

3228/96

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

135 17

77920

A

**OPIÁT ANTAGONISTÁT ÉS KALCIUMSÓKAT TARTALMAZÓ
GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ÉS ALKALMAZÁSUK**

KIVONAT

A találmány tárgyát opiát antagonisták és kalciumsók kombinációs alkalmazása az endorfinnal kapcsolatos (endorfinnal mediált) kóros állapotok kezelésére alkalmazható gyógyszerek előállítása céljából.

A találmány szerint opiát antagonistaként elsősorban naloxont és naltrexont alkalmaznak, azonban számos más opiát antagonistá is felhasználható.

Kalciumsóként például az aszkorbát, glükonát, glükohexonát, dobezilát, glükobionát, levulinát, laktát, laktobionát, pantotenát, ketoglutarát vagy boroglükonát vehető figyelembe.

A találmány szerint kialakított (kombinációs) készítményekkel sokféle típusú betegség kezelhető, amelyek az endorfinnal kapcsolatosak; ilyen kóros állapotok például a központi idegrendszer egyes betegségei (idegpályák vezetési zavarai, paraplégia); gyomor-bélrendszeri betegségek, például fekélyek; kardiovaszkuláris betegségek, (például infarktus); dermatológiai betegségek (pszoriázis, kopaszság, bőrgyulladás); baleseti sérülések és égési sebek; endokrinológiai és urogenitális megbetegedések; impotencia; hipofízis-törpeség; és primér amenorröa.

A találmány szerinti készítmények mind az ember-, mind az állatgyógyászatban sikerrel alkalmazhatók.

Alberti Amalia

3228/96

12517

A

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

OPIÁT ANTAGONISTÁT ÉS KALCIUMSÓKAT TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ÉS ALKALMAZÁSUK

A találmány tárgya opiát antagonisták és kalciumsók kombinációs felhasználása az endorfinnal kapcsolatos, kóros állapotok kezelésére alkalmazható gyógyszerek előállítására.

A találmány továbbá ember- és állatgyógyászatban alkalmazható, olyan gyógyászati készítményekre is vonatkozik, amelyek hatóanyagként opiát antagonisták kalciumsókkal és adott esetben proteázokkal, prosztaglandinokkal, valamint C és K vitaminokkal alkotott kombinációit tartalmazzák. Adott esetben a találmány szerinti készítmények több részből álló készlet alakjában is lehetnek, amelyek a fentebb említett hatóanyagok egyidejű vagy egymás utáni adagolására szolgáló,

Aktaszám: 84778-4023-SZŐ-fa

elkülönített (egyedi) adagolási formákból állnak.

A nigro-sztriatális rendszer neuronjai számos más idegi szerkezettel együttesen kis molekulatömegű vegyületeket - endorfinokat - szintetizálnak, amelyek hatásai gyakorlatilag azonosak a fenantrén-alkaloidák közé tartozó morfin hatásaival. Ezek az endogén opioidok (endorfinok) minden állat - így az ember - központi idegrendszerében alapvetően fontos biológiai szerepet töltenek be. Az endogén opiát peptidek - az enkefalinok és endorfinok, amelyek 5-31 aminosavból álló szekvenciát tartalmaznak - jelen vannak a hipotalamuszban, az agyvelőben és gerincvelőben, valamint a belső elválasztású mirigyekben (a mellékvesékben, hipofízisben, petefészekben, herében), továbbá a gyomor-bélcsatornában, a vázizom- és immunrendszerben. Az eddig ismert endorfinok szerepe többféle: legismertebbek morfinszerű fájdalomcsillapító sajátásaik, viselkedési hatásaik és idegmoduláló (idegszabályzó) szerepük.

Ezek a peptidek továbbá jelentős szerepet játszanak például a memória, stresszre adott válasz, fájdalomérzés átvitele (transzmissziója), étvágy szabályzása, a hőmérséklet, légzési frekvencia, nemi vágy és immunitás funkcióiban.

Az endorfinok, amelyek minden emlősállatban, a központi idegrendszeren belül és azon kívül megtalálhatók, legalább három különböző prekursorból származnak, ezek: a pre-pro-opiomelanokortin (POMC), pre-pro-enkefalin A és a pre-pro-enkefalin B, amelyek a vonatkozó peptidek három, jól definiált biológiai aktivitással rendelkező csoportját alkotják.

Közelebbről, a pre-pro-opiomelanokortin a különböző szövetekben differenciálódott, litikus folyamatok eredményeként alfa-, béta- és gamma-endorfinokhoz vezet; a pre-pro-enkefalin A met-enkefalint és leu-enkefalint eredményez; míg a pre-pro-enkefalin B az alfa-neo-endorfin, béta-neo-endorfin és dinorfin prekursora (előanyaga). Ezeknek a peptideknek a szerepét és megoszlását különböző szövetekben igen részletesen vizsgálták, különös tekintettel arra, hogy opiát receptorokkal kölcsönhatásba lépni képesek.

Valóban megfigyelték, hogy az endorfinok - mint védelmi hatóanyagok - képesek megindítani az elemzést és szedálást (csillapítást) a különböző típusú és etiológiájú stressznek kitett szervezetben.

Így például megfigyelték, hogy baleseti sérülések, idegi, endokrin, metabolikus vagy fertőző megbetegedések, fizikai fáradtság, szülés, álmatlanság, sebészi beavatkozás, táplálkozási vagy gyógyszeres intoxikáció után az endorfinok termelődése fokozódik.

Az endorfinok a szervezetben egyrészt a különböző szövetekben és szervekben lévő receptorokhoz kötött formában, másrészt szabad formában, a plazmában és likvorban találhatók. A szabad endorfinoknak kötött endorfinokhoz viszonyított aránya a fokozott termeléssel, csökkent katabolizmussal, vagy a kötött endorfinoknak a receptorokról való kompetitív kiszorításával, például opiát antagonisták - így a naloxon, naltrexon, ezek származékai és analógjai - általi kiszorításával növelhető.

A szabad endorfinok - ha katabolikus mechanizmusok ezeket gyorsan el nem távolítják - ismét a megfelelő receptorokhoz kötődnek, és egy sereg biokémiai hatást váltanak ki, amelyek a sejt metabolizmusát károsítják, az idegek működését zavarják, és az érintett szervek patogén működését váltják ki.

Meglepő módon azt találtuk, hogy opiát antagonisták kalciumionokkal kombinált adagolása hatásosan antagonizálja az említett kórokozó hatást, s ennek eredményeként mind az emberi, mind az állatgyógyászati klinikai gyakorlatban alkalmazható olyan kóros állapotokban, amelyekre a szabad és kötött endorfinok magas szintje jellemző (ez utóbbit a továbbiakban „endorfinnal kapcsolatos (közvetített) kóros állapotoknak” nevezzük).

Találmányunk érvényétől függetlenül javasoljuk azt a feltételezést, hogy a szöveti és keringő endorfinok - akár fiziológiai, akár patológiai jellegű okokból megnövekedett szintjük következtében - a Ca^{++} metabolizmussal és valamennyi, ezzel kapcsolatos vagy ettől függő működéssel kölcsönhatásba lépnek. Valóban feltételezzük, hogy az endorfinoknak a fiziológiai határokat meghaladó növekedése esetén a Ca^{++} áramlása a sejteken belül és a sejteken kívül némileg károsodik, s ennek következménye sejten belüli és szöveten belüli kalciumhiány, valamint a kalcémia (vér-kalciumszint) növekedése. Valószínű, hogy ezzel egyidőben a sejten belüli, megnövekedett kalciumigénynek a szignálja kiváltja a külső kalcium ismétlődő áramlását a károsodott szövetek irányában, ahol a kötött endorfinok felhalmozódnak.

Más szavakkal: ha különböző fiziológiai vagy kóros körülmények a keringő endorfinok endogén növekedését váltják ki, akkor a keringő endorfinok egy vagy több rendszerben vagy szervben lévő opiát receptorokhoz kötődnek. Míg az idegi receptorokhoz kötött endorfinok normális szintjének (koncentrációjának) a jelenléte bármely szervben fiziológiai jellegű, ezzel ellentétben a kötött endorfinok gyarapodása ezen neuromodulátorok (idegszabályzók) nagy mennyiségének a halmozódását fokozza, amelyek a receptorokhoz nagy mennyiségben kötődven egyfajta „endorfin-felhőt” képeznek, ami a membránpotenciál és a permeabilitás változásaival jár az idegi és izomi rendszerekben, vagy bármely, endorfin receptorokkal rendelkező sejtben. A sejt permeabilitásának megváltozása főként a kalciumcsatornák tevékenységét és működőképességét, és ennek következtében valamennyi ezzel kapcsolatos és ettől függő sejttevékenységet és sejtfunkciót befolyásolja.

Ha a magas endorfinszintek megmaradnak, akkor az idegvégződés felől kedvezőtlen metabolikus folyamatok indulnak meg. Az akut folyamatok során a kalcium belépésének a blokkja, valamint a sejten belüli kalcium mobilizálása a metabolizmus alkalmazkodását biztosítja, amely azonban halálos lehet, ha megszűnik az „endorfin-felhő”, ennek következtében élesen megváltozik a membránpotenciál, és a véráramlásba az előzőleg blokkolt sejtekből kalcium áramlik be a kalcium véráramlásban fennálló, megfelelő mennyiségének hiányában.

Feltételezhető, hogy az „endorfin-felhő” legelőbb a sejt és szövet működő- és reakciókészségét csökkenti, majd - a sejtfalon jelenlévő Ca^{++} csatornák blokkolásával abnormális tevékenységet vált ki.

A kalcium külső és belső blokkolása kiváltja az érintett sejtben a Ca^{++} mobilizálását a plazmán belüli reticulumban (hálós szerkezetben) lévő belső raktárakból és a mitokondriumban lévő raktárakból úgy, hogy a metabolikus tevékenység legalább részben megmaradhat. Az egyidejűleg jelentkező, sejten kívüli kalciumnövekedés (a kalcémia növekedése) neuromuszkuláris toxicitást okoz.

A kalcium találmány szerinti adagolása hipokalcémia (csökkent vér-kalciumszint) esetén megelőzi (meggátolja) a kalcium kiáramlását a véráramlás irányában a Ca^{++} hiány által már károsodott sejtekből, amely utóbbinak a következménye a sejt károsodásának és ennél fogva kóros állapotának a romlása.

Függetlenül a fentebb ismertetett - előzőleg azonban sohasem közölt, vagy feltételezett - mechanizmusok igazolásától, találmányunk bármely esetben lehetővé teszi megfelelő terápiás eredmények elérését endorfin-mediált (endorfinnal közvetített; endorfinnal kapcsolatos) kóros állapotokban.

Az endorfin receptorok a központi idegrendszeren kívül az egész szervezetben elterjedtek; ennél fogva a találmány szerint kezelhető vagy megszüntethető kóros állapotok magukban foglalják: a központi idegrendszer (CNS) betegségeit, így a paraplégiát, az idegpályák vezetési zavarait, Alzheimer-betegséget, az agyi iszkémiát (vérellátási zavart), szkleró-

zis multiplexet; a találmány szerint kezelhetők vagy megszüntethetők továbbá: a gyomor-bélrendszeri betegségek, például fekélyek, az ingerlékeny bél tünetcsoportja; kardiovaszkuláris betegségek, amilyen például az infarktus, szeptikus sokk, bőrgyógyászati betegségek, így a leukoderma (a bőr szintelen foltosodása), pszoriázis, kopaszság, bőrgyulladás; bal-eseti sérülések és égési sebek; endokrinológiai és vizezőszervi-genitális megbetegedések, például a LUF tünetcsoport; a petefészek mikropolicisztózisa; impotencia; hiperprolaktinémia (a vér prolaktinszintjének a megnövekedése); a hipofízis-előidézte törpeség; a szövetközi hólyaggyulladás; és a primér amenorröa (a menstruáció kimaradása).

A találmány továbbá előnyösen alkalmazható gyulladásos állapotok, fertőző betegségek, a vázizomrendszer megbetegedései - így csonttritkulás, ízületi gyulladások, csontgyulladás, csonthártyagyulladás - valamint miopátiák és autoimmun megbetegedések kezelésére.

Figyelemreméltó, hogy a találmány általában előnyös hatásokat biztosít olyan körülmények között, ahol a természetes szöveti - vagy sejtes - gyógyulási folyamatokat meg kell óvni vagy ismét helyre kell állítani.

A állatorvostudomány terén - a fentebb felsorolt, humán kóros állapotoknak megfelelő betegségeken kívül - a találmány kedvezően alkalmazható specifikus kóros állapotok kezelésére, amilyenek például: az elléskor fellépő láz (szarvasmarhákon), vírusos megbetegedések kutyákon és macskákon (parvovirus fertőzések, szopornyica); méhnyálkahártyagyulladás-emplőgyulladás-tejhiány (MMA tünetcsoport);

Mulberry-féle szívbetegedés; a bendő felfúvódása, Hoflund-tünetcsoport; csontizületi sérülések, így törések, sokizületi gyulladás, csontlágylás, angolkór, a csípő rendellenes fejlődése.

A találmány továbbá felhasználható a reprodukciós tevékenység megindítására és szabályzására emlőszállatokon, halakon és madarakon; a sárgatest lizisének előidézésére; lovak és kutyák sportteljesítményének a javítására; valamint fogamzásgátlásra is.

Az opiát antagonisták megválasztása több tényezőtől függ, ilyenek például: az antagonisták kinetikája, hatásossága, alkalmazási biztonsága, hatástani veszélyek. Akut megbetegedések esetében például a hatás gyors beállása és rövid felezési idejű hatóanyagok (amilyen a naloxon) használata előnyös; míg krónikus kóros állapotok esetében a tartós hatású anyagok, így például a naltrexon előnyösen alkalmazható.

A találmány szerint alkalmazható további opiát antagonisták például: a dipremorfin, nalbufin, bétaklórnaltrexonin, naltrexonazin, naloxazon, nalmefen, béta-funaltrexamin, ICI 174.864, 7-benzilidén-naltrexon (BNTX), naltrindol, norbinaltorfimin, norbinaltorfammin, naltriben (NTB), profadol, quadazocin, naloxonazin, D-Pen-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Thr-Pen-NH₂ (CTOP), MR-2266, naltrindol-5'-izotiocianát (5'-NTII), N-metil-D-aszparaginát (NMDA), dextrorfán, metil-naltrexon (MNTX), D-Ala²,Leu⁵,Cys⁶-enkefalin (DALCE), metil-naloxónium, bremazocin és LY 274614.

Bármilyen módon lehetséges bármely, opiát antagonistá hatással rendelkező vegyület használata.

Az adagolás és az adagolás útja szintén több tényezőtől függ (ilyenek: az állatfaj, testtömeg, valamint a kóros állapot fajtája és súlyossága), amelyeket az állatorvos vagy az orvos értékel ki. Az adag általában az ezen gyógyszerhatóanyagok klasszikus javallataira széles körben ismert, javasolt dózisoknak körülbelül tizedrészétől körülbelül azok tízszereséig terjed. Így például az embergyógyászatban a naloxont kezdetben 0,1-2 mg napi dózisokban adagoljuk; a naltrexon dózisa naponta 5-50 mg; míg fentartó terápia céljából a naltrexont 10-20 mg dózisban adagoljuk.

Az állatgyógyászatban lónak és szarvasmarhának a naloxont 5-50 mg dózisban intravénásan (i.v.) vagy intramuszkulárisan (i.m.) adagolhatjuk naponta egy vagy több alkalommal, a kóros állapotnak megfelelően. Kutya- és macskák - méretüktől függően - 0,5-1 mg/kg dózisokat általánosan adagolhatunk.

Kutyáknak krónikus megbetegedéseik esetén naltrexon 5-10-20-50 mg orális adagolása előnyös, figyelembe véve, hogy ennek a hatóanyagnak a felezési ideje sokkal hosszabb, mint a naloxoné: 2-3 nap az aktív metabolitokkal együtt. A hatás-
tani válasz az alkalmazott adagolástól függ. Valójában minimális adagok a receptort csak részben aktiválják, míg nagyobb adagok a receptorokon teljes és hatásos választ váltanak ki. Ennélfogva lehetséges a terápiás kezelés szabályzása olyan módon, hogy az opiát antagonistának a receptorhelyek különböző típusaira való kötődését szabályozzuk.

Az adagolásra vonatkozóan pontosabb útmutatást kaphatunk az érintett szövetekhez és szervekhez kötött endorfinok kvantitatív meghatározásával egy dinamikus, diagnosztikai módszer segítségével: ez a módszer abban áll, hogy előbb radioimmun-meghatározást hajtunk végre, és ezt követően egy vagy több mérést végzünk specifikus endorfin antagonistá, például naloxon adagolása után. A szabad endorfinoknak az antagonistá adagolása előtt és után kapott értékei közötti különbség megadja a kötött endorfin mennyiségét, és adott esetben - több mérés elvégzésével az antagonistá adagolása után - az endorfinok kötődésének a kinetikáját.

A fentebb említett diagnosztikus módszerrel kapható paraméterek útmutatással szolgálnak a találmány szerinti terápia kezeléshez. A kalcémiának találmány szerinti kezelés hatására fellépő változásai szintén hasznos útmutatást adnak az alkalmazható terápiahoz.

Kalciumion forrásaként valamennyi, a gyógyászati alkalmazással összeegyeztethető kalciumsó használható, ilyenek például: az aszkorbát, glükonát, glükoheptonát, dobezilát, glükobionát, levulinát, laktát, laktobionát, pantotenát, ketoglutarát és boroglükonát. E vegyületek adagolását szintén a már bevált terápia gyakorlat alapján dönthetjük el. [Lásd például: Goodman and Gilman: „The pharmacological basis of therapeutics” („A terápia farmakológiai alapjai”), VII. kiadás, Macmillan Pub. Co., 1521. old.]

A kalciumsó mind orális, mind parenterális úton adagolható, a specifikus terápia javallatnak megfelelően.

A találmány egy előnyös kiviteli módja szerint az opiát antagonistá és kalcium kombinációját proteázokkal együtt adhatjuk, amelyek - a szabad endorfinok lebontásával - a kombináció hatásosságát növelik. E célra alkalmas proteázok például - amelyek 40-160 U.P.F.U. dózistartományban adagolhatók - a bromelin, papain, kimotripszin, tripszin, pepszin, szubtilizin, proteináz A és K, kallikrein, elasztáz, kimopapain, klosztripain, kollagenáz, metallo-endorpeptidáz és a ficinek.

A kombináció egyéb hatóanyagokat - nevezetesen prosztataglandinokat, forbold, ATP-t, C vitamint vagy levamizolt - is tartalmazhat, mindig az ezen anyagok vonatkozásában már ismert adagokban.

A találmány szerinti készítmények előállítását - kombinált vagy „készlet” alakban - a szokásos segédanyagok (adalékok) alkalmazásával végezzük; e módszerek megtalálhatók a következő kézikönyvben: „Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook” („Remington Gyógyszerésztudományi Kézikönyve”), XVII. kiadás, Mack Pub. Co., NY, USA.

A találmányt az alábbi, nem korlátozó jellegű példákban részletesen ismertetjük.

1. példa

Tejlázban szenvedő tehenek kezelése

A teheneken fellépő, hipokalcémiás (alacsony vér-kalciumszinttel járó) tejfáz igen hasznos kísérleti modell, mivel a szarvasmarháknak a kalcium-metabolizmusa különösen komplikált.

A tejelválasztás magában foglalja, hogy a tejmirigyekben

- a keringő folyadékoktól kiindulva - a termelt tej kilogrammjára vonatkoztatva állandóan körülbelül 1 gramm kalcium legyen jelen; míg a vérkeringésben a kalcium összes mennyisége 1,5 gramm. Ennek következtében nyilvánvaló, hogy a tejtermelés kezdetén a kalcium „turnover”-jének (biológiai átalakulásának) tehenekben különösen hatékonynak kell lennie; és egyes esetekben olyan blokkoló és kölcsönhatási mechanizmusok lépnek fel, amelyek súlyosabbak, mint más állatfajokon. Ez megy végbe például ellés során, amidőn - mint minden emlősállaton - a béta-endorfin fiziológiai növekedése maximális, és a Ca^{++} metabolizmus súlyos károsodása következik be.

30 tejlázban szenvedő tehenet 5 mg naloxonnal, 50 g kalcium-boroglükonáttal (intravénásan), 100 uFu tripszinnel és 27,7 uFu kimotripszinnel (intramuszkulárisan) kezeltünk.

Valamennyi állat könnyen gyógyult, és egyetlen állat sem pusztult el.

2. példa

Tejlázzal együttjáró meteorizmus által sújtott tehenek kezelése

Teheneken a tejláz néha együttjár a bendő mozgásának egyidejű blokkolásával, és a böfögési reflex kimaradásával, aminek következménye meteorizmus (puffadás).

Egy fentebb említett, igen kifejezett meteorizmusban szenvedő tehénnek 50 g kalcium-glükonát és 500 ml steril víz oldatában oldott 5 mg naloxont adagoltunk. Pozitív hatást figyeltünk meg mind a tejlázzal, mind a meteorizmussal szem-

ben a kalcium-naloxon oldat 250 ml-ének lassú, intravénás infúziója után a böfögési reflex visszatérésével, miközben a fölösleges gáztermék a bendőből távozik.

Az 500 ml térfogatú infúzió végére a tehén felállt, tünetei visszafejlődtek. Végül proteázok (Endozym^R) adagolásával kiváltottuk a szabad endorfinok koncentrációinak a csökkenését.

3. példa

Parvovirus-okozta hemorrágiás gyomor-bélgyulladás kezelése kutyákon

Kutyákon a parvovirus-okozta gyomor-bélgyulladás virulens, ragályos betegség, amely - ha nem kezelik - általában az állat pusztulását idézi elő. Ennek a betegségnek a prognózisa gyakran még akkor is kedvezőtlen, ha megfelelő terápiát végzünk. A betegség gyakran fellép 1 évesnél fiatalabb kutyakölykökön. 3-4 napos lappangási időszak után az állatokon étvágytalanság, az érzékelés csökkenése, hányás, véres hasmenés, súlyos dehidratálódás és sokk figyelhető meg. A betegség 2-5 napon belül az esetek 70 %-ában az állatok pusztulását okozza.

Az ötödik napot túlélő állatokon gyógyulás csak komplex terápiás eljárás után figyelhető meg; ez például elektrolitok infúziójából, nagy mennyiségű C és K vitaminból, antibiotikumokból és kortizonból áll.

Negyven parvovirus-okozta gyomor-bélgyulladásban szenvedő kutyát naponta intravénásan 0,5-1 mg naxolont, 0,5 g kalcium-glükonátot, 500-1000 mg C vitamint és 1 g K vitamint tartalmazó steril, vizes oldattal kezeltünk.

Ez a terápia kiváltotta a tünetek visszafejlődését már a második napon, és teljes gyógyuláshoz vezetett 3-5 napon belül.

4. példa

Coli bacillusok által előidézett parenchimás emlőgyulladás kezelése teheneken

A parenchimás emlőgyulladás az emlő egy részének súlyos gyulladása, amelyet coli baktériumok idéznek elő.

Ilyen betegségtől sújtott 10 tehenet 0,5 mg/100 testtömeg-kg naloxon-hidrokloriddal, 50 g kalcium-glükonáttal és proteázzal (Endozym^R) kezeltünk. A kóros állapot kezelése szempontjából specifikus antibiotikumot vagy szulfamidot egyidejűleg adagoltuk. A kezelt állatok normális szervi funkciói már az első adagolás után ismét működtek, és a tünetek teljesen visszafejlődtek. A terápiát 2-3 napon át folytattuk.

5. példa

Szopornyica kezelése kutyákon

Nyolc, szopornyicában szenvedő állatot naponta egyszer egy héten át 0,5-1 mg naloxon hidrokloriddal, naponta egy héten át 0,5-1 g C vitaminnal, naponta egy héten át 0,5 g kalcium-glükonáttal (intravénásan), Endozym^R-vel és 500-1000 mg B₁ vitaminnal parenterálisan 1 héten át, valamint antibiotikumokkal (cefalosporinokkal és aminoglükozidokkal) intramuszkulárisan 1 héten át kezeltünk. Előzőleg a kórformák minden esetben jelentősen súlyosbodtak és idegrendszeri tünetek jelentkeztek.

A beteg állatok 2-3 nap után gyógyulni kezdtek; teljes gyógyulás következett be - az idegrendszeri tüneteket is beleértve - 5-15 nap eltelte után.

6. példa

Naloxon adagolásának a hatása a gyógyulási folyamatra

Egy klinikailag egészséges 52 éves egyénen - akinek 6 hónappal előbb a vakbelét eltávolították, és a gyógyulás fázisában liponekrózis lépett fel - naloxon orális adagolása az adagolástól számítva 2-3 órán belül lokalizált viszketegséget okozott a laparotomia helyén. A következő napokban a gyógyulási folyamat egy kis fisztula kialakulását idézte elő, amelyből fel nem szívódott varratmaradékok ürültek. Feltételezhető, hogy a gyógyulási folyamat blokkolásáért (megállításaért) az endorfinok voltak felelősek.

7. példa

LUF tünetcsoport kezelése

Az ovuláció elmaradásának (anovulációnak) egy különleges formáját az embergyógyászatban „luteinized unrupted follicle” (luteinizált, fel nem hasadt tüsző) vagy LUF néven ismerik. Ezt az állapotot jellemzi a szabályszerű menstruációs folyás és normális luteinizáció ovuláció nélkül. A LUF tünetcsoportot felelősnek tartják a megmagyarázatlan sterilitásért.

LUF tünetcsoportban szenvedő nőbeteget - akit előzőleg több mint egy éven át gonadotropinnal kezeltek ovuláció nélkül, és vérplazmájában a béta-endorfin koncentrációját 50

pg/ml-nek találtuk - szokás szerint normálisnak elfogadott állapotban vettük fel. A beteget orálisan kezeltük 25 mg naloxonnal, 1 g kalciummal, 2 g C vitaminnal. Négy napos terápia után kettős ovulációt figyeltünk meg; a beteg megfogant, és normális gyermeket szült a megfelelő időpontban.

8. példa

A vázizomrendszer kóros állapotainak kezelése kutyán

Egy csípőtorzulásos kutyát és végtagi csonttörést szenvedett kutyát kezeltünk. A találmány szerinti farmakológiai (gyógyszeres) kezelés után (0,2-0,5 mg naloxon vagy 5-10 mg naltrexon, 48 óránként 2-4 hétig; 250-500 mg kalcium naponta 1 hónapon át; adott esetben proteázok és C vitamin) az állatok könnyen (2-3 napon belül) javultak, fájdalmaik csökkentek és funkcióik is javultak.

A törést szenvedett állatokon a csontheg gyorsan kialakult, és a szilárdulás időtartama a szokásos időnek körülbelül felét tette ki.

9. példa

A sárgatest apoptózisának kiváltása ciklusban lévő szarvasmarhákon

Öt diösztrus-fázisban lévő szarvasmarhát két egymást követő napon intravénásan 100 kg testtömegre vonatkoztatva 5 mg naloxonnal és 2 g kalcium-boroglükonáttal kezeltünk.

Echográfiás úton megfigyeltük a sárgatest súlyosbodó károsodását. A kezelés végétől számítva 4-5 nap után az összes kezelt szarvasmarhának ösztrusa következett be. A keringés-

ben lévő progeszteron koncentrációja fokozatosan zérushoz közeledett. Eredményeink azt mutatják, hogy az endorfinok közvetítik (mediálják) a kalcium beáramlását a sárgatest sejtjeibe, és így befolyásolják a sárgatest apoptózis folyamatát.

10. példa

Angolkóros kölyökkutyák kezelése

Tizenkét angolkóros kölyökkutyát intramuszkulárisan egy hónapon át minden második napon 0,1 mg/kg naloxonnal és 50 mg/kg kalcium-glükonáttal, valamint 1 hónapon át 250 mg C vitaminnal kezeltünk. A kezelés kezdetétől számított 2 hónap elmúltával végül az összes állatok meggyógyultak. A fájdalom már a kezelés harmadik napján megszűnt.

Eredményeink különösen meglepők, mivel a naloxon önmagában adagolva angolkóros kölyökkutyáknak néhány percen belül heveny hipokalcémiát és tetanuszos krízist vált ki, míg a kalciumsók adagolása önmagában hányást és kifejezett tachikardiát idéz elő.

Ezzel szemben a találmány szerinti kezelés mellékhatásoktól mentes, és a kezelt beteg állatok teljes gyógyulását eredményezi.

11. példa

A kólika tünetcsoportjának terápiája lovakon

Kólikában szenvedő 11 lovat intravénásan 100 kg testtömegre számítva 0,6 g kalcium-glükonáttal és 1,2 mg naloxonnal kezeltünk. Az állatok már 15-30 perccel a kezelés

után könnyen javultak, visszatért általános jó állapotuk, fájdalmuk megszűnt, vizelet- és székletürítésük helyreállt.

12. példa

Hipertrófiás csontdisztrófia kezelése kutyán

Egy 2 hónapos, hipertrófiás csontdisztrófiában szenvedő kutyát intramuszkulárisan 30 napon át naponta 1 g kalcium-boroglükonáttal és 1 mg naloxonnal kezeltünk. A kutyán megfigyelhettük a jelentős klinikai és funkcionális gyógyulást, és ezt radiológiai vizsgálattal is megerősítettük, amely a csonthártya normalizálódását és a Winberger-jel eltűnését mutatta.

Szabadalmi igénypontok

1. Opiát antagonisták és kalciumsók kombinált alkalmazása endorfinnal közvetített (mediált) kóros állapotok kezelésére alkalmazható gyógyszerek előállítására.

2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az opiát antagonisták: naloxon és naltrexon; és az egyéb opiát antagonisták: a dipremorfin, nalbufin, bétaklór-naltrexonin, naltrexonazin, naloxazon, nalmefen, béta-funaltrexamin, ICI 174.864, 7-benzilidén-naltrexon (BNTX), naltrindol, norbinaltorfimin, norbinaltorfammin, naltriben (NTB), profadol, quadazocin, naloxonazin, D-Pen-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Thr-Pen-NH₂ (CTOP), MR-2266, naltrindol-5'-izotiocianát (5'-NTII), N-metil-D-aszparaginát (NMDA), dextrorfán, metil-naltrexon (MNTX), D-Ala²,Leu⁵,Cys⁶-enkefalin (DALCE), metil-naloxónium, bremazocin és LY 274614.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti alkalmazás proteázokkal alkotott kombinációban.

4. Ember- és állatgyógyászati készítmények, amelyek hatóanyagokként opiát antagonistákat tartalmaznak kalciumsókkal és adott esetben egyéb hatóanyagokként proteázokkal, prosztaglandinokkal, forbolla és C vitaminnal, valamint K vitaminnal kombinálva.

5. A 4. igénypont szerinti készítmények, ahol a proteázok: bromelin, papain, kimotripszin, tripszin, pepszin, szubtilizin, proteináz A és K, kallikrein, elasztáz, kimopapain, klosztripain, kollagenáz, metallo-endoropeptidáz vagy ficinek.

6. A 4. vagy 6. igénypont szerinti készítmények részekből

(egységekből) álló készlet alakjában, amely a hatóanyagok egyidejű vagy egymást követő adagolására alkalmas, különálló (egyedi) dózisformákat tartalmazza.

7. A 4.-6. igénypontok bármelyike szerinti készítmények, ahol a kalciumsó aszkorbát, glükonát, glükoheptonát, dobezilát, glükobionát, levulinát, laktát, laktobionát, pantotenát, ketoglutarát vagy boroglükonát.

8. A 4.-7. igénypontok bármelyike szerinti készítmények, ahol az opiát antagonistá naloxon.

9. A 4.-7. igénypontok bármelyike szerinti készítmények, ahol az opiát antagonistá naltrexon.

10. A 4.-7. igénypontok bármelyike szerinti készítmények, ahol az opiát antagonistá: naloxon és naltrexon; és az egyéb opiát antagonisták: a dipremorfin, nalbufin, bétaklór-naltrexonin, naltrexonazin, naloxazon, nalmefen, béta-funaltrexamin, ICI 174.864, 7-benzilidén-naltrexon (BNTX), naltrindol, norbinal-torfinin, norbinaltorfammin, naltriben (NTB), profadol, quadazocin, naloxonazin, D-Pen-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Thr-Pen-NH₂ (CTOP), MR-2266, naltrindol-5'-izotiocianát (5'-NTII), N-metil-D-aszparaginát (NMDA), dextrorfán, metil-naltrexon (MNTX), D-Ala²,Leu⁵,Cys⁶-enkefalin (DALCE), metil-naloxónium, bremazocin és LY 274614.

A meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.


Horváth Agnes

szabadalmi ügyvivő