszerelhetők végbélkúpként vagy visszatartott beöntés formájában, egy alkalmas nem irritáló kötőanyaggal, mely közönséges hőmérsékleten szilárd halmazállapotú, de folyékony a végbél hőmérsékletén és ezért megolvad a végbélben, hogy a hatóanyag felszabaduljon. Ilyen kötőanyagok lehetnek a kakaóvaj vagy egy szalicilát.

Orron át, és tüdőbe való adagolás esetén a hatóanyag kiszerelhető oldatokba vagy szuszpenziókba, egy alkalmasan kimért vagy egység dózison keresztüli adagolásra, vagy pedig egy porkeverékként egy megfelelő hordozóval, az adagoláshoz egy megfelelő szállító eszközt alkalmazva.

Hüvelyen át való alkalmazás esetén a készítmények kiszerelései lehetnek hüvelykúpok, tamponok, krémek, gélek, kenőcsök, habok vagy permetlé, melyek a hatóanyagon kívül további, az adott területen ismeretes hordozóanyagokat tartalmaznak.

Gyomorbélrendszert megkerülő (parenterális) alkalmazású készítmények közé tartoznak a vizes és vízmentes izotóniás steril injekciós oldatok, melyek tartalmaznak antioxidánsokat, puffereket, baktériumszaporodást gátló és oldott anyagokat, amelyek által izotóniás lesz a készítmény a kezelt személy vérével; és vizes és vízmentes steril szuszpenziók, melyek szuszpendáló szereket és sűrítőszereket tartalmaznak. A

készítményeket egység- vagy többdózisos zárt tartókba lehet kiszerelni, például ampullákba és fiolákba és tárolhatók fagyasztva szárított (liofilizált) körülmények között, amely csak a steril folyékony hordozó hozzáadását igényli, például injekciózáshoz vizet, közvetlenül a felhasználás előtt.
Receptre készült oldatok és szuszpenziók előállíthatók steril porokból, granulákból és tablettákból, az előzőekben leírtak alapján.

Az előnyös egység dózisú készítmények tartalmazzák a hatóanyag egy napi dózisát vagy egységét, napi alegységeket, a fentiek szerint, vagy egy megfelelő tört részét.

A hatóanyag kiszerelhető állatgyógyászati készítményként is, melynek előállítása az e terülten szokásosan alkalmazott módszerekkel történik.
Példák ilyen állatgyógyászati készítményként alkalmas szerekre:

(a) szájon át adható, külsőleg alkalmazott, például folyékony orvosságok (például vizes vagy vízmentes oldatok vagy szuszpenziók); tabletták vagy kapszulák; porok, granulák vagy gömb alakú pirulák, melyeket bele lehet keverni a tápanyagba; nyelvre helyezhető pépes anyagok;

(b) parenterális adagolás például bőr alatti, izomba adott vagy intravénás injekció, például steril oldatként vagy szuszpenzióként; vagy (ha alkalmas) mellen át adott injekció ahol az oldatot vagy szuszpenziót a mellbimbón keresztül juttatják a tőgybe;

(c) helyi alkalmazás, melyet például krém, kenőcs vagy permetlé formában juttatnak a bőrre; vagy

(d) hüvelyen át adagolva, például hüvelykúp, krém vagy hab formában.

Magától értetődő, hogy az eddig részletesen leírt összetevőkön túl a jelen találmány szerinti készítmény tartalmazhat további, e szakterületen szokásosan alkalmazott reagenseket, figyelembe véve a kérdéses készítmény jellegét, például szájon át történő adagolás esetén ilyen szerek lehetnek kötőanyagok, édesítőszerek, sűrítőanyagok, ízesítő

szerek, dezintegráns anyagok, bevonó szerek, tartósítószerek, kenőanyagok és/vagy kioldódást késleltető segédanyagok..

Megfelelő édesítőszerek közé tartozik a szukróz, laktóz, glükóz, aszpartam vagy a szacharin.
Alkalmazható dezintegránsként kukorica keményítő, metilcellulóz, polivinilpirrolidon, xantán gumi, bentonit, alginsav vagy agar-agar. Ízesítő szerekként alkalmazhatók mentaolaj, gaulteriaolaj, cseresznye, narancs vagy málna aroma. Megfelelő bevonószerek az akril sav és/vagy metakril sav polimerei vagy kopolimerei és/vagy ezek észterei, viaszok, zsír alkoholok, zein (kukoricaprolamin), sellak vagy glutén. Alkalmazható tartósítószerek közé tartoznak a nátrium benzoát, E vitamin, alfa-tocoferol, aszkorbin sav, metil paraben, propil paraben vagy nátrium biszulfit. Megfelelő kenőanyagok lehetnek a magnézium sztearát, sztearin sav, nátrium oleát, nátrium klorid vagy talkum. Kioldódást késleltető segédanyagként használható gliceril monosztearát vagy gliceril disztearát.

A találmány leírására alkalmasak a következő Példák. Ezek a Példák semmilyen módon nem értelmezhetőek a találmány korlátozásaként.

Kísérleti Módszer

Felmerült az az elgondolás, hogy emlős egyedek esetén az agy dopamin rendszereinek sérülései számtalan elme- és idegkórtani betegség modelljeiként szolgálnak. Amikor sérülések történnek a kísérleti állatok agyában található hosszú lefutású dopamin pályák különböző szintjei mentén, a dopamin működésben is változások keletkeznek, melyeket kísérnek mind akut és hosszan tartó érzelmi, mozgási és étkezési működésbeli változások, ezek mindegyike egy specifikus biokémiai következménynek számít.

Például, a központi katekolamin működés változásait, különösen a striatumot beidegző noradrenerg és dopamin rendszerekéi azok, amelyeket felelősnek találtak a skizofrénia alapjaként (30). Nagyon sok fajnál felléphetnek a mozgási rendellenesség kísérleti mellékkörülményei, a dopamin rendszer hosszú lefutású pályáinak sérülései következtében, bármely anatómiai helyen, kezdve a substantia nigra középagyi sejt testjeitől a caudate/putamen nucleusig. Az érintett fajoktól függően, ez eredményezhet étvágy és súly veszteséget, a mozgás lassúságát, arc széli reflexek elvesztését, sőt tremort és végső esetben halált. A dopamin rendszer hosszú lefutású pályáinak patológiája sokkal inkább megmagyarázhatatlan, mint a pszichés eredetű étvágytalanság és az ahhoz társult, különböző okokra visszavezethető depresszió neuropatológiája

A jelen munka és mások korábbi művei feltárják, hogy sok hasonlóság van a pszichés eredetű étvágytalanság klinikai tünetcsoportja és a jelen feltalálók által kidolgozott módosult dopamin működésű kísérleti modell között. Ilyen hasonlóságok közé tartozik i) táplálék mutualizációja; ii) megnövekedett aktivitás szigorú energia raktár felélés és kóros sovány ság előfordulásakor; iii) megnövekedett késztetés táplálék iránt, csökkenő élelmiszerbevitellel és testsúllyal; iv) normálisnál alacsonyabb testhőmérséklet (hypotermia); és v) módosult dopamin működés, különösen azok a hasonlóságok, melyek a 6-OHDA által okozott étvágytalanság és az amfetamin után jelentkeznek.

Megfelelő koncentrációknál, a 6-hidroxidopamin neurotoxin (a továbbiakban „6-OHDA"-ként jelölve) az agyi monoaminok jellegzetes és végleges sérüléseit okozza. E vegyület koponyán belüli injekciózását alkalmaztuk azon Példákban, melyek mozgás rendellenességek, úgymint Parkinson kór és skizofrénia modellezésére szolgálnak. A nigrostiatalis pályák kétoldali sérülései nem akaratlagos (vegetatív), akinetikusszindrómát okoznak, mely jellemezhető az akaratlagos mozgás hiányával, görbe testtartással és testsúly csökkenéssel, amit súlyos adipsia és nyelési képtelenség kísér. Az eredmények ellenőrzése végett egy második állatkísérletben 1-metil-4-feinl-1,2,3,6-tetrahirdopiridint (a

továbbiakban „MPTP"-vel jelölve) adagoltunk, melyről ismeretes, hogy a 6-OHDA-hoz hasonló mechanizmus alapján okoz parkinzonizmust.

Emberekbe az MPTP növényírtó szeren keresztül jutott be először, hasonlóan a paraquathoz és a nagy mennyiségnek kitett dolgozók esetében visszafordíthatalan parkinzonizmus fejlődött ki, hasonlóan a betegség veleszületett formájához. Azután, MPTP-t használtak a tiltott gyógyszer piacon, hogy „elvágják" a morfint és ezzel felerősítették (például eufória). Ez az alkalmazás vezetett az első félrediagnosztizált skizofrén beteghez, és 3 hónapos antipszichotikus terápia fenntartásához. Az utóbbi időben sok kábítószerfüggő esetén megfigyelhetőek az MPTP által okozott Parkinson tünetek.

A Példákban hivatkozunk majd a kísérő ábrákra, melyek a következők:

Az 1. ábrán látható grafikon bemutatja a folytonos fényhatás következményét a testsúly szabályozásra olyan patkányok esetén, amelyek kísérleti anorexiát és testsúlyveszteséget okozó, 6-OHDA agyon belüli injekciókat kaptak, ahol az injekciókat az „I"-vel jelölt napon adagolták és a testsúly függvényében ábrázolták minden egyes csoportra a napi kumulatív változást. (LL = 24 órás megvilágítás; LD = 12 órás megvilágítás, 12 órás sötét ciklus.)

A 2A ábrán látható grafikon bemutatja a folytonos fényhatás következményét az teljes mozgásra többször 10 perces vizsgálati szakaszok alatt, egy infravörös aktív helységben, patkányok esetén, melyek 6-OHDA agyon belüli injekciókat kaptak, és a méréseket a fény ciklus világos és sötét fázisaiban végezték. (LL = 24 órás megvilágítás; LD = 12 órás megvilágítás, 12 órás sötét ciklus.)

A 2B ábrán látható grafikon bemutatja a folytonos fényhatás következményét a helyváltoztatásra, 10 perces vizsgálati szakaszok alatt, egy infravörös aktív helységben, patkányok esetén, 4 napon belül az után, hogy 6-OHDA agyon belüli injekciókat kaptak, és

a méréseket a fény ciklus világos és sötét fázisaiban végezték. (LL = 24 órás megvilágítás; LD = 12 órás megvilágítás, 12 órás sötét ciklus)

A 3. ábrán látható grafikon bemutatja a folytonos fényhatás következményét arra, hogy képes-e visszahúzni végtagját, több vizsgálati szakasz alatt a fény ciklus világos és sötét fázisaiban, miután a patkányok 6-OHDA agyon belüli injekciókat kaptak. (LL = 24 órás megvilágítás; LD = 12 órás megvilágítás, 12 órás sötét ciklus.)

A 4. ábrán látható grafikon bemutatja a folytonos fényhatás következményét arra, hogy képes-e visszalépni, több vizsgálati szakasz alatt a fény ciklus világos és sötét fázisaiban, miután a patkányok 6-OHDA agyon belüli injekciókat kaptak. (LL = 24 órás megvilágítás; LD = 12 órás megvilágítás, 12 órás sötét ciklus.)

Az 5. ábrán látható grafikon bemutatja a folytonos fényhatás következményét arra, hogy képes-e sétálni, több vizsgálati szakasz alatt a fény ciklus világos és sötét fázisaiban, miután a patkányok 6-OHDA agyon belüli injekciókat kaptak. (LL = 24 órás megvilágítás; LD = 12 órás megvilágítás, 12 órás sötét ciklus.)

A 6. ábrán látható grafikon bemutatja a folytonos fény hatását (LL) összehasonlítva egy 12 órás megvilágítás / 12 órás sötét ciklussal, egy 3 órás tápanyag és víz felvétel vizsgálat esetén, állatokban, 6 nappal azután, hogy 6-OHDA agyon belüli injekciókat kaptak.

A 7. ábrán látható grafikon bemutatja a pinealectomia (a tobozmirigy műtéti eltávolításának) hatását a testsúly szabályozásra olyan patkányok esetén, amelyek kísérleti anorexiát és testsúlyveszteséget okozó, 6-OHDA agyon belüli injekciókat kaptak, ahol az injekciókat az „I"-vel jelölt napon adagolták és a testsúly függvényében ábrázolták minden egyes csoportra a napi kumulatív változást. (PX = pinealectomizált állatok és SHAM = kontrol műtéti állatok, amelyekből nem vették ki a tobozmirigyet.)

A 8A ábrán látható grafikon bemutatja a pinealectomia hatását a teljes mozgásra többször 10 perces vizsgálati szakaszok alatt, egy infravörös aktív helységben, patkányok esetén, melyek 6-OHDA agyon belüli injekciókat kaptak, és a méréseket a fény ciklus világos és sötét fázisaiban végezték. (PX = pinealectomizált állatok és SHAM = kontrol műtéti állatok, amelyekből nem vették ki a tobozmirigyet.)

A 8B ábrán látható grafikon bemutatja a pinealectomia hatását a helyváltoztatásra, 10 perces vizsgálati szakaszok alatt, egy infravörös aktív helységben, 4 napon belül az után, hogy a patkányok 6-OHDA agyon belüli injekciókat kaptak, és a méréseket a fény ciklus világos és sötét fázisaiban végezték. (PX = pinealectomizált állatok és SHAM = kontrol műtéti állatok, amelyekből nem vették ki a tobozmirigyet.)

A 9. ábrán látható grafikon bemutatja a pinealectomia hatását arra, hogy képes-e visszahúzni végtagját, több vizsgálati szakasz alatt, miután a patkányok 6-OHDA agyon belüli injekciókat kaptak és a vizsgálatokat a fény ciklus világos és sötét fázisaiban végezték. (PX = pinealectomizált állatok és SHAM = kontrol műtéti állatok, amelyekből nem vették ki a tobozmirigyet.)

A 10. ábrán látható grafikon bemutatja a pinealectomia hatását arra, hogy képes-e visszalépni, több vizsgálati szakasz alatt, miután a patkányok 6-OHDA agyon belüli injekciókat kaptak és a vizsgálatokat a fény ciklus világos és sötét fázisaiban végezték. (PX = pinealectomizált állatok és SHAM = kontrol műtéti állatok, amelyekből nem vették ki a tobozmirigyet.)

A 11. ábrán látható grafikon bemutatja a pinealectomia hatását arra, hogy képes-e sétálni, több vizsgálati szakasz alatt, miután a patkányok 6-OHDA agyon belüli injekciókat kaptak és a vizsgálatokat a fény ciklus világos és sötét fázisaiban végezték. (PX =

pinealectomizált állatok és SHAM = kontrol műtéti állatok, amelyekből nem vették ki a tobozmirigyet.)

A 12. ábrán látható grafikon bemutatja a pinealectomia hatását összehasonlítva olyan kontrol műtéti állatokéival, amelyeknél nem távolították el a tobozmirigyet, egy 3 órás tápanyag és víz felvétel vizsgálat esetén, állatokban, 6 nappal azután, hogy 6-OHDA agyon belüli injekciókat kaptak és a vizsgálatokat a sötét ciklus kezdetet utáni 3 órás időtartam alatt végezték.

A 13. ábrán látható grafikon bemutatja a pinealectomia hatását arra, hogy patkányok hajlamosak-e egy infravörös nyílt mező négyszögletes közepére (Athigmotaxis) sétálni, miután 6-OHDA agyon belüli injekciókat kaptak és a vizsgálatokat a fény ciklus világos fázisában végezték. (PX = pinealectomizált állatok és SHAM = kontrol műtéti állatok, anélkül, hogy kivették volna a tobozmirigyet.)

A 14. ábrán látható grafikon bemutatja az agykamrába injekciózott melatonin hatását a testsúly szabályozásra olyan patkányok esetén, amelyek kísérleti anorexiát és testsúlyveszteséget okozó, 6-OHDA agyon belüli injekciókat kaptak, ahol az injekciókat az „I"-vel jelölt napon adagolták és a testsúly függvényében ábrázolták minden egyes csoportra a napi kumulatív változást. (Mel = melatonin és Nyl = Nylon.)

A 15A ábrán látható grafikon bemutatja az agykamrába injekciózott melatonin hatását a helyváltoztatásra, 10 perces vizsgálati szakaszok alatt, egy infravörös aktív helységben, patkányok esetén, 5 napon belül az után, hogy 6-OHDA agyon belüli injekciókat kaptak, és a vizsgálatokat a fény ciklus világos és sötét fázisaiban végezték. (Mel = melatonin és Nyl = Nylon.)

A 15B ábrán látható grafikon bemutatja az agykamrába injekciózott melatonin hatását a helyváltoztatásra, 10 perces vizsgálati szakaszok alatt, egy infravörös aktív

helységben, 5 nappal azután, hogy a patkányok 6-OHDA agyon belüli injekciókat kaptak, és a vizsgálatokat a fény ciklus világos fázisában végezték. (Mel = melatonin és Nyl = Nylon.)

A 16. ábrán látható grafikon bemutatja az agykamrába injekciózott melatonin hatását arra, hogy képes-e visszahúzni végtagját, sötét vizsgálati szakasz alatt, a fény ciklus sötét fázisában, miután a patkányok 6-OHDA agyon belüli injekciókat kaptak. (Mel = melatonin és Nyl = Nylon.)

A 17. ábrán látható grafikon bemutatja az agykamrába injekciózott melatonin hatását arra, hogy képes-e visszalépni, sötét vizsgálati szakasz alatt, a fény ciklus sötét fázisában, miután a patkányok 6-OHDA agyon belüli injekciókat kaptak. (Mel = melatonin és Nyl = Nylon.)

A 18. ábrán látható grafikon bemutatja az agykamrába injekciózott melatonin hatását arra, hogy képes-e sétálni, sötét vizsgálati szakasz alatt, a fény ciklus sötét fázisában, miután a patkányok 6-OHDA agyon belüli injekciókat kaptak. (Mel = melatonin és Nyl = Nylon.)

A 19. ábrán látható grafikon bemutatja a pinealectomia hatását a testsúly szabályozásra olyan patkányok esetén, amelyek egy kísérleti anorexiát és testsúlyveszteséget okozó, MPTP hashártyán belüli injekciót kaptak, ahol az injekciót az „inj."-vel jelölt napon adagolták és a testsúly függvényében ábrázolták minden egyes csoportra a napi kumulatív változást. (PX = pinealectomizált állatok és SHAM = kontrol műtéti állatok, amelyekből nem vették ki a tobozmirigyet.)

A 20. ábrán látható grafikon bemutatja a pinealectomia hatását a teljes mozgásra, többször 10 perces vizsgálati szakaszok alatt, egy infravörös aktív helységben, 1 órával az után, hogy a patkányok egy MPTP hashártyán belüli injekciót kaptak, és a méréseket a fény

ciklus világos fázisában végezték. (PX = pinealectomizált állatok és SHAM = kontrol műtéti állatok, amelyekből nem vették ki a tobozmirigyet.)

A 21A ábrán látható grafikon bemutatja a pinealectomia hatását a helyváltoztatásra, 10 perces vizsgálati szakaszok alatt, egy infravörös aktív helységben, 1 órával az után, hogy a patkányok egy MPTP hashártyán belüli injekciót kaptak, és a méréseket a fény ciklus világos fázisában végezték. (PX = pinealectomizált állatok és SHAM = kontrol műtéti állatok, amelyekből nem vették ki a tobozmirigyet.)

A 21B ábrán látható grafikon bemutatja a pinealectomia hatását a helyváltoztatásra, 10 perces vizsgálati szakaszok alatt, egy infravörös aktív helységben, felgyógyulás alatt, 48 órával azután, hogy a patkányok egy MPTP hashártyán belüli injekciót kaptak, és a méréseket a fény ciklus világos fázisában végezték. (PX = pinealectomizált állatok és SHAM = kontrol műtéti állatok, amelyekből nem vették ki a tobozmirigyet.)

A 22A ábrán látható grafikon bemutatja az agykamrába injekciózott melatonin hatását a testsúly szabályozásra olyan patkányok esetén, amelyek kísérleti anorexiát és testsúlyveszteséget okozó, MPTP hashártyán belüli injekciókat kaptak, ahol az injekciókat az „inj."-vel jelölt napon adagolták és a testsúly függvényében ábrázolták minden egyes csoportra a napi kumulatív változást. (Mel = melatonin és Nyl = Nylon.)

A 22B ábrán látható grafikon bemutatja az agykamrába injekciózott melatonin hatását a testsúly változására olyan patkányok esetén, amelyek kísérleti anorexiát és testsúlyveszteséget okozó, MPTP hashártyán belüli injekciókat kaptak, ahol az injekciókat az „inj."-vel jelölt napon adagolták és a testsúly függvényében ábrázolták minden egyes csoportra a napi kumulatív változást. (Mel = melatonin és Nyl = Nylon.)

A 23A ábrán látható grafikon bemutatja az agykamrába injekciózott melatonin hatását a teljes mozgásra, 10 perces vizsgálati szakaszok alatt, egy infravörös aktív

helységben, patkányok esetén, 4 napon belül az után, hogy MPTP hashártyán belüli injekciókat kaptak, és a vizsgálatokat a fény ciklus világos és sötét fázisaiban végezték. (Mel = melatonin és Nyl = Nylon.)

A 23B ábrán látható grafikon bemutatja az agykamrába injekciózott melatonin hatását a helyváltoztatásra, a fény ciklus sötét fázisában, 10 perces vizsgálati szakaszok alatt, egy infravörös aktív helységben, 4 nappal az után, hogy a patkányok MPTP hashártyán belüli injekciókat kaptak. (Mel = melatonin és Nyl = Nylon.)

A 24 ábrán látható grafikon bemutatja az agykamrába injekciózott melatonin hatását arra, hogy képes-e visszalépni, a fény ciklus sötét fázisában, 4 napon belül az után, hogy a patkányok MPTP hashártyán belüli injekciókat kaptak. (Mel = melatonin és Nyl = Nylon.)

A 25. ábrán látható grafikon bemutatja a világos fény kezelés és orális atenolol (50 mg naponta) hatását arra, hogy egy Parkinson kórban szenvedő beteg képes-e 6 métert sétálni, 2 héttel a kezelés előtt és után.

A 26. ábrán látható grafikon bemutatja a világos fény kezelés és orális atenolol (50 mg naponta) hatását arra, hogy egy Parkinson kórban szenvedő beteg képes-e megérinteni a lábujjaival a belső térdét (x 10). A méréseket 2 héttel a kezelés előtt, 2 hetes kezelés után, majd 5 héttel a kezelés befejezése után végezték.

1. PÉLDA

A melatonin természetes kiválasztása szerepet játszhat mozgás károsodás kifejlődésében. Az endogén melatonin kiválasztás gátlásának egyik módszere az, hogy az állatokat állandó világos fényű környezetbe helyezzük. Az állatok egy csoportját állandó világos fényű (minimum intenzitás = 150 lux) környezetbe helyeztük, miután 2 hetes PLH kanüláláson (csövön keresztüli adagoláson) estek át a következők szerint:

Több napos kontrol megfigyelések után, az összes állat mindkét oldali injekciót kapott 2 µl-t, egy 8 µg / µl-es 6-OHDA oldatból. Minden nap, közvetlenül a fény ciklus kezdete után megmérték a testsúlyt és a mozgásteljesítményt, oly módon, hogy az állatok teljesítményét megállapították a szabadban és 3 olyan vizsgálatban, melyek szokásosan alkalmazhatók a mozgás működés megállapítására. A szabadban való aktivitást egy infravörös érzékelőkkel ellátott PVC dobozban mérték. A fény-nyaláb megtöréseinek számát regisztrálták egy 10 perces vizsgálati szakasz alatt. Az alkalmazott 3 reflex vizsgálat esetén a késleltetési időt nézték amíg az állat visszahúzza végtagját a vizsgálati terület felülete felett 25 cm-re, a késleltetési időt, amíg az állat fellép vagy visszalép egy dobogóról, amikor a hátsó része 30 cm-rel a vizsgálati terület felszíne felett volt és a késleltetési időt, amíg kilép egy kijelölt területről. Az összes vizsgálat esetén, késleltetési idő optimális megszakításának pontja 30 s volt, és alapos validálásra, alkalmazásra és tapasztalatra támaszkodott.

A kanülált állatok második csoportját egy 12 óra fény / 12 óra sötétség ciklusú környezetbe helyezték. 20 napos testsúly és mozgási működés kontrol megfigyelések után 6-OHDA injekciót kaptak a 3. Példában alább leírtak alapján. Minden nap mérték a testsúlyt, miután 6-OHDA injekciót kaptak 24 napon át és a mozgás teljesítmény mérése a 2., 4., 14., 15. napokon volt.

Az 1. ábra bemutatja, hogy a testsúly napi kumulatív változása olyan állatok esetén, amelyek akár L/L akár L/D-be voltak helyezve hasonló volt a kontrol megfigyelés első 22 napjára, a 6-OHDA injekció előtt. Ez után az idő után, az L/D-ben elhelyezett állatok testsúlycsökkenése fokozatosan súlyosbodó csökkenést mutat, mint azokéi, amelyek L/L-ben voltak ($p = .001$). A felgyógyulás 10 nappal a 6-OHDA injekció után kezdődött az L/L-s állatoknál, míg az L/D-s állatok még a 44. napon is vesztettek súlyukból.

A mozgási aktivitás az összes mozgási működésre vonatkozó vizsgálat esetén lényegesen eltérő volt a két csoport között. A 2A ábrán, a szabad térben lévő állatok károsodása sokkal kevésbé volt súlyos a 6-OHDA injekciózott, L/L-s állatok esetén, mint azoknál, amelyek L/D helyen voltak ($p = .05$). A 2B ábra szerint, amikor a vizsgálatot a kísérlet felgyógyulási fázisa alatt végezték, az L/L-es állatok teljesítménye lényegesen jobb volt, mint az L/D-s állatokéi ($p = .035$).

A késleltetési idő, amíg a végtagját visszahúzza (3. ábra), csak egy kissé növekedett a 6-OHDA-s állatoknál, ha L/L-s elhelyezésük volt, míg az L/D-s elhelyezésűeknél e reflex klasszikus, súlyos károsodása látszik. Az L/L-es állatok teljesítménye lényegesen jobb volt, mint az L/D-s állatokéi ($p = .000$). A késleltetési idő, amíg az állat lép, hasonlóan változott az L/L-s állatok esetén, kis károsodást jelezve, míg az L/D-seknél súlyos károsodás volt (4. ábra; $p = .00?9$). Sétálás esetén a késleltetési idő, csak kis mértékben változott az L/L-s állatok esetén, de jelenős emelkedést mutatott az L/D-s állatoknál a megjósolt irányban. (5. ábra; $p = .089$).

Az L/L elhelyezésű állatok hosszabb ideig éltek, mint az L/D-sek. A 6. ábra szerint az L/L csoportban lévő állatok tápanyag felvétele lényegesen nagyobb volt, mint az L/D-s állatokéi, egy 3 órás vizsgálat során ($p =.025$), míg a víz felvétel hasonló volt midkét csoportban.

2. PÉLDA

Az endogén melatonin alapvető forrásának eltávolítása érdekében, érzéstelenítés közben, műtétileg eltávolították a tobozmirigyet. A SHAM patkányok kontrollként szolgáltak, melyek műtétileg ki voltak téve érzéstelenítésnek, bemetszésnek, koponyaműtétnek, üreg átszúrásnak és vérvételnek, de a tobozmirigyet nem bántották. A kísérlet során minden nap mérték a testsúlyt és a mozgási reflex kontrolt a 2, 4, 14, 15. napokon. A 6-OHDA injekciókat a 3. Példában leírtak szerint adagolták, azzal az eltéréssel, hogy az injekciókat közvetlenül alkalmazták a megjelölt napon, anélkül, hogy állandó kanült ültettek volna be.

A 7. ábra szerint a PX-s állatok testsúlya hasonló volt a SHAM-s állatokéihoz addig, amíg 6-OHDA agyon belüli injekciót kaptak. Ezután mindkét csoport összehasonlítható mértékben vesztett a testsúlyból az injekció utáni első 2 napon, de azután a PX-s állatok súlya növekedni kezdett a 23.-tól a 30. napig, míg a SHAM-s állatoké tovább csökkent az idő alatt és a különbség jelentős volt ($p = .05$). A 8A ábrán látható, hogy a PX-s állatok teljesítménye a szabadban lényegesen jobb ($p = .045$), mint a SHAM-s megfelelőké, mindkét mérési időben. A PX-s állatok jelentős emelkedést mutattak a jobb teljesítőképesség felé a vizsgálati szakaszok alatt, mint a SHAM állatok (8B ábra; $p = .063$).

Ahogy a 13. ábra mutatja, a pinealectomia szintén csökkenti a thigmotaxist, vagy az állatok azon jellemzőjét, hogy egy szabad terület négyszögletes közepébe irányuló mozgást elkerüljék. A pinealectomia csökkenti a társult szorongást, mely jelentősen nagyobb mozgást eredményez a SHAM működésű kontrollokhoz képest ($p = .019$).

3. PÉLDA

Annak érdekében, hogy elnyújtott központi melatonin kioldódást érjünk el, Regulin® lapocskákat ültettek be a patkányok bal agykamrájába a posterior, lateral hypotalamus

(PLH) kanülizációja időpontjában. A kontrol patkányoknak ugyanakkora, inaktív nylon lapocskákat ültettek be. Ezt a melatonin adagolást azon tanulmányok alapján választották, melyek szerint a perifériás injekció enyhe károsodást okozott a mozgási működésben, mely azért volt lehetséges, mert egy nagy pirula beinjekciózása nem közelíti meg a természetes kiválasztás csekély mértékben elhúzódó jellemzőit. Az állatokat az 1. Példában leírtak szerint kanülálták és vizsgálták.

A 14. ábra szerint azon állatoknál, melyekbe nylon lapocskákat ültettek be, fokozatos testsúlycsökkenés volt megfigyelhető az első 4 napon, a 6-OHDA injekció után és aztán spontán felgyógyulás kezdődött, hasonlóan a melatoninnal beültetett állatokhoz. Bár a melatoninnal beültetett állatok esetén egy sokkal súlyosabb testsúlycsökkenés volt megfigyelhető naponta a 16. naptól a kísérlet végéig, és ez a csökkenés lényegesen nagyobb volt, mint a nylon lapocskával beültetett állatok esetén ebben a 4 napos időszakban ($p = .0143$).

A 15a és B ábra szerint a teljes változás a szabadban való teljesítőképesség és ami a vizsgálati szakasz alatt történt, sokkal rosszabb volt a melatoninnal beültetett állatok esetén ($p = .0022$). A melatoninnal beültetett állatok szabadban való teljesítőképessége csökkent, mely több mint kétszer olyan nagy volt, mint az inaktív nylonnal beültetett állatokéi. A melatoninnal beültetett állatok teljesítménye a 3 mozgási vizsgálaton szintén gyengébb volt, mint az inaktív nylonnal beültetett állatokéi, bár nem szembetűnően (16.-18. ábra).

4. PÉLDA

Ebben a tanulmányban szereplő állatok tobozmirigyét is eltávolították vagy SHAM eljárás alá vetették őket. A pinealectomia utáni negyedik héttől a nyolcadik hétig az összes állat hashártyán belüli MPTP injekciókat kapott, az 5. Példában leírtak szerint. A testsúlyt mérték több nappal az MPTP előtt és 4 nappal utána. Az összes mozgási vizsgálat esetén mérték a teljesítményt az MPTP adagolás után 1 és 48 órával.

A 19A és B ábra szerint a PX-s állatoknál a testsúly egy kicsit magasabb szinten állt be, mint a SHAM működésű kontroloké. Továbbá, ők kicsivel kevesebb súlyt is vesztettek az MPTP injekció után, mint SHAM működésű párjaik, de ez nem volt jelentős eltérés.

A 20. ábrán látható, hogy a tobozmirigy nélküli állatok sokkal aktívabbak voltak az MPTP kezelés után egy órával, mint a SHAM működésű kontrolok ($p = .0051$). A PX állatok teljesítménye lényegesen jobb volt szabadon (21A ábra; $p = .0354$) és a PX állatok gyorsabban felépültek, mint a SHAM működésűek (21B ábra; $p = .0114$).

5. PÉLDA

A patkányokba a 3. Példában leírtak szerint agyi melatonin lapocskákat vagy inaktív nylont juttattak be, azzal az eltéréssel, hogy azokat nem a hipotalamuson belüli kanülával juttatták be. Miután a teljesítmény ellenőrzést elvégezték, az összes állat hashártyán belüli MPTP injekciókat kapott a 4. napon (7 mg / kg / i.p.). Feltéve, hogy az MPTP hatásai kevésbé hosszan tartóak és traumásak, mint a 6-OHDA, ez lehetőséget teremtett a felépülés tünetének tanulmányozására. A testsúlyt naponta mérték és a mozgás teljesítményt pedig az injekció után 1 órával és 2 nappal.

A 22A ábra szerint a melatonint kapott állatok esetén nem volt olyan nagy a súlygyarapodás a megfigyelés ideje alatt, mint az inaktív nylont kapott állatok esetén. A súlygyarapodás mértékének különbsége csökkent az MPTP injekció után és ez látható a 22B ábrán ($p = .0201$), mely jelenős volt. A 23 A és B ábrán látható, hogy a melatonin pirulák bejuttatása megnövelte a mozgás károsodást MPTP után, összehasonlítva a nylont kapott állatokkal (összteljesítmény $p = .0344$; éjszakai teljesítmény tendencia, $p = .0638$). A 24. ábrán látható, hogy a melatonint kapott állatoknak lényegesen lecsökken az a képessége, hogy lépjen, az éjszaka folyamán. ($p = .0238$).

6. PÉLDA

Egy 3 évvel ezelőtt, Parkinson kórral diagnosztizált beteg fény kezelést kapott (1500 lux) naponta kétszer, 1 órás szakaszokban, egyet lefekvés előtt, és egyet közvetlenül a melatonin kiválasztás gátlása esetén. A betegnek felírtak 50 mg β-noradrenerg antagonistát, Atenololt, lefekvés előtt. A beteg teljesítményét a mozgás vizsgálatok esetén és testsúlyát megmérték a kezelés kezdete előtt és 2 héttel később.

A 25. ábrán látható, hogy egy 3 méteres út megtétele 31.3 másodperc volt a kezelés előtt és 13.5 másodperc a kezelés után. Hasonlóan az, hogy felemelje a lábát a téréhez és visszategye a földre, 58 másodperc (R) 65 másodperc (L) volt a kezelés előtt és 44 másodperc mindkét láb esetén a kezelés után. Hasonlóképpen, javulás mutatkozott a kezelés után a betegnél a többi mozgás vizsgálat esetén és az emlékezet kihagyása és remegése (tremor) is javult, ami lehetővé tette az 1-dopa napi dózisának csökkentését. A remegése és merevsége szintén javult. A beteg vékony volt, rossz étvágyú és betegsége alatt képtelen volt hízni, de a kezelés után 2 héttel 3 kilót hízott. Megnövekedett mozgásképessége lehetővé tette számára, hogy fokozza napi tevékenységeit és életminősége jelentősen feljavult.

Egy második, legalább 10 évvel korábban, Parkinson kórral diagnosztizált beteggel elvégezték ugyanazokat a vizsgálatokat, mint az első beteggel. A 26. ábrán látható a fény kezelés (1000 lux) hatása a láb mozgások teljesítményére, mely 1órás volt reggel és 1 órás este 50 mg Atenolol-lal, lefekvés előtt. Az ahhoz szükséges késleltetési idő, hogy 10-szer megérintse a lábával a térdét, majd visszategye a fölre, jelentősen javult 5 héttel a kezelés után. 5 héttal a beteg kezelése után, a teljesítménye leromlott.

7. PÉLDA

Az ML-23-s vegyületet, az I. Példában leírt 6-OHDA modellben vizsgálták, egy 12 órás világosság / 12 órás sötétség ciklust alkalmazva. A kezelési csoport állatainak melatonin antagonista (ML-23 DMSO-ban (3 mg / ml)) kezelést (3 mg / kg / ml, hashártyán belüli injekciót (ip) adtak egyszer, a 6-OHDA injekció napján és azután naponta kétszer a rákövetkező 3 napon.

Az ML-23 megakadályozta a 6-OHDA kezelt patkányokban jellegzetesen előforduló súlyos mozgás károsodás kifejlődését. Az ML-23 megakadályozta a 6-OHDA kezelt patkányoknál jellemzően látható testsúlycsökkenést. Míg a 6-OHDA/hordozó csoportban lévő 7 állat közül 3 meghalt a kezelés után 6 napon belül, az ML-23-mal kezelt patkányok mind meggyógyultak és képesek voltak saját testsúlyuk szabályozására. A vízszintes és függőleges irányú mozgás, különösen éjszaka lényegesen javult az ML-23 alkalmazásának időszakában. A várakozási idő a 3 mozgás vizsgálat teljesítésénél (visszahúz egy lábat, lép, sétál) szintén jelentősen javult az ML-23-mal való kezelés utáni vizsgálati és gyógyulási szakaszok alatt. Összefoglalva, az összes, 6-OHDA injekciót követően ML-23-mal kezelt állat teljesítménye jobb volt, mint azoké, melyek 6-OHDA injekciót követően hordozót kaptak.

8. PÉLDA

Egy második melatonin antagonistát, az S-20928 vegyületet, az 1 és 7. Példában leírt 6-OHDA modellben vizsgálták. 1 mg / kg dózisú, ip S-20928 képes helyreállítani a DA károsodás leginkább visszatérő következményét a PD bármely pre-klinikai modelljében; amely a testsúly (30,31). Továbbá, ugyanígy eljárva, az S-20928 csökkenti a megbetegedések számát és növeli a túlélés idejét.

Hivatkozások

1. Chuang, J.I. és Ling, M.T. J. Pineal Res., 17, 11, 1994.
2. Bradbury, A.J. *et al.* In: The Pineal Gland Endocrine Aspects., 327, 1985.
3. Cotzias, G.C., *et al.* Science, 173, 450, 1971.
4. Burton, S. *et al.* Experientia, 47, 466, 1991.
5. Anton-Tay, F. Proc. 4th Ont. Cong. Endo., v273, 18, 1972
6. McIsaac, W.M. *et al.* Post Grad. Med., 30, 111, 1961.
7. Miles, A. és Philbrick, D.R.S. Biol. Psychiatry, 23, 405, 1988.
8. Ferrier, I.N. *et al.* Clin. Endocrinology, 17, 181, 1982.
   Fanget, F. *et al.* Biol. Psychiatry, 25, 409, 1989.
9. Hoen, M.M. *et al.* J. Neurol. Neurosurg. & Psychiatry, 39, 941, 1976.
10. Sandyk, R. & Kay, S.R., Int. J. Neurosci., 55, 1990.
11. Horobin, D. Lancet V. 1, p. 539, 1979.
12. Altschule, M.D. New Eng. J. Med., 257, 919, 1957
    Kitay, J.I. & Altschule, M.D. In: The Pineal Gland: A Review of the Physiologic Literature, p.280, 1954.
13. Eldred, S.H. New. Eng. J. Med., 263, 1330, 1960.
14. Hanssen, T. *et al.* Arch. Gen. Psychiatry, 37, 685, 1980.
15. Smith, J.A. *et al.* J. Pharm, Pharmacol. (Comm.) 31, 246, 1979.
16. Smith, J.A. *et al.* J. Pharm, Pharmacol. (Comm.) 31, 246, 1979.
17. Smith, J.A. *et al.* Clin. Endocrin. 14, 75, 1981.
18. Anton-Tay, F. Proc. 4th Int. Cong. Endo v273, p.18, 1972.
19. Cotzias, G.C. Ann. Rev. Med. 22, 305, 1971.

20. Papavasilou, P.S., J.A.M.A. 221, 88, 1972.

21. Sandyk, R. Int. J. Neurosci., 50, 83, 1990.
Sandyk, R. Int. J. Neurosci., 50, 73, 1990.

22. Anton-Tay, F. Proc. 4th Int. Cong. Endo v273, p.18, 1972.

23. Papavasilou, P.S., J.A.M.A. 221, 88, 1972.

24. Vaughan, G.M. *et al*, In: Pineal Function, p.19, 1981.

25. Hardeland, R. *et al*, Neurosci. Biobehav. Rev., 17, 347, 1993.

26. Jenner, P. *et al*, In: The Assessment and Therapy of Parkinsonism, p.17, 1990.

27. Kennedy, S.H. *et al*, Arch. Gen. Psych. 46, 73, 1989.

28. Mortola, J.F. *et al*, J. Clin. Endocrin. Metab. 77, 1540, 1993.

29. Ferrari, E. *et al*, Biol. Psychiatry, 27, 1007, 1990.

30. Stein, L. & Wise, C.D., Science, 171, 1032, 1971.

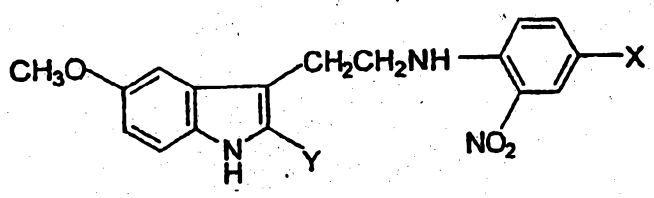
31. Dunnett, S.B., *et al*, Trends Neurosci, 6, p.266-70 (1983)

32. Dunnet, S.B., és Björklund, A., Appetite, 5, p.263-65 (1984)

A szakterületen jártas szakember számára magától értetődően az itt leírt találmányhoz tartoznak azon változatok és módosítások, melyeket külön nem részleteztünk. Az összes ilyen változat és módosítás a találmányhoz tartozóként értelmezhető. A találmányhoz tartozik továbbá az összes lépés, sajátosság, vegyület és készítmény, melyre ez a leírás hivatkozik, illetve itt szerepel, külön vagy együttesen és az itt említett bármely kettő vagy több lépés és sajátosság bármely és összes kombinációja.

IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) képlet szerinti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények alkalmazására,



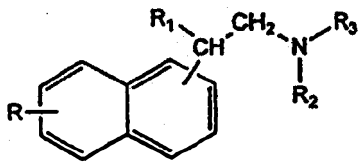
(I)

ahol X jelentése NO_2 vagy $-N_3$ és Y jelentése H vagy I

azzal jellemezve, hogy az (I) képlet szerinti vegyületeket gyógyászati készítményekben szokásosan alkalmazott hordozó és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverjük és módosult dopamin funkcióval kapcsolatos ideggyógyászati és elme- és idegkórtani betegségek kezelésére és/vagy kórmegelőzésére szolgáló gyógyászati készítményekké formáljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (I) képlet szerinti vegyületek esetén X jelentése NO_2 és Y jelentése H.

3. Eljárás az (II) képlet szerinti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények alkalmazására,



(II)

ahol

R jelentése hidrogén atom vagy egy -O-R_4 csoport, ahol R_4 hidrogén atomot jelöl vagy egy szubsztituált vagy nem szubsztituált csoportot, melyet az alkil, cikloalkil, cikloalkilalkil, fenil, fenilalkil és difenilalkil csoportból választunk ki,

R_1 jelentése hidrogén atom vagy egy -CO-O-R_5 csoport, ahol R_5 hidrogén atomot jelöl vagy egy szubsztituált vagy nem szubsztituált alkil csoportot,

R_2 jelentése hidrogén atom vagy egy -R_2' csoport, ahol R_2' egy alkil vagy szubsztituált alkil gyököt jelöl,

R_3 jelentése

-C(=O)-$(CH_2)_n$-R_6

ahol n jelentése 0 vagy egész szám 1-től 3-ig és R_6 jelentése hidrogén atom vagy egy alkil, szubsztituált alkil, alkén, szubsztituált alkén, cikloalkil vagy szubsztituált cikloalkil csoport, vagy egy szubsztituált vagy nem szubsztituált heterociklusos csoport, melyet pirrolidin, piperidin, piperazin, homopiperidin, homopiperazin, morfolin és tiomorfolin közül választunk ki;

-C(=X)-NH-$(CH_2)_{n'}$-R_7

ahol X jelentése oxigén vagy kén atom, n' jelentése 0 vagy egész szám 1-től 3-ig és R_7 jelentése egy alkil, szubsztituált alkil, cikloalkil, szubsztituált cikloalkil, fenil vagy szubsztituált fenil csoport,

azzal a feltétellel, hogy ha:

R jelentése alkoxi csoport,

R jelentése hidrogén atom és R_3 jelentése egy -CO-R_8 csoport, ahol R_8 jelentése hidrogén atom, egy metil csoport vagy egy metil vagy propil csoport halogénnel szubsztituálva,

vagy ha R_3 jelentése egy -C(=X)-NH-$(CH_2)_n$-R_7 csoport

ahol X, n' és R_7 meghatározása a fentiek szerinti,

akkor R_1 nem lehet hidrogén atom,

optikai izomerjeik és gyógyszerészetileg elfogadható bázissal képzett addíciós sóik, azzal jellemezve, hogy az (II) képlet szerinti vegyületeket gyógyászati készítményekben szokásosan alkalmazott hordozó és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverjük és módosult dopamin funkcióval kapcsolatos ideggyógyászati és elme- és idegkórtani betegségek kezelésére és/vagy kórmegelőzésére szolgáló gyógyászati készítményekké formáljuk.

4. Az 1-3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett módosult dopamin funkcióval kapcsolatos ideggyógyászati és elme- és idegkórtani betegséget a mozgási betegségek és a szorongásos pszichiátriai betegségek közül választjuk ki.

5. Az 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett módosult dopamin funkcióval kapcsolatos ideggyógyászati és elme- és idegkórtani betegség egy mozgási betegség, mely lehet Huntington betegség, periódikus végtag mozgatással járó szindróma, motoros nyugtalalnság (akathesia), Tourett szindróma, Sundowner szindróma, skizofrénia, Pick betegség, Punch drunk szindróma, kifejlődő szubnukleáris paralízis, Korsakow szindróma, Sklerosis multiplex vagy Parkinson kór, malignant szindróma, akut dystonia, (a fej, a nyak, a nyelv izmainak összehúzódása), stroke (ischémiás agykárosodás), transz ischémiás görcs, tardív dyskinesia és szisztémás multiplex atrófia (Parkinson plusz).

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a mozgási betegség a Parkinson kór, skizofrénia, motoros nyugtalanság (akathesia) és tardív dyskinesia.

7. Az 5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a mozgási betegség a Parkinson kór.

8. Az 5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett módosult dopamin funkcióval kapcsolatos ideggyógyászati és elme- és idegkórtani betegség a pánik betegség, tériszony, rögeszmés-kényszerképzettel kapcsolatos betegség, poszt traumás stressz betegség, akut stressz betegség, általános szorongásos betegség és a depresszióval kapcsolatos szorongásos betegségek.

9. Az 8. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett ideggyógyászati és elme- és idegkórtani betegség az általános szorongásos betegség.

10. Az 1.-3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett módosult dopamin funkcióval kapcsolatos ideggyógyászati és elme- és idegkórtani betegség az anorexia cachexia vagy a pszichés eredetű étvágytalanság.

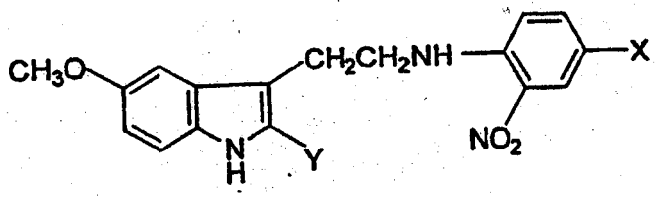
11. Az 1.-3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett módosult dopamin funkcióval kapcsolatos ideggyógyászati és elme- és idegkórtani betegség az Alzheimer kór vagy az elmebaj.

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett kezelés és/vagy kórmegelőzés egy külsőleges kezelés, mely megakadályozza és/vagy gátolja a melatonint, prekurzorait és/vagy bomlástermékeit.

13. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett külsőleges kezelés a fényterápia.

14. Az 1.-3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett kezelés és/vagy kórmegelőzés tartalmaz egy olyan gyógyszer adagolását, mely módosítja a dopamin működését és opcionálisan a beteg fényterápiás kezelését.

15. Gyógyszerészeti vagy állatgyógyászati készítmény, módosult dopamin funkcióval kapcsolatos ideggyógyászati és elme- és idegkórtani betegségek kezelésére és/vagy kórmegelőzésére, mely tartalmazza az (I) képlet szerinti vegyületet:

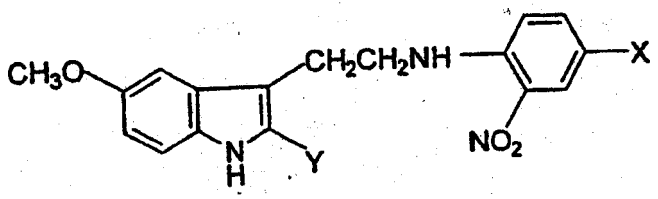


(I)

ahol X jelentése $-NO_2$ vagy $-N_3$ és Y jelentése -H vagy I

összekeverve gyógyszerészetileg vagy állatgyógyászatilag elfogadható hordozóanyaggal, oldószerrel, hatáserősítő adalékkal és/vagy kötőanyaggal.

16. Gyógyszerészeti vagy állatgyógyászati készítmény, módosult dopamin funkcióval kapcsolatos ideggyógyászati és elme- és idegkórtani betegségek kezelésére és/vagy kórmegelőzésére, mely tartalmazza az (II) képlet szerinti vegyületet:



(II)

ahol

R jelentése hidrogén atom vagy egy -O-R_4 csoport, ahol R_4 hidrogén atomot jelöl vagy egy szubsztituált vagy nem szubsztituált csoportot, melyet alkil, cikloalkil, cikloalkilalkil, fenil, fenilalkil és difenilalkil csoportból választunk ki,

R_1 jelentése hidrogén atom vagy egy -CO-O-R_5 csoport, ahol R_5 hidrogén atomot jelöl vagy egy szubsztituált vagy nem szubsztituált alkil csoportot,

R_2 jelentése hidrogén atom vagy egy -R_2' csoport, ahol R_2' egy alkil vagy szubsztituált alkil gyököt jelöl,

R_3 jelentése

-C(=O)-$(CH_2)_n$-R_6

ahol n jelentése 0 vagy egész szám 1-től 3-ig és R_6 jelentése hidrogén atom vagy egy alkil, szubsztituált alkil, alkén, szubsztituált alkén, cikloalkil vagy szubsztituált cikloalkil csoport, vagy egy szubsztituált vagy nem szubsztituált heterociklusos csoport, melyet pirrolidin, piperidin, piperazin, homopiperidin, homopiperazin, morfolin és tiomorfolin közül választunk ki;

-C(=X)-NH-$(CH_2)_{n'}$-R_7

ahol X jelentése oxigén vagy kén atom, n' jelentése 0 vagy egész szám 1-től 3-ig és R_7 jelentése egy alkil, szubsztituált alkil, cikloalkil, szubsztituált cikloalkil, fenil vagy szubsztituált fenil csoport,

azzal a feltétellel, hogy ha:

R jelentése alkoxi csoport,

R jelentése hidrogén atom és R_3 jelentése egy -CO-R_8 csoport, ahol R_8 jelentése egy hidrogén atom, egy metil csoport vagy egy metil vagy propil csoport halogénnel szubsztituálva,

vagy ha R_3 jelentése egy -C(=X)-NH-$(CH_2)_n$-R_7 csoport

ahol X, n' és R_7 meghatározása a fentiek szerinti,

akkor R_1 nem lehet hidrogén atom,

optikai izomerjeik és addíciós sóik, összekeverve gyógyszerészetileg vagy állatgyógyászatilag elfogadható hordozóanyaggal, oldószerrel, hatáserősítő adalékkal és/vagy kötőanyaggal.

2 oldal napról

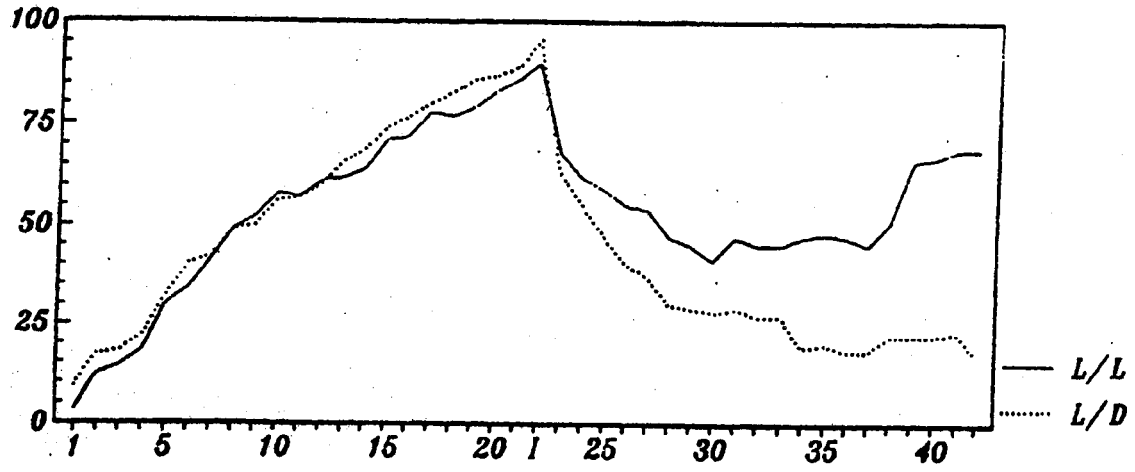
2002.03.05

PINTZ ÉS TÁRSAI
Szabadalmi és Védjegy Iroda
PINTZ GYÖRGY
szabadalmi ügyvivő

PCT 257

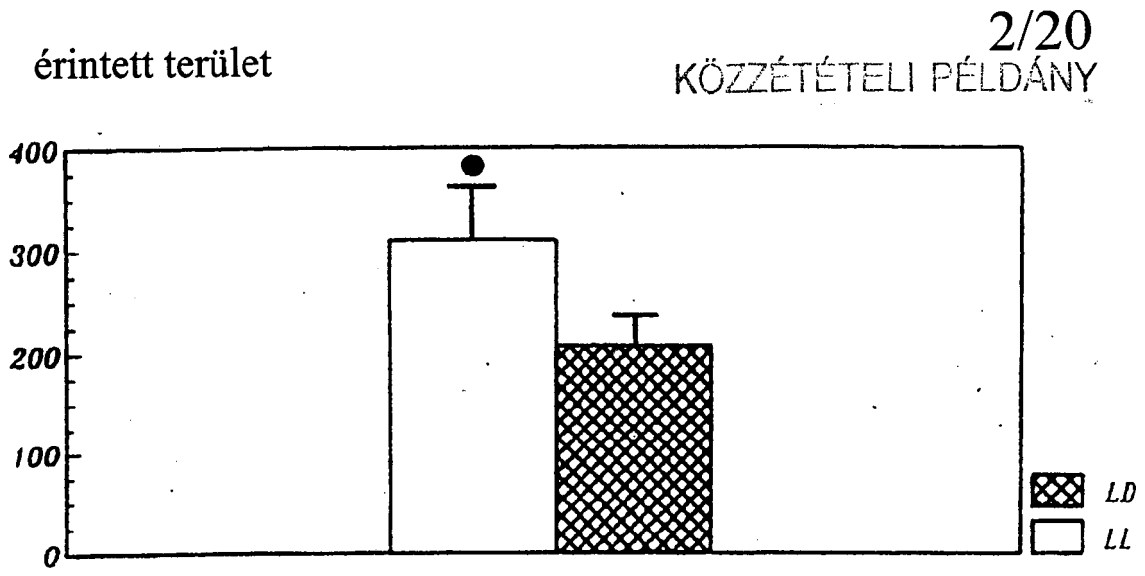
WO 95/

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

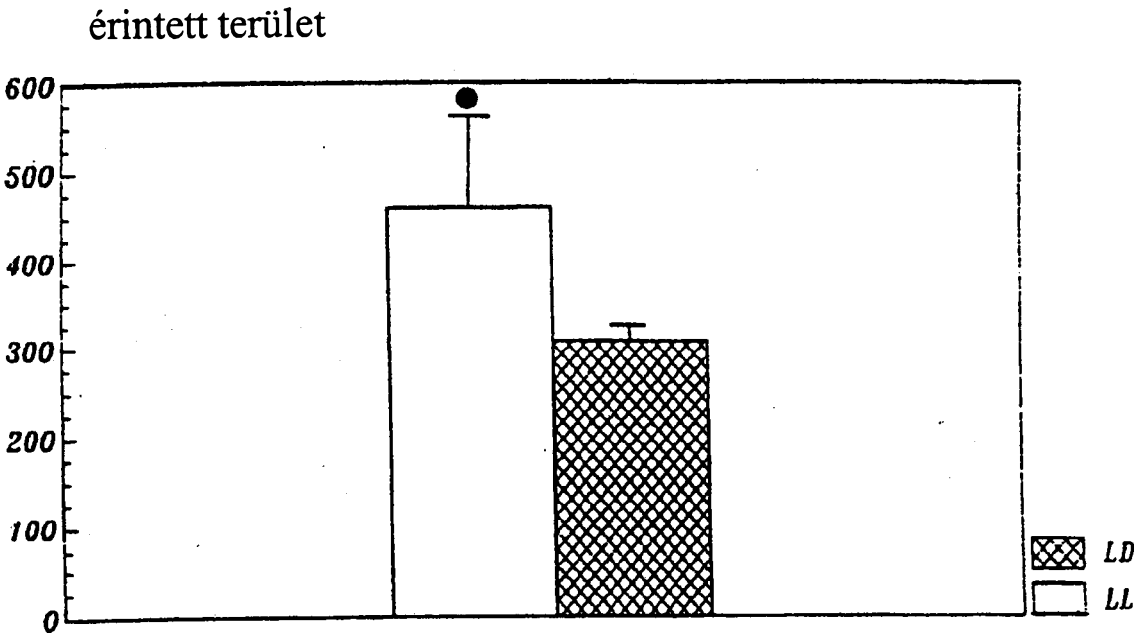


1. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

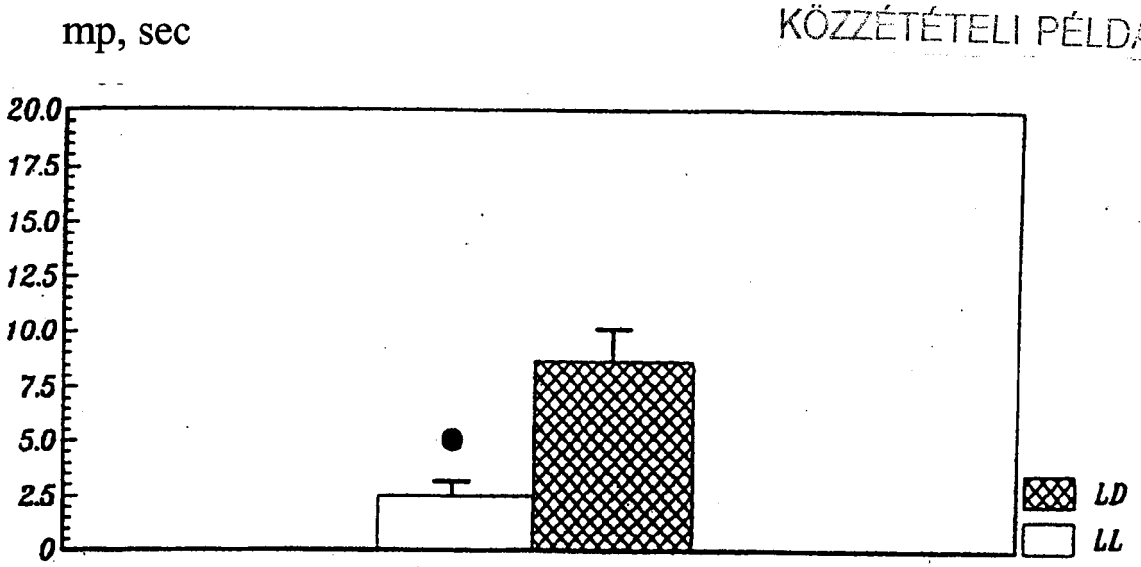


2a. ábra

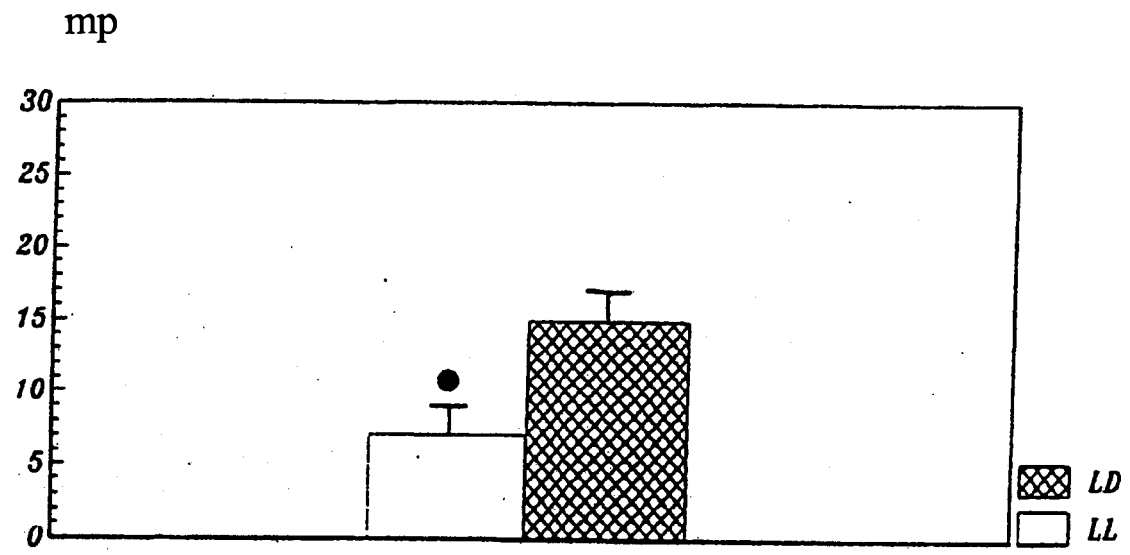


2b. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



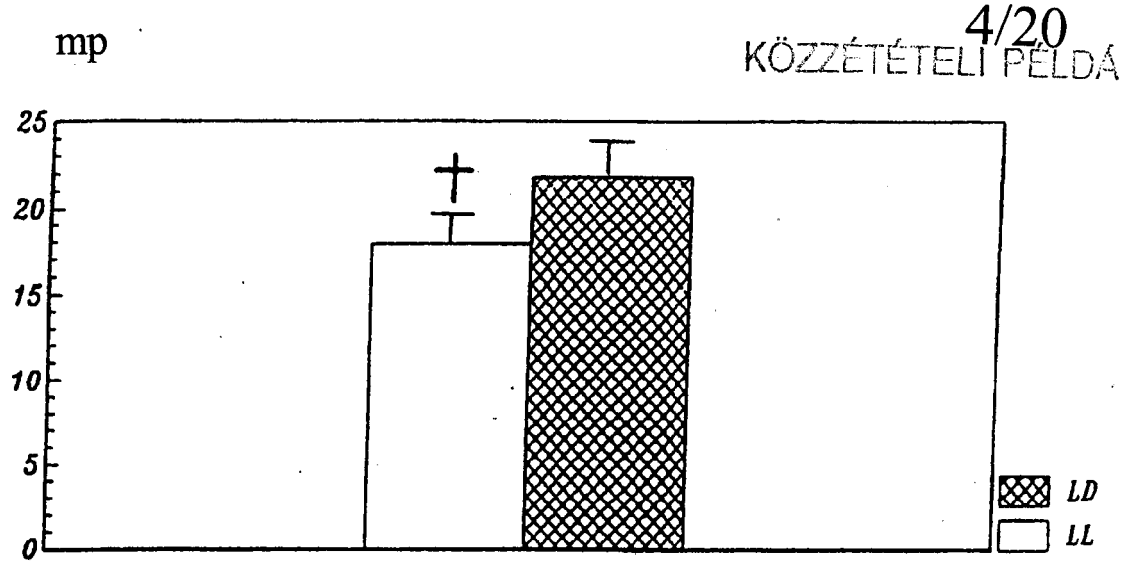
3. ábra



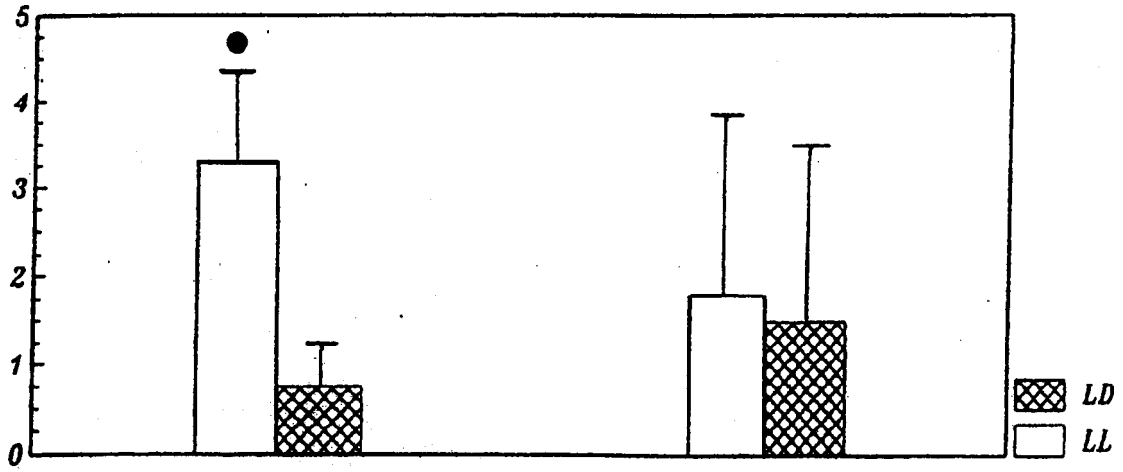
4. ábra

P02 257

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



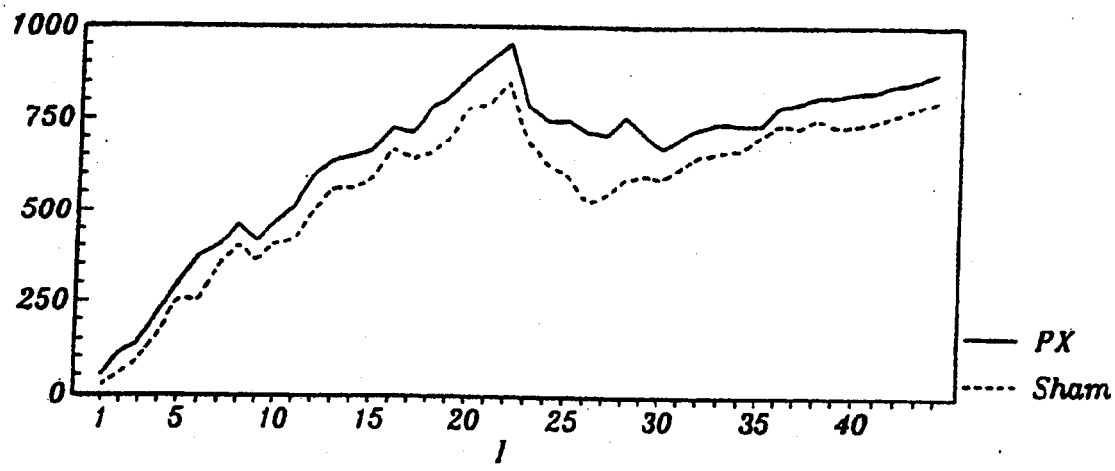
5. ábra



6. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

gramm

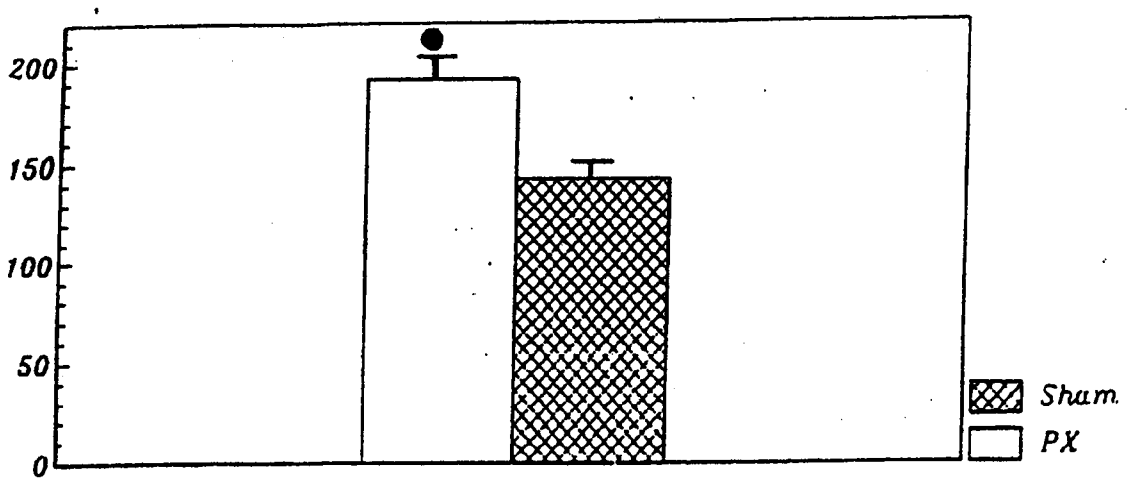


Napok

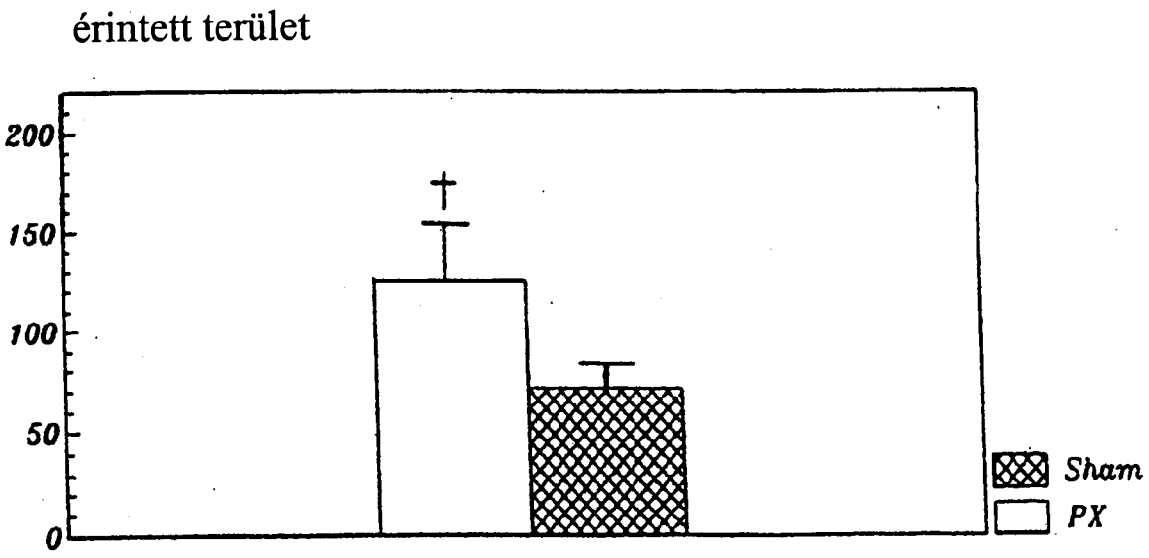
7. ábra

PC2 257

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



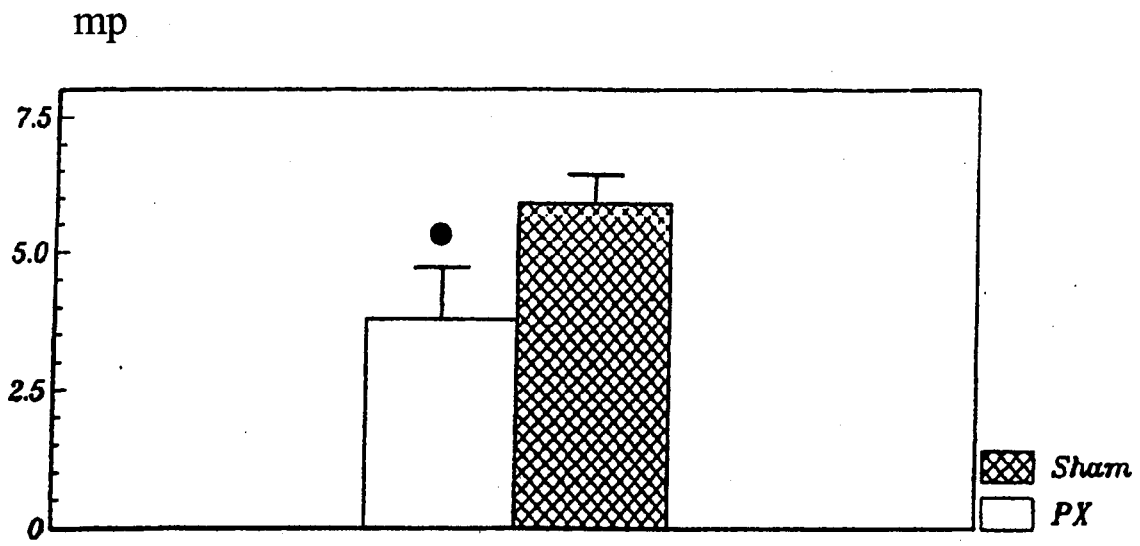
8a. ábra



8b. ábra

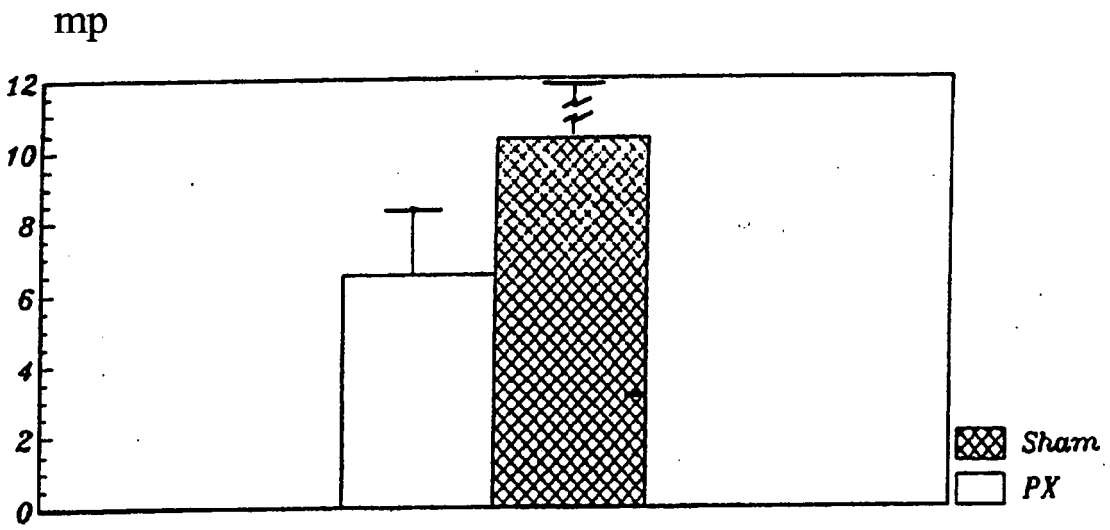
P02 257

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



9. ábra

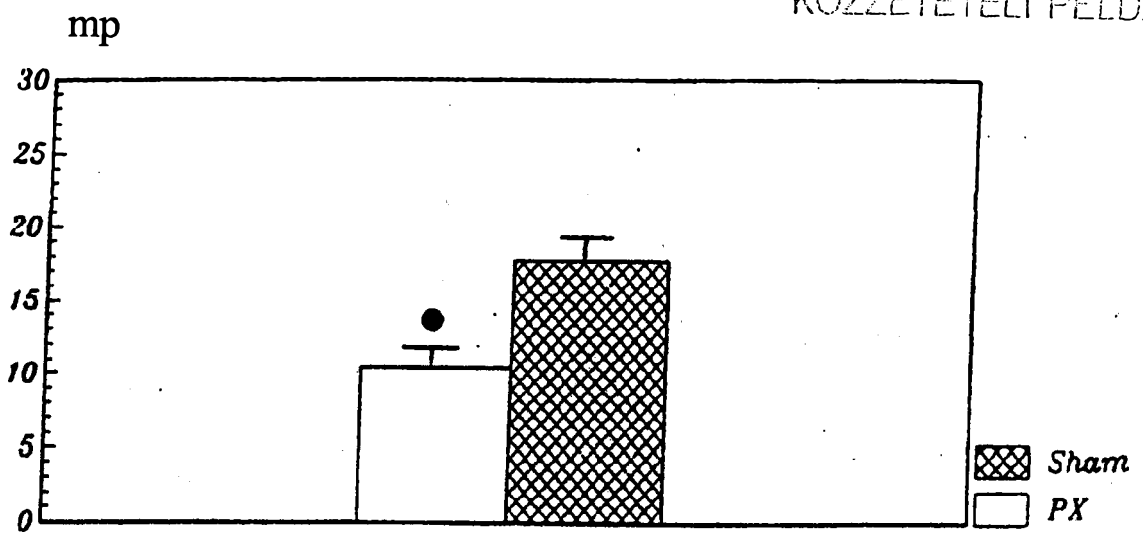
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



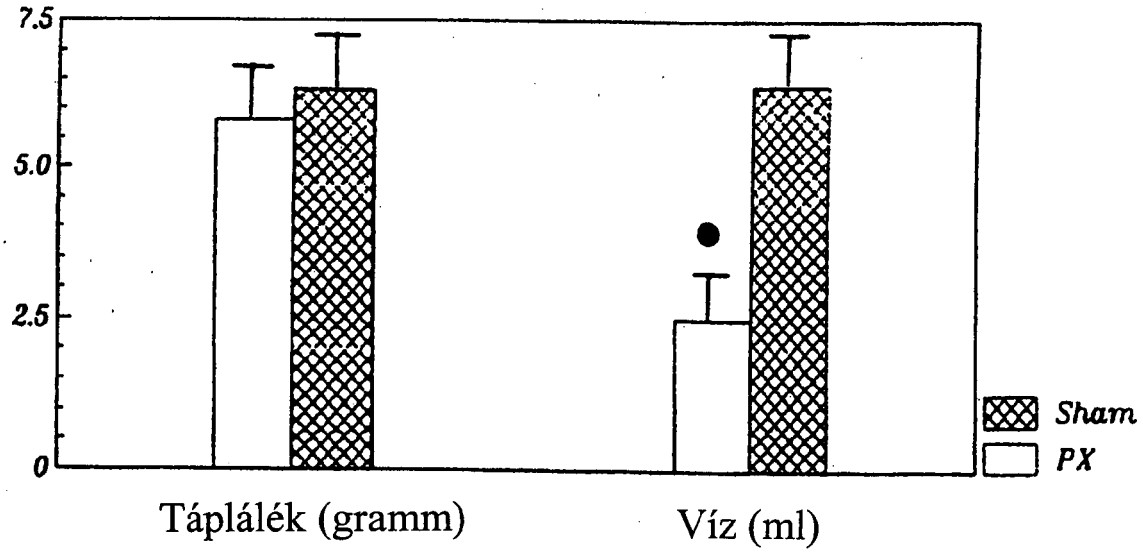
10. ábra

P02 257

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

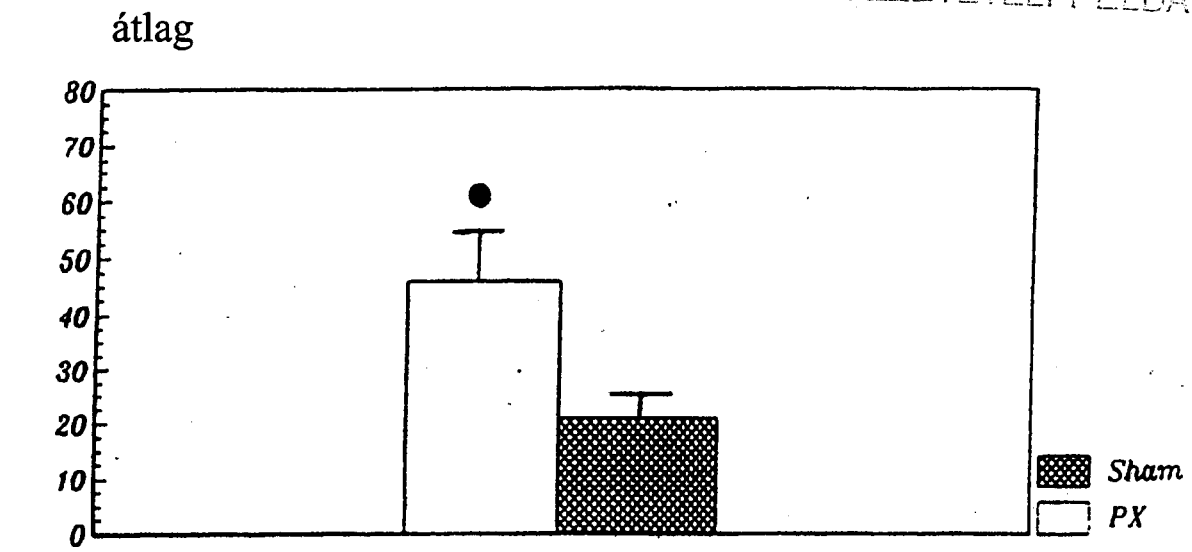


11. ábra

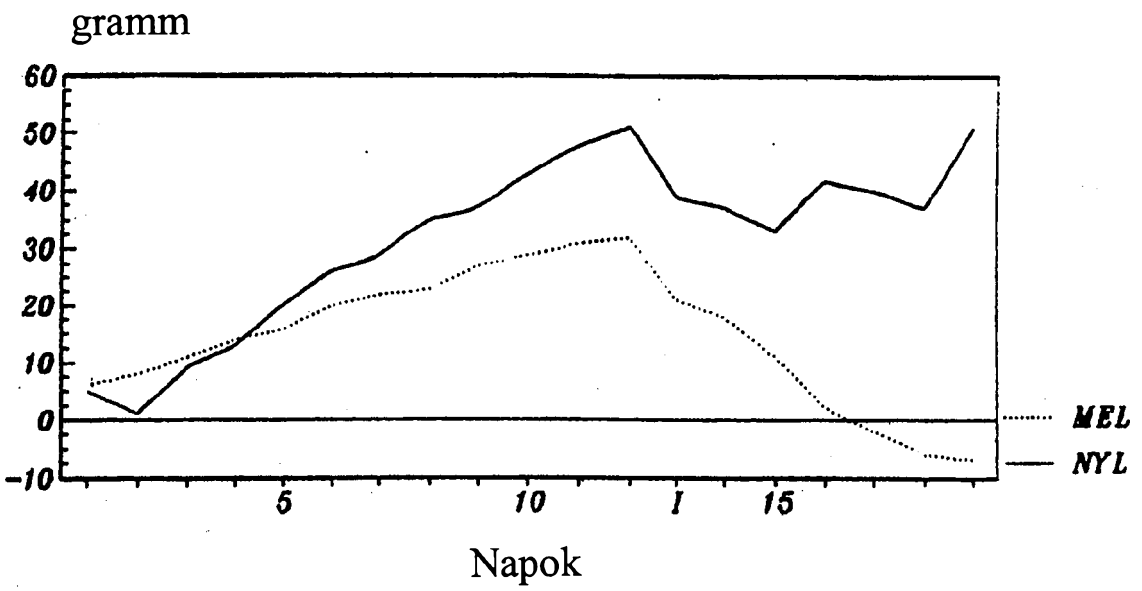


12. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



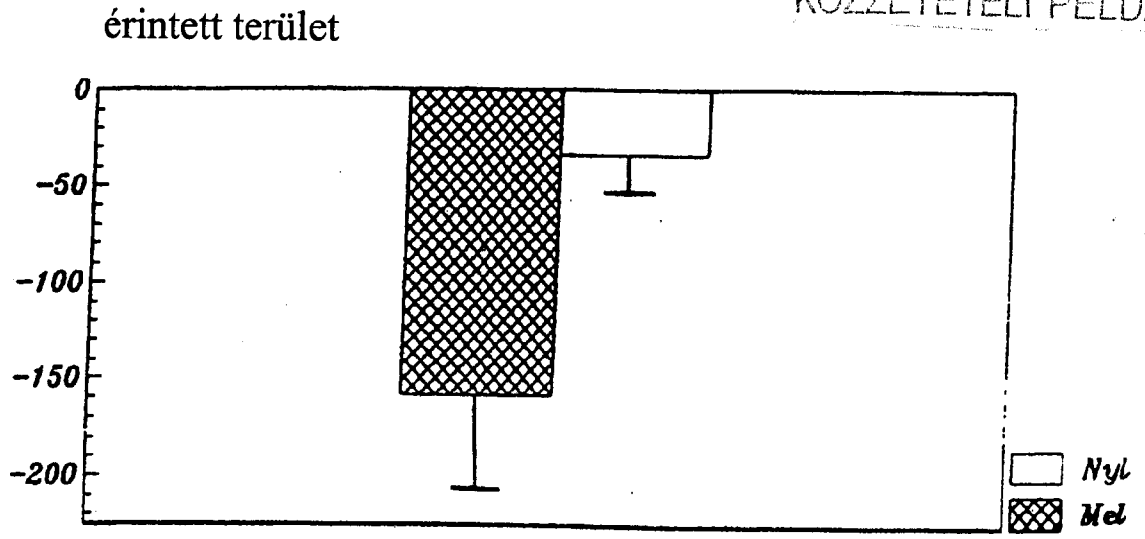
13. ábra



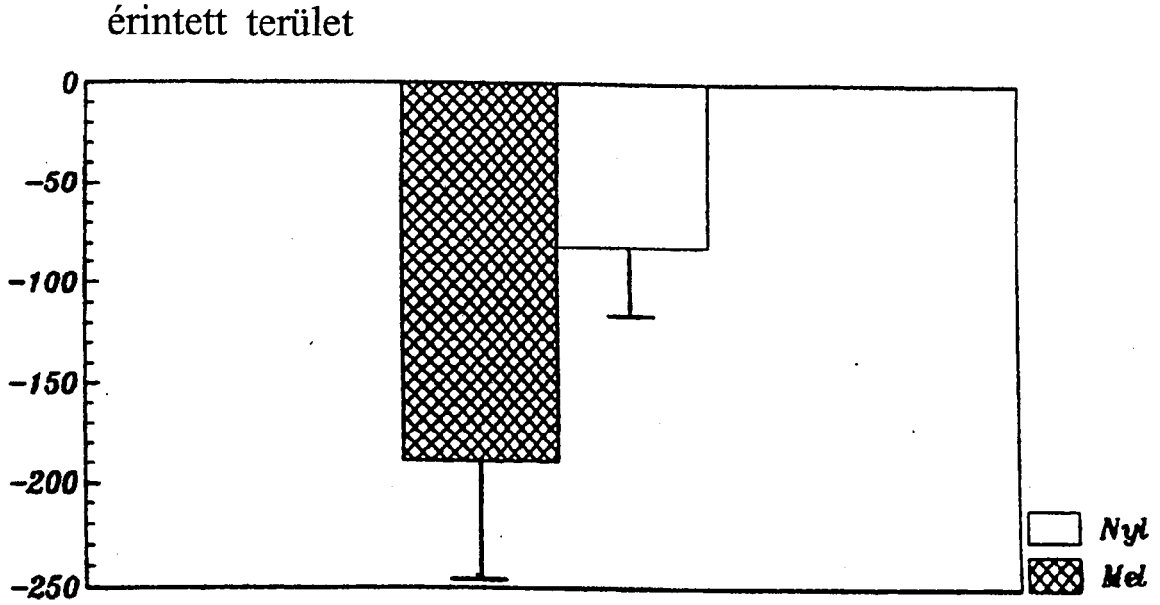
14. ábra

PCT 287

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



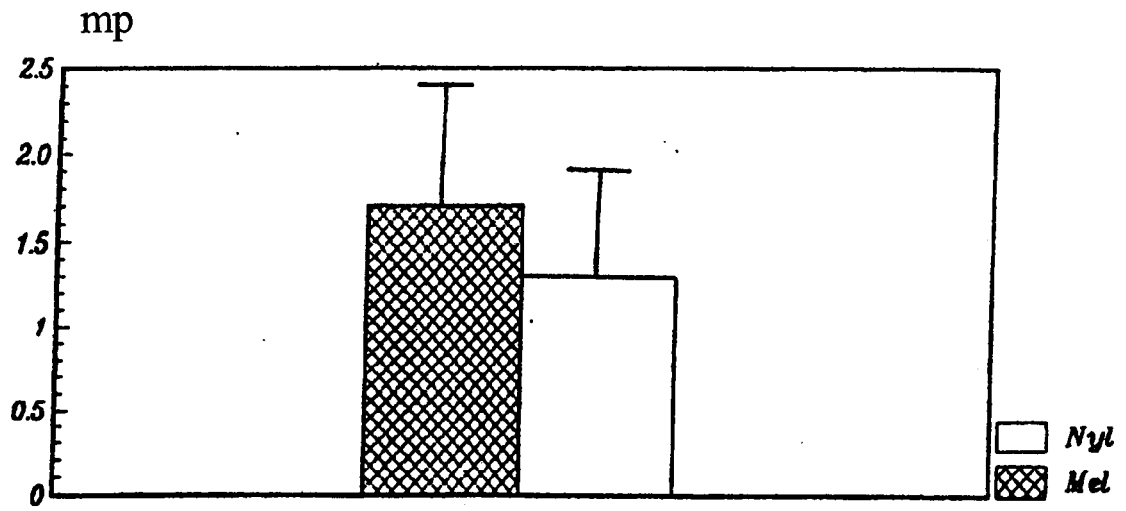
15a. ábra



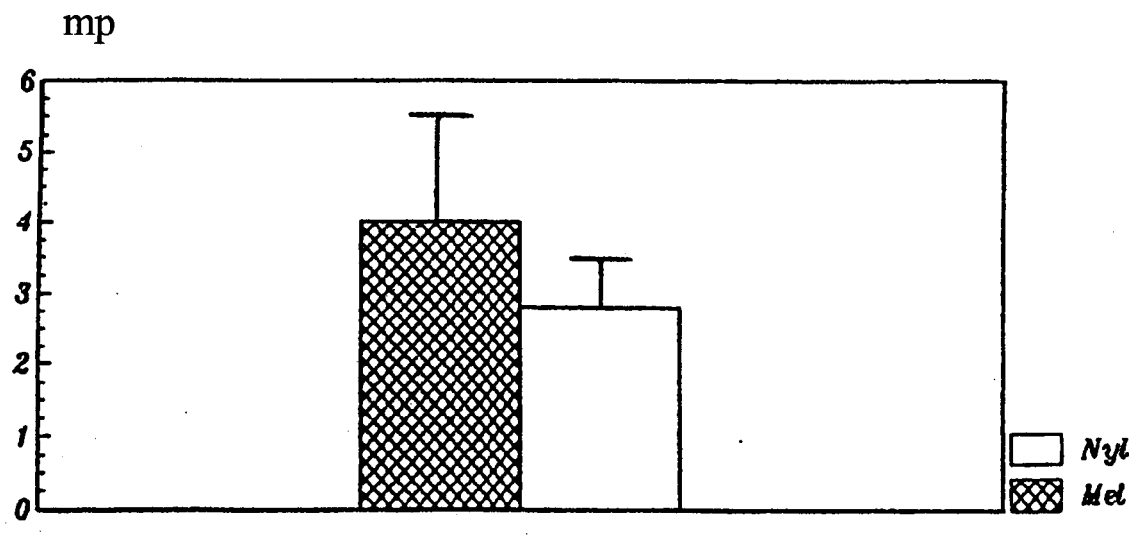
15b. ábra

P02 257

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



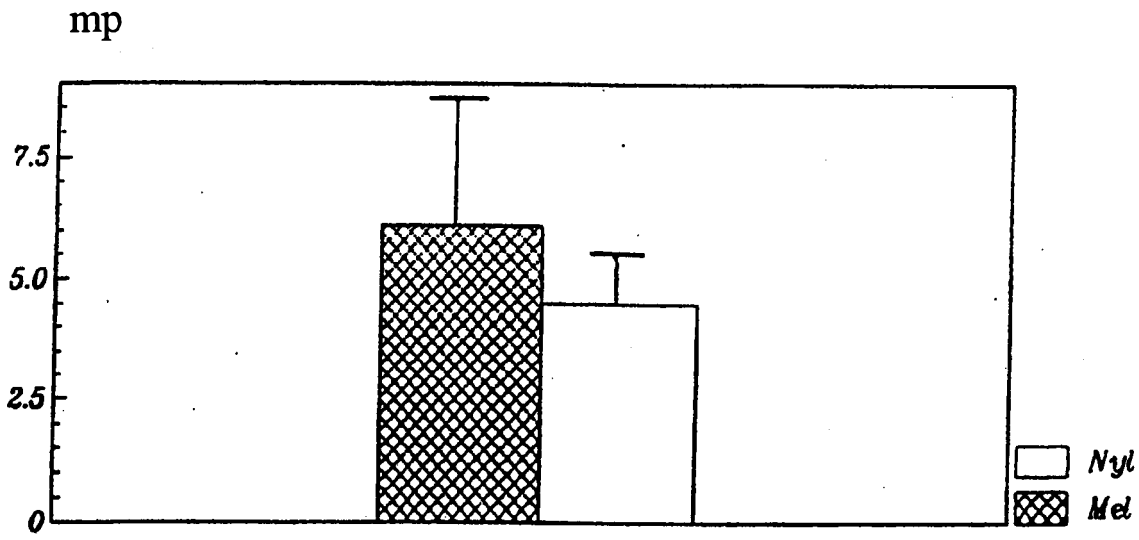
16. ábra



17. ábra

P02 257

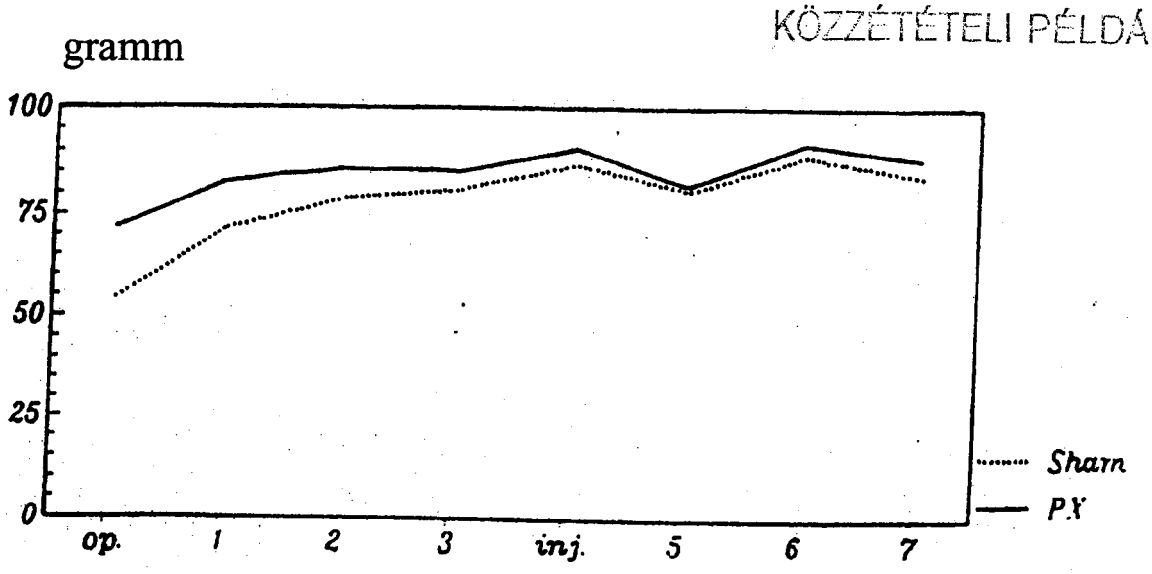
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



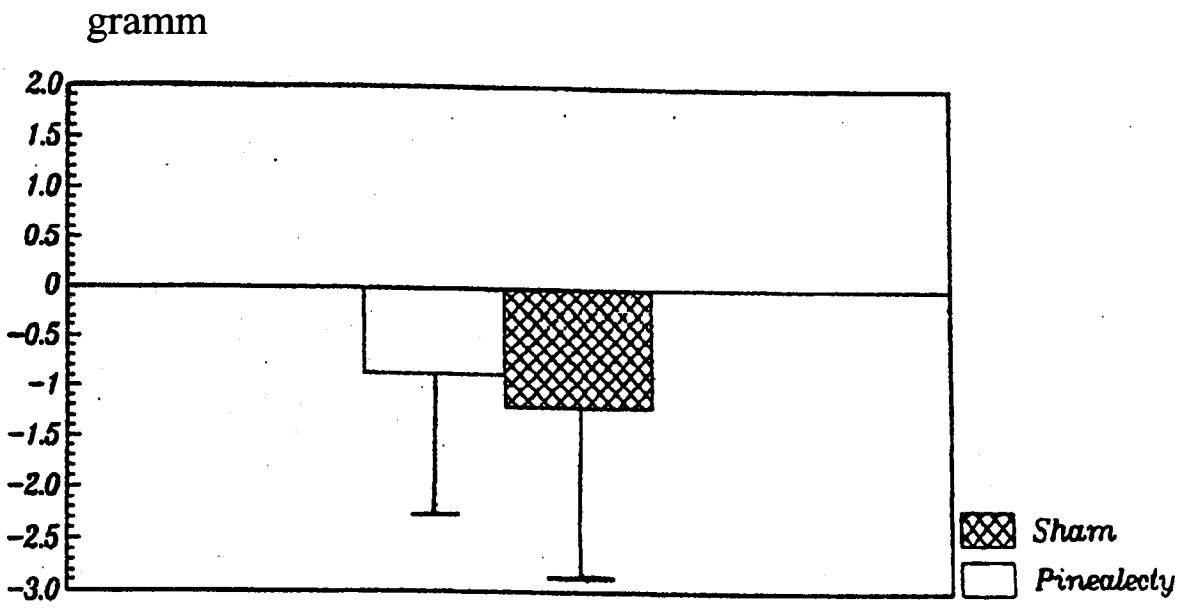
18. ábra

PCT 257

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



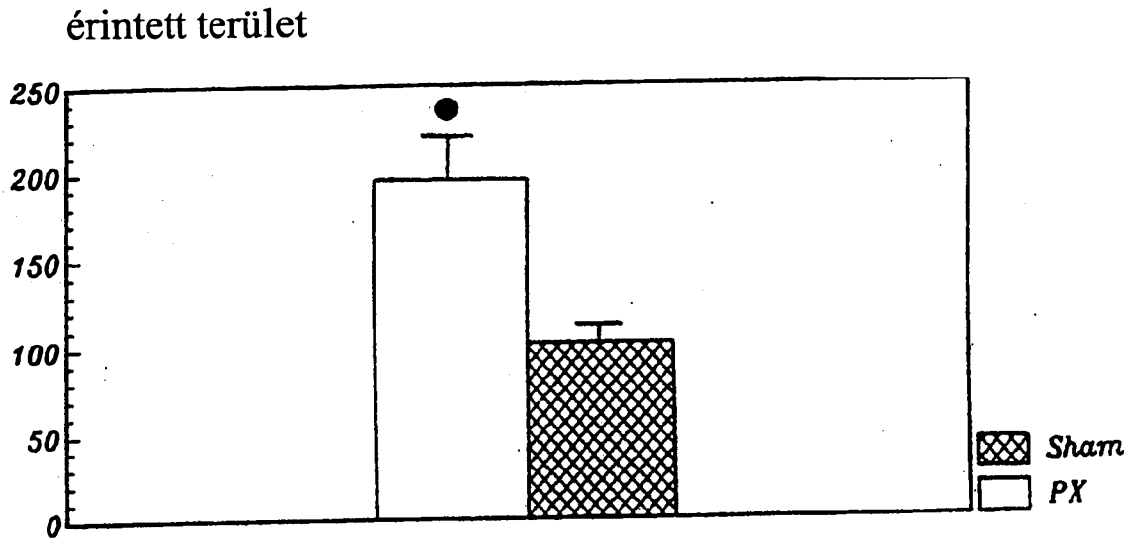
19a. ábra



19b. ábra

P02 257

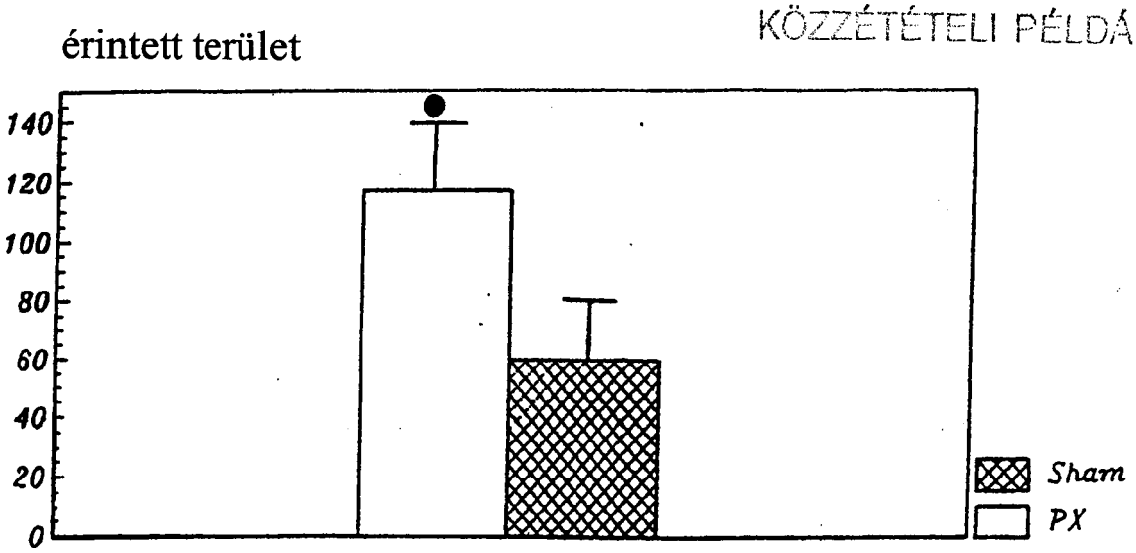
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



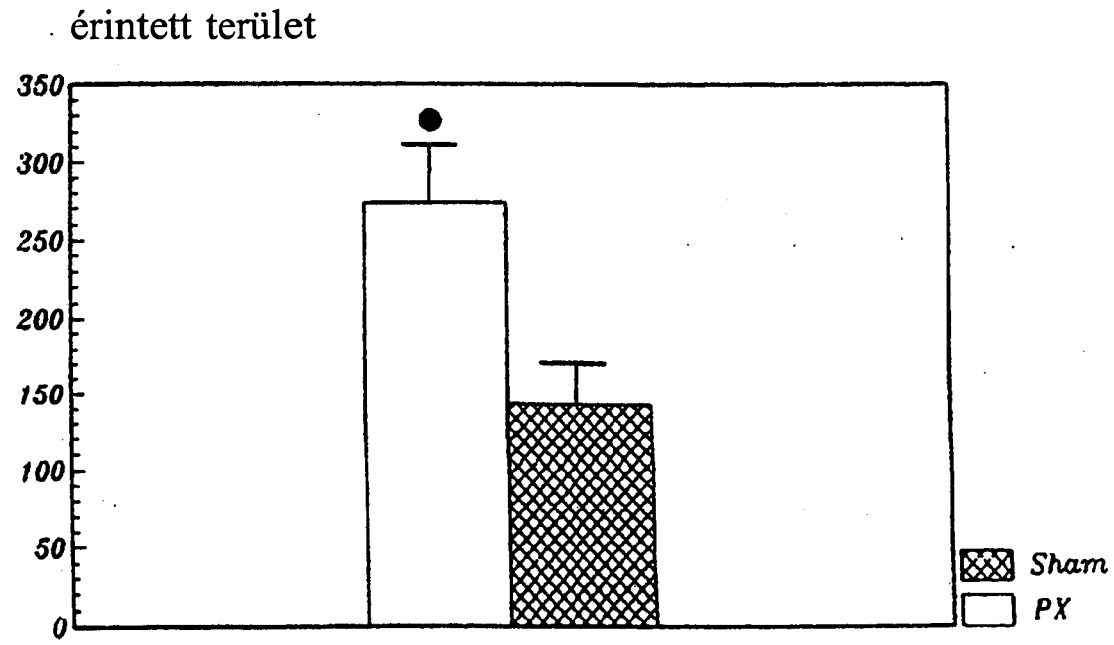
20. ábra

PC2 257

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



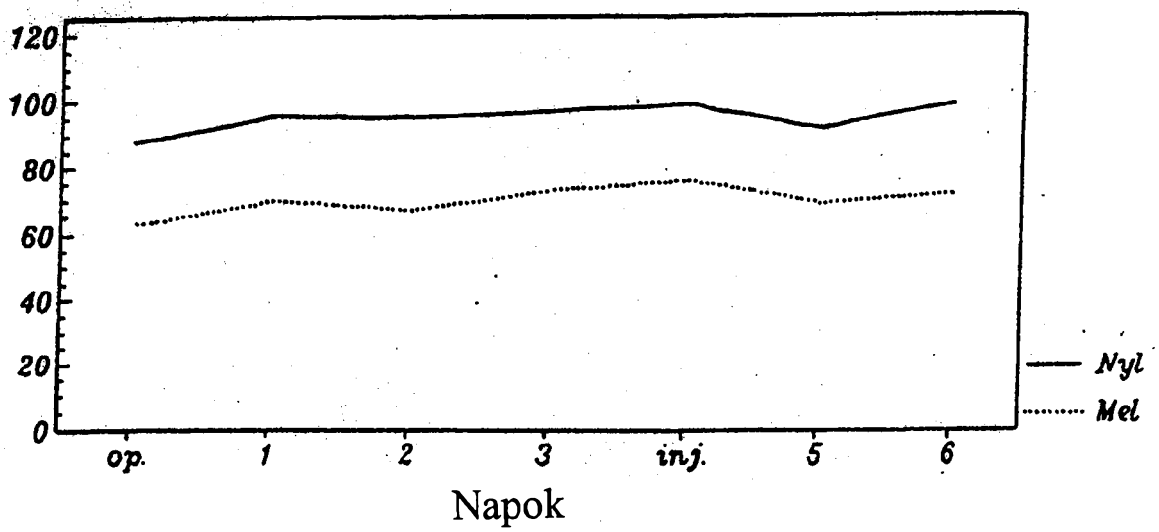
21a. ábra



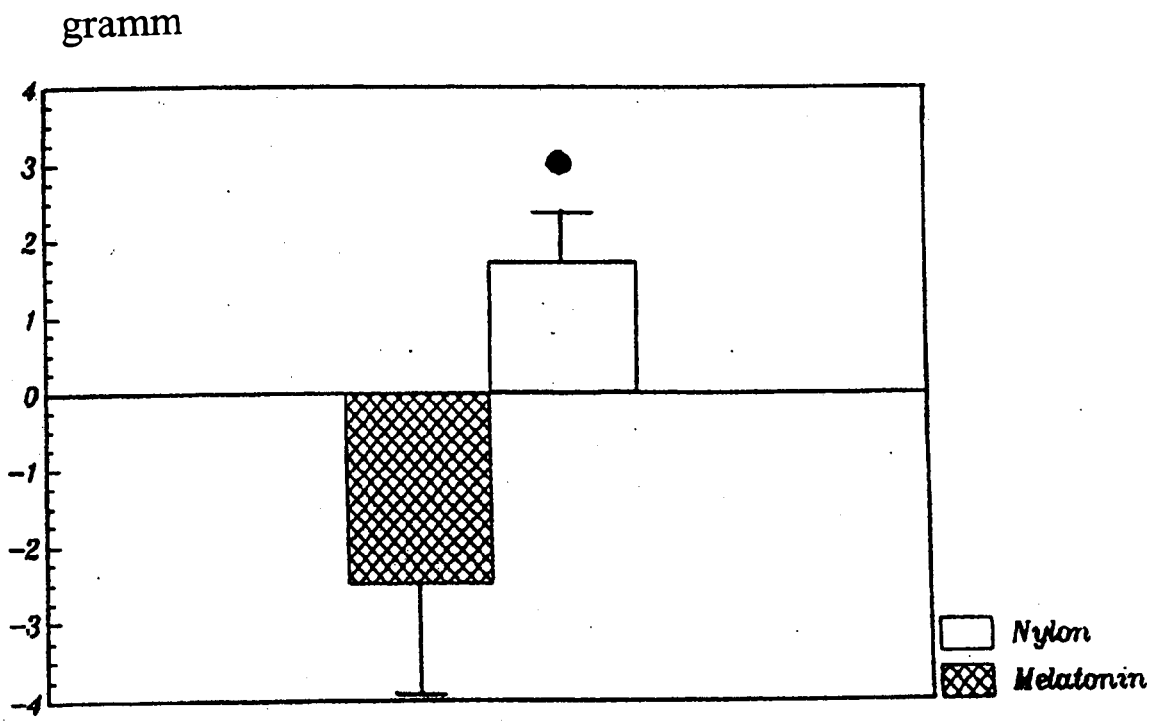
21b. ábra

PC2 257

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

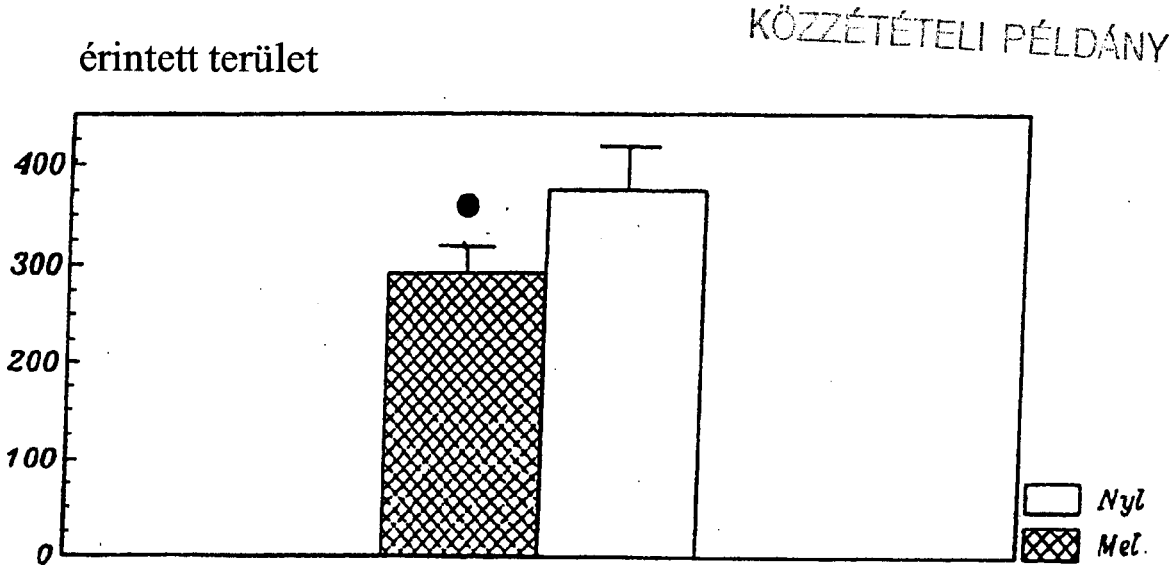


22a. ábra

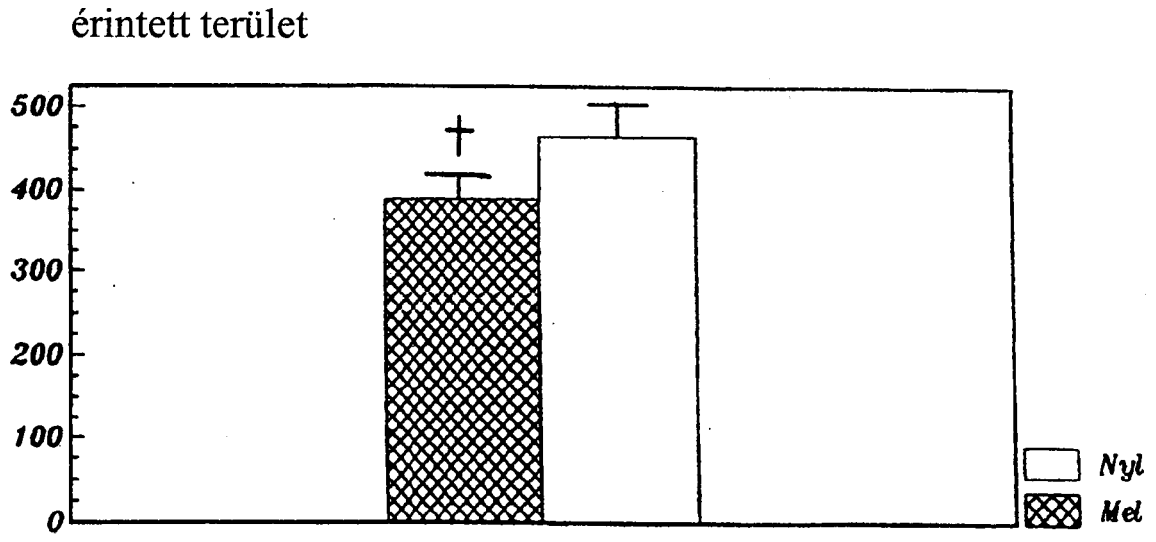


22b. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



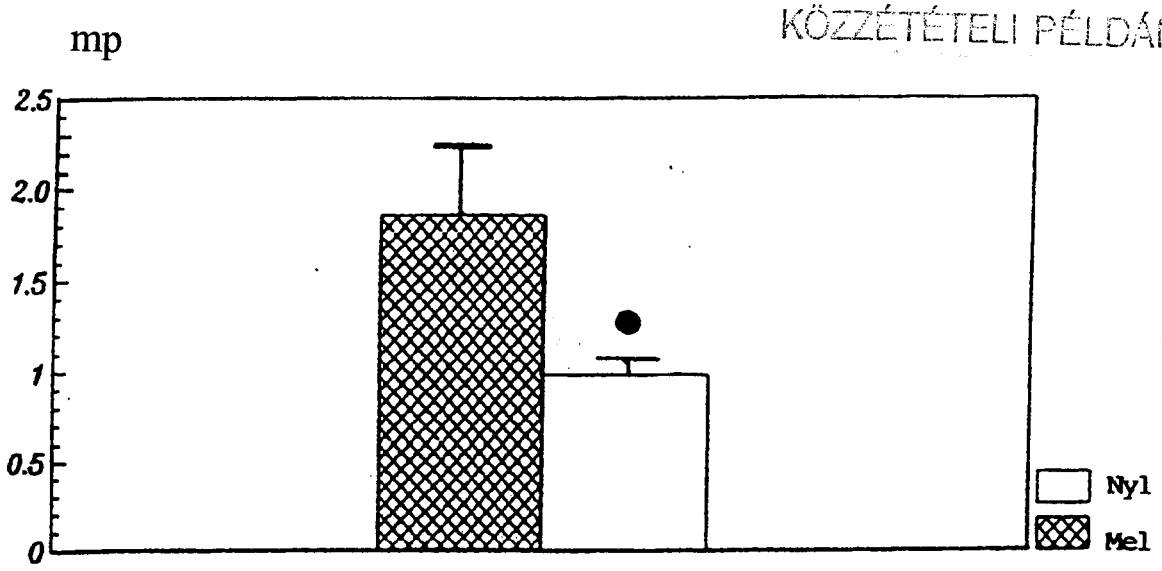
23a. ábra



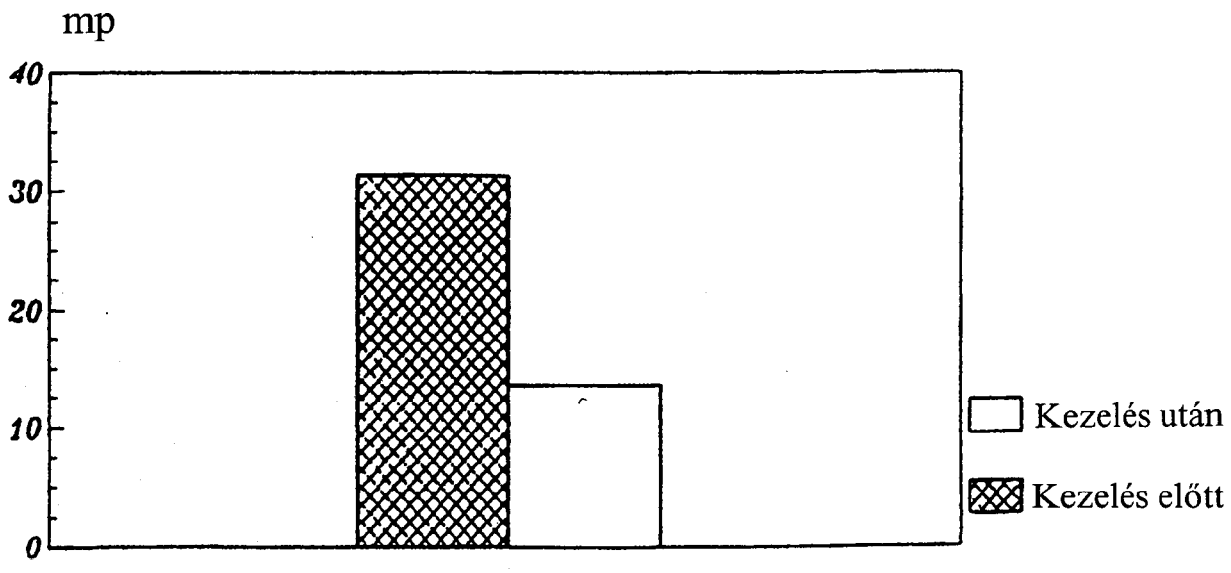
23b. ábra

PC2 257

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



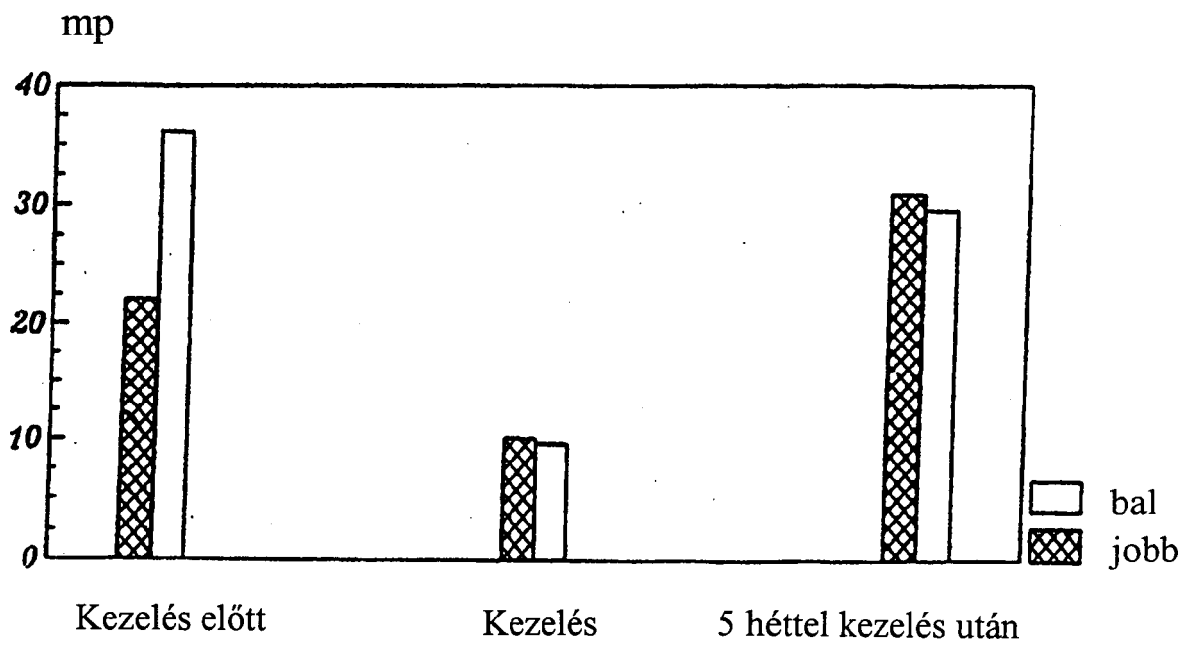
24. ábra



25. ábra

P02 257

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



26. ábra