



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: 1968/91

(22) A bejelentés napja: 1991. 06. 13.

(30) Elsőbbségi adatok:

90/07442 1990. 06. 14. FR

(40) A közzététel napja: 1992. 01. 28.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1999. 01. 28.

(11) Lajstromszám:

215 590 B

(51) Int. Cl.⁶

A 61 K 31/16

(72) Feltaláló:

Lafon, Louis, Párizs (FR)

(73) Szabadalmas:

Laboratoire L. Lafon, Maisons Alfort (FR)

(74) Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54) Eljárás modafiniltartalmú a nigro-neurostriatalis terület dopaminerg útjára, kolinerg-, noradrenerg- és 5-OH triptamin-neuranokra kifejtett hatás alapján a központi idegrendszer degeneratív megbetegedéseinek kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására

KIVONAT

A találmány tárgyát modafinil-tartalmú, a nigro-neurostriatalis terület dopaminerg útjára, kolinerg-, noradrenerg- és 5-OH triptamin-neuronokra kifejtett

hatás alapján a központi idegrendszer degeneratív megbetegedéseinek kezelésére szolgáló gyógyászati készítmények előállítása képezi.

A találmány tárgya eljárás modafiniltartalmú, a nigro-neurostriatalis terület dopaminerg útjára, kolinerg-, noradrenerg- és 5-OH triptamin-neuronokra kifejtett hatás alapján a központi idegrendszer degeneratív megbetegedéseinek kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

A modafinil vagy benzhidril-szulfonil-acetamid az I képlettel jellemezhető.

Ezt a vegyületet, előállítását és gyógyászati alkalmazását mint a központi idegrendszert stimuláló szerét a 2 385 693-A számú francia szabadalmi leírásban ismertetik.

A modafinilnek a központi idegrendszer fenti degeneratív megbetegedéseinek kezelésére való alkalmazhatósága az ismert hatás alapján nem volt várható. Az ismert, idegrendszert stimuláló hatás a találmány körében alkalmazott hatástól, így a dopaminerg rendszertől teljesen független; az ismert hatás nem gátolható D₁ és D₂ dopaminerg receptorok antanogistáival való kezeléssel.

Arra a felismerésre jutottunk, hogy a modafinil a nigro-neurostriatalis terület dopaminerg útjára, kolinerg-, noradrenerg- és 5-OH triptamin-neuronokra kifejtett hatás alapján a központi idegrendszer degeneratív megbetegedéseinek kezelésére alkalmas hatással bír, különösen Parkinson-kór és a központi idegrendszer más degeneratív betegségeinek kezelésére használható.

A találmány a modafinil új indikációjára vonatkozik, amely a központi idegrendszer neuronjainak dopaminerg útjára, kolinerg neuronokra, noradrenerg neuronokra és 5-hidroxi-triptamin neuronokra kifejtett hatás alapján a központi idegrendszer degeneratív megbetegedéseinek kezelését szolgáló hatásként összegezhető.

A fentieknek megfelelően a találmány tárgya eljárás modafinilt tartalmazó, a központi idegrendszer neuronjainak dopaminerg útjára, kolinerg neuronokra, noradrenerg neuronokra és 5-hidroxi-triptamin neuronokra kifejtett hatás alapján a központi idegrendszer degeneratív megbetegedéseinek kezelésére szolgáló gyógyászati készítmények előállítására.

A modafinil hatóanyagot tartalmazó, a központi idegrendszer neuronjainak dopaminerg útjára, kolinerg neuronokra, noradrenerg neuronokra és 5-hidroxi-triptamin neuronokra kifejtett hatás alapján a központi idegrendszer degeneratív megbetegedéseinek kezelését szolgáló neuroprotektív gyógyászati készítmény különösen megfelelően adagolható orálisan. Az alkalmazott dózis embernek általában 50 és 1000 mg közötti.

Az alábbiakban farmakológiai vizsgálati eredményeket ismertetünk, amelyek a modafinil fenti hatását mutatják.

A vizsgálatok némelyikében olyan egereket alkalmaztunk, amelyeknek 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridint (MPTP) adtunk be. Az MPTP kiváltja egérben a Parkinson-kór tüneteit azáltal, hogy elpusztítja nigrostriatalis idegszállait, amit a dopamin kiürülése követ. Az MPTP olyan Parkinson-kór modell létrejöttéhez vezet, amelyet megbízhatónak tartanak.

1. A ³H-mazindol kötése neostriatalis membránokból való, MPTP által kiváltott eltűnésére gyakorolt hatás felnőtt fekete egérben

Javitch és munkatársai eljárását alkalmazzuk [Mol. Pharmacol., 26, 35 (1984)].

C57 bl/6 törzsbe tartozó felnőtt him egereknek szubkután 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridint (MPTP) adunk be 40 mg/kg dózisban. 15 perc múlva intraperitoneálisan modafinilt injektálunk be 0,4%-os karboxi-metil-cellulóz-nátriumos szuszpenzió formájában. Az injektálást 14 napon át naponta egyszer megismételjük.

A fajlagos kötése meghatározására egy dopamint kötő radioligandumot, a ³H-mazindolt (15 Ci/mmol) alkalmazzuk 60 nmol/l mazindol koncentrációban. Eredményeinket az I. táblázatban mutatjuk be.

I. táblázat

Modafinil dózis mg/kg	³ H-mazindol kötése (neostriatum) bpm/mg prot*
0	28 810 ± 215
10	36 820 ± 216
30	40 130 ± 126
100	66 460 ± 206

* bpm/mg prot: bomlás/perc/mg protein

Az eredmények a modafinil dóziszfüggő védőhatását mutatják.

2. Modafinil hatása fekete egér striatális DA idegvégződéseinek MPTP által kiváltott degenerálódására

Agnati és munkatársai [Neuroscience, 26, 461 (1988)] eljárását alkalmazzuk.

Az MPTP-t 40 mg/kg dózisban interperitoneális úton injektáljuk be. 15 perc múlva intraperitoneálisan modafinilt injektálunk be 0,4%-os karboxi-metil-cellulóz-nátriumos szuszpenzió formájában, és az injektálást minden nap megismételjük. Az állatokat az MPTP beinjektálása után 14 nap múlva leöljük. A tirozin-hidroxiláz immunreakció készséget (IR) mérjük median neostriatum mintákban leképezési analízissel. Eredményeinket a II. táblázatban ismertetjük.

II. táblázat

Modafinil dózis mg/kg	Immunreakció értéke
0	151 ± 17,8
10	364 ± 63,9
30	426 ± 99,2
100	520 ± 121

Az eredmények azt mutatják, hogy a modafinil dóziszfüggő védőhatást fejt ki MPTP neurotoxicitása ellen.

Azonos vizsgálati modellel megmértük a substantia nigra neuronjaiban tárolt dopamin mennyiségét is. Eredményeinket a III. táblázatban ismertetjük.

III. táblázat

Kezelés	Dopamin mg/g szövet
MPTP	144±16
MPTP + modafinil 10 mg/kg	309±45
MPTP + modafinil 100 mg/kg	325±26

A modafinil dózisfüggő módon hat az MPTP által kiváltott dopaminszintcsökkenés ellen.

3. *Modafinil hatása him patkányban a nigrostriatalis DA neuronok részleges hemitranszekciót követő degenerálódása ellen*

A modafinillel történő kezelést a részleges hemitranszekciót követően (amelyet Agnati és munkatársai eljárásával az Acta Physiol. Scand., 119, 347 szakirodalmi helyen leírt módon végzünk), a modafinilt 30 mg/kg dózisban adagoljuk 15 egymás utáni napon. A fenti sebészeti beavatkozás a szubkortikális limbikus

területen (nucleus accumbens és tuberculum olfactorium) tárolt dopamin mennyiségének csökkenéséhez vezet, továbbá a dopaminerg idegterminálok részleges idegdegenerálódásával jár, a neostriatumban tárolt dopamin teljes kiürülését okozza, és módosítja a substantia nigra szerotonintartalmát. A modafinil farmakológiai hatását a sebészeti beavatkozással nem érintett területen és a beavatkozással érintett vagy nem érintett szubkortikális limbikus területen észleltük.

5 4. *Modafinil-tartalmú gyógyászati készítmény készítése*

Az alábbi összetevőket gyógyszergyártásnál szokásos módon elegyítjük, és készítménnyé formáljuk:

Modafinil	100 mg
Laktózpor	100 mg
Kukoricakeményítő	20,0 mg
Magnézium-monoszilikát	10,0 mg
Nátrium-croscarmellóz	6,0 mg
Polividon K 90	6,0 mg
Magnézium-sztearát	2,0 mg
Talkum	1,5 mg

IV. táblázat

Kéthetes modafiniles kezelés hatása monoaminok és metabolitjaik neostriatalis szintjeinek eltűnésére hemitransszekciót követően

Kezelés	n	DA ¹ ng/g	DOPAC ² ng/g	HVA ³ ng/g	5-HT ⁴ ng/g	5HIAA ⁵ ng/g	NA ⁶ ng/g
<i>Sérült oldal</i>							
Hemi+Sol	6	1900±770 (28±10)	619±231 (36±15)	201±73 (38±14)	298±76 (55±11)	430±65 (73±9)	132±9 (79±4)
Hemi+Mod 100 mg/kg	6	4814±858* (72±16)*	1189±212 (73±14)	403±72 (78±15)	571±45* (110±8)**	720±68* (104±4)*	187±11** (93±7)*
<i>Ép oldal</i>							
Hemi+Sol	6	6636±954	1705±175	536±68	542±58	585±50	200±24
Hemi+Mod 100 mg/kg	6	6913±524	1697±99	535±52	516±22	689±51	207±19

¹ dopamin

² 3,4-dihidroxi-fenilecetsav

³ homovanillinsav

⁴ 5-hidroxi-triptamin

⁵ 5-hidroxi-indolecetsav

⁶ NA-noradrenalin

Részleges hemitransszekciót (Hemi) követően két héten át naponta egyszer modafinilt (Mod) és oldószert (Sol) adunk be. Az értékeket átlag ±S.E.M. formájában adjuk meg. A kezelést a sérülés kiváltása után 15 perccel kezdjük meg, és az utolsó dózist a dekapitálás előtt 24 órával adjuk be. Az abszolút értékek alatt zárójelben megadjuk az ugyanazon patkány ép oldalára vonatkoztatott százalékos értéket. Statisztikai analízist végzünk a kétutas párosítatlan Student-t-teszt Bonferoni szerinti korrekciójával.

*: p<0,05, **: p<0,01 szinten statisztikailag szignifikáns a Hemi+Sol átlagos értékekhez hasonlítva.

V. táblázat

13 napos modafinil kezelés hatása kolin-acetiláz (ChAT) AMPA által indukált eltűnésére patkány mediális szeptális nukleusz immunreaktív (ir.) idegsejt-testjeiből

Kezelés	n	Dózis mg/kg	Mediális szeptális nukleusz ChAT ir. sejttest felület μ^2/mm^2
Sham + oldószer	7	–	8319±715*
AMPA (2,7 mmol/l) + oldószer	7	–	3679+1015*
AMPA (2,7 mmol/l) + oldószer	6	100	5463+1606

A 13 napos kezelést (100 mg/kg, ip., naponta egyszer) az AMPA (α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol-propionsav) injekciónak (2,7 mmol/l, $4 \times 1 \mu\text{l}$ foszfáttal pufferolt sóoldatban) az előagyba való beadása után kezd-

jük meg. Az utolsó injekciót a leölés előtt 24 órával adjuk be. A ChAT sejttest ir. felszín/ mm^2 eredményt átlag $\pm$ S.E.M. értékeként adjuk meg.

(n=6–7). Egyutas ANOVA értékelést végzünk Fisher-féle pLSD teszt alkalmazásával. *: $p < 0,05$. Mintavételi mező: $519 \times 561 \mu\text{m}$.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

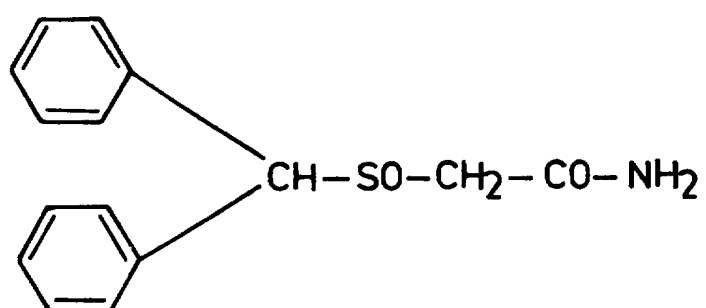
10

1. Eljárás hatóanyagként ismert módon előállított modafinilt tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a modafinilt gyógyászati készítményekben szokásosan alkalmazott hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverjük, és a nigro-neurostriatalis terület dopaminerg útjára, kolinerg-, noradrenerg- és 5-OH triptamin-neuronokra kifejtett hatás alapján a központi idegrendszer degeneratív megbetegedéseinek kezelésére szolgáló gyógyászati készítménnyé formáljuk.

15

20

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a modafinilt Parkinson-kór kezelésére alkalmas gyógyászati készítménnyé formáljuk.



(1)