

(19)



(10) **LT 4007 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **4007**

(51) Int. Cl.⁵: **A61K 31/135**
A61K 9/00

(21) Paraiškos numeris: **IP1849**

(22) Paraiškos padavimo data: **1994 01 31**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 08 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 07 25**

(60) SU duomenys: **PCT/HU 87/00058, 1987 12 18**
SU 4356580, 1987 12 18

(31, 32, 33) Prioritetas: **53 38/86, 1986 12 19, HU**

(72) Išradėjas:

Gyorgy Bodo, HU
Jozsef Knoll, HU
Eva Somfai, HU
Sandor Virag, HU
Ferenc Zak, HU

(73) Patent savininkas:

CHINOIN GYOGYSZER-ES VEGYESZETI TERMEKEK GYARA RT,
To utca 1-5, H-1045 Budapest IV, HU

(74) Patentinis patikėtinis:

Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Prieš vėmimą ir raminanti priemonė jūros ligos profilaktikai

(57) Referatas:

Išradimas priklauso medicinos sričiai ir yra skirtas žinomų preparatų - N-metil-N-propargil-(2-fenil-1-metil)etilamino hidrochlorido ir N-metil-N-propargil-[2-(4-fluorfenil)-1-metil]etilamino hidrochlorido - naujam panaudojimui, gaminant priemonę prieš vėmimą ir raminančią priemonę jūros ligos profilaktikai. Šie vaistai pasižymi raminančiu veikimu ir neduoda nepageidautinų šalutinių simptomų, būdingų dabar naudojamiems nuo jūros ligos vaistams.

Išradimas priklauso medicinos sričiai ir yra skirtas žinomo preparato naujam panaudojimui, gaminant priemonę prieš vėmimą ir raminančią priemonę jūros ligos profilaktikai.

Išradimo tikslas yra šalutinių veiksnių pašalinimas.

Šis išradimas yra skirtas žinomų junginių - N-metil-N-propargil-(2-fenil-1-metil)etil-amino hidrochlorido arba N-metil-N-propargil-[(2-(4-fluorfenil)-1-metil)etilamino - panaudojimui vaisto nuo vėmimo ir raminančio vaisto jūros ligos atveju gamyboje.

Žinoma, kad ilgai veikiant žmogų arba kai kuriuos kitus žinduolius (kates, šunis) ilgalaikę judėjimo apkrova arba transportavimu, kuriuos lydi neįprasti arba specialūs judesiai (tokie, kaip kratymas, supimas, neįprastos atmosferinės sąlygos, dideli pagreičiai, kelių nelygumai ir t.t.), atsiranda charakteringi nepageidautini ir nemalonūs fiziologiniai simptomai.

Minėti simptomai paprastai vadinami "jūros liga" arba "oro liga", kinetoze, užsupimu automobilyje arba traukinyje ir t.t. Aišku, kad tai ne tikra liga, o fiziologinių simptomų kompleksas, kurie pasireiškia žmogui atitinkamose sąlygose.

Šių simptomų atsiradimas priklauso nuo individo ir jo (arba jos) prigimties, treniruotumo, įpročių ir biologinės būsenos. Pirmiausia šie simptomai atsiranda, keliaujant oro arba jūros transportu, tačiau kai kuriems asmenims jie atsiranda ir važiuojant automobiliu, autobusu, traukiniu, kylant liftu, supantis arba kylant lyno keliu ir pan.

Netikslinga smulkiai aptarinėti šias nemalonus būsenas. Asmenys, besinaudojantys šiuolaikiniu transportu, labai dažnai susiduria su tokia būsena, kuri ne tik labai nemaloni, bet ir pavojinga tais atvejais, kai žmogui kelionės arba transportavimo metu (arba tuo po jų) tenka dirbti. Taigi, autotransporto vairuotojai, lėktuvų pilotai, kosmonautai, astronautai, karinių oro pajėgų pilotai, sportininkai, komersantai, biznieriai ir kiti, kuriems reikalingas didelis ir koncentruotas intelektualinis arba fizinis aktyvumas, labai stokoja minėtos "kinetozės" profilaktikos. Šiuo metu šis poreikis toli gražu nėra patenkinamas. Analogiškai aptartam, nepageidaujamų simptomų profilaktika

reikalinga ir pervežant žinduolius (pvz., higieniškas gyvūnų pervežimas, būklė po pervežimo ir t.t.).

Kompozicijos, turinčios skopolamino (L-6,7-epoksitropintropato), buvo pirmasis preparatas, panaudotas jūros ligos profilaktikai. Tačiau šis alkaloidas yra stiprus parasimpatolitikas, kuris sukelia pastebimus sutrikimus, sąmonės aptemimą, raumenų silpnumą, sausumą burnoje, ir todėl jo panaudojimas nėra nepavojingas. Pastaruoju metu bandoma pašalinti kai kuriuos pašalinius poveikius, kuriuos sukelia skopolaminas, suleidžiant jį po oda (Aviat, Space Environ. Med., 54(11), p.984-1000).

Kita naudojama kompozicija - dimenhidrinatas - aktyviuoju ingredientu turi N,N-dimetil-2-(difenilmetoksi)etilamino 8-chlorteofilino druską (dedalonas^R, J. Amer. Med. Assn., 160, p.755-760). Šios kompozicijos panaudojimas mažiau pavojingas, tačiau minėta kompozicija sukelia labai nemalonų mieguistumo sedatyvinį poveikį. Dedalonas nepageidautinai atsiliepia darbingumui ir darbo našumui kelionės metu ir po jos, kai kuriais atvejais iš viso daro negalima bet kokią veiklą.

Taip pat žinoma, kad kavintonas^R (aktyviu ingredientu turintis vinpocetiną) mažina polinkį kinetozei (Bodo, Hartman, Therapia Hungarica, 27, 2 (1979)). Kavintono^R trūkumas yra tas, kad jo poveikis pasireiškia tik praėjus 5-7 dienoms po įvedimo.

Pagrindiniai kinetozės neurofiziologiniai faktoriai yra šie:

Vestibiuliarinį receptorių, akies tinklainę ir somatosensorinius receptorius nepaprastai dirgina judėjimas arba nesvarumas. Galvos smegenų žievės reakcija yra svaigulys, šleikštulys, galvos skausmas ir mieguistumas. Limbinės sistemos reakcija pasireiškia depresija. Hipotalamus per hipofizę sukelia padidintą vazopresino, adrenokortikotrofinio hormono, augimo hormono ir PPI išsiskyrimą. Vestibiuliarinės smegenėlės per vegetatyvinę nervų sistemą išaukia šaltą prakaitą, blyškumą, sumažintą skrandžio stimuliavimo funkciją, širdies kraujagyslių ir kvėpavimo sutrikimus. Vestibiuliarinės smegenėlės taip pat dėl *Parvicellularis Reticularis* susidarymo iššaukia vėmimą (Brain Res., 270, p.154-158) (žiūr. 1 schemą).

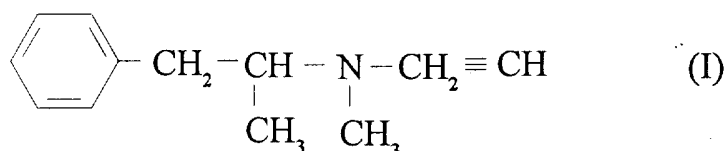
Tiksliai nežinomas vaisto, veikiančio prieš kinetozę, atakos objektas. Efektyviomis priemonėmis yra atakuojantis centrinę sistemą anticholinerginis hioscinas ir adrenerginis efedrinas ir amfetaminas. Fenotiazino, blokuojančio dopamino D₂ receptorius chemoreceptorinėje skausmo sužadinimo zonoje, aktyvumas labai silpnas. Efektyvios

profilaktinės priemonės yra kiti antihistaminai, tokie kaip dimenhidrinatas, ciklizinas ir cinarizenas. Kaip periferiškai veikiančią priemonę galima paminėti domperidoną.

Reikėjo rasti profilaktinę priemonę „jūros ligai“, kuri veiktų greitai, neturėtų pašalinių poveikių ir nepablogintų fizinio aktyvumo.

Šis išradimas skirtas kompozicijai, kuri tinka profilaktikai tokių nepageidaujamų ir nemalonių fiziologinių simptomų, pasireiškiančių sveikiems žmonėms arba žinduoliams, paveiktiems neįprastų išorinių judesių (pvz., transportavimo).

Ypač gero aktyvaus ingrediento pavyzdžiu yra junginys, kurio formulė (I) (selegilinas):



Aktyvieji ingredientai ir jų gavimo būdai aprašyti Vengrijos patentuose Nr.151090, Nr.154655 ir Nr.167755.

Šių junginių, kaip psichostimuliatorių, antidepresantų, katabolinių medžiagų ir mažinančių svorį (suliesėjimo) medžiagų, panaudojimas aprašytas Vengrijos patente Nr.151090. Optiškai aktyvūs antipodai ir jų panaudojimas monoaminooksidazių inhibitoriumi aprašyti Vengrijos patente Nr. 154655.

Geriausia šio išradimo priemonės dozė kiekvienu atskiru atveju yra apie 10-20 mg I formulės aktyviojo ingrediento. Panaudojant 10-20mg vienkartinę dozę kas 24 valandas, stebima patenkinama būklė, ir aukščiau minėti simptomai, atsiradę dėl neįprastų judėjimo (transportavimo) sąlygų ilgos kelionės metu, išnyksta.

Šio išradimo kompoziciją ypač sėkmingai gali naudoti lėktuvų keleiviai ir lakūnai, bei kitų transporto priemonių (automašinų, laivų, oro lainerių ir pan.) vairuotojai.

Šio išradimo kompozicija labai tinka neįprastų transportavimo sąlygų (lėktuve, laive) veikiamiems vaikams. Vienkartinė dozė vaikams, priklausomai nuo kūno svorio, yra 3-5 mg per parą.

Aktyvusis ingredientas gali būti sudėtas į kapsulę ir nenaudojant nešiklio. Norimas aktyviojo ingrediento, sudėto į kapsulę, kiekis gali būti vartojamas tiesiogiai. Tačiau

suprantama, kad šis išradimas apima visas peroralines dozuotas formas, t.y. formas, tinkamas priimti per burną.

Pagal geresnį išradimo panaudojimo variantą aktyvusis ingredientas pateikiamas dražė arba tablečių, kurios yra padengtos cukrumi arba šokoladu, formoje. Aktyvusis ingredientas yra patalpintas viduryje.

Be to, šio išradimo kompozicija gali būti pagaminta kaip kieti saldumynai (žirneliai, ledinukai, marcipantai), kurie reikalui esant, gali būti padengti cukrumi arba šokoladu, maišyti saldumynai, karamelės, dražė su apvalkalėliu, o ypač vaikams - kaip kramtomoji guma, sirupas ir sausas sirupas.

Priedai parenkami pagal kompozicijos formą. Pavyzdžiui, gali būti panaudoti tradiciniai ir paprastai naudojami konditerijos pramonėje priedai (pvz., sacharozė, krakmolo tirpalas). Išradimo kompozicija gaminama žinomais konditerijos pramonėje metodais. I formulės aktyvusis ingredientas paprastai disperguojamas pašildytoje kompozicijoje.

Šio išradimo kompozicijų aktyvūs ingredientai gali būti gaunami žinomais metodais, kurie aprašyti Vengrijos patentuose Nr. Nr. 151090, 154655, 187755 ir Vengrijos patento paraiškoje Ser. Nr. 2124/84.

Optiškai aktyvių junginių gavimas aprašytas Vengrijos patentuose Nr.154655, Nr.187755 ir Vengrijos patento paraiškoje Ser.Nr. 2124/84.

Išradimą iliustruoja šie pavyzdžiai.

1 pavyzdys

Tablečių, kurios gali būti glazūruotos cukrumi ir tinka dražė gavimui, pagaminimas

Naudotos tokios medžiagos

	Kiekis:
(-)-N-metil-N-propargil-(2-fenil-1-metil)etilamino hidrochloridas	5 kg
Polividono milteliai	9 kg
Bulvių krakmolas	35 kg
Laktozė	84 kg
96 % etanolis	80 l
Vanduo	17 l

Išsijoti komponentai homogenizuojami maišyklėje, granuliuojami su vandens ir etanolio mišiniu ir džiovinami 60 °C temperatūroje. Po pakartotino granuliavimo granulės

homogenizuojamos skysčių aparate ir pagamintos granulės laikomos konteineryje. Mišinys taip pat gali būti presuojamas 10 mg tabletėmis Fette P XXXI tabletavimo mašina.

2 pavyzdys

Aktyvumo bandymai

Bandymai su žmonėmis buvo atliekami, panaudojant jaunos, sveikus 18-23 m. vyrus. Fizinė jų būklė buvo kontroliuojama pagal atitinkamą pagrindinį testą (kraujo spaudimas, pulsas, dėmesio testas), Po to kandidatai buvo stimuliuojami pagal Koriolio (Coriolis) metodą (žiūr. Voeno Med. Žurn., 1966, 9, p.59).

Testai buvo atliekami įprastose sąlygose:

- gautas sutikimas,
- pusiausvyros sistemos gerumas kontroliuojamas tikrinant ausis-gerklę-nosį ir kitais būdais,
- psichinė būklė nustatoma pagal "Revesz Nagy" dėmesio testus ("Psychologiai Tanacsadas a palyavalasztasban, Modszertani fuzetek, 11, psl.5; ed. by O rszagos pedagogiai Intezet, Budapest, 1982).

Buvo tikrinama kompozicija, paruošta pagal 1 pavyzdį, turinti 20 mg selegilino, ir buvo lyginama su placebo ir dedalonu. Kiekvienam individui buvo nustatomas laikas tarp Koriolio stimulo poveikio pradžios ir šleikštulio atsiradimo ("pasipriešinimo laikas"). Trims grupėms buvo duota kompozicija peroraliniu būdu:

- 11 žmonių gavo 20 mg selegilino hidrochlorido;
- 11 žmonių gavo tokią pat dozę placebo;
- 11 žmonių gavo 2 tabletes dedalono (viso 100 mg).

Praėjus 2 valandoms po kompozicijos priėmimo buvo pakartojamas Koriolio stimulo poveikis ir nustatomas pasipriešinimo laikas. Dėmesio testas buvo tikrinamas po pirmojo ir antrojo Koriolio stimulo poveikio. Rezultatai apibendrinti 1 figūroje lentelių pavidalu. Pasipriešinimo laikas minutėmis atidėtas vertikaliojoje ašyje. Horizontaliojoje ašyje 11 žmonių pažymėti greta. Lentelėse parodyta strėlės kryptis rodo pakitimus, kurie įvyksta priėmus preparatą. Strėlės pradžia rodo vegetacinį pasipriešinimo laiką be poveikio į organizmą, o strėlės pabaiga rodo pasipriešinimo laiko pabaigą priėmus

kompoziciją (nukreipta į viršų strėlė rodo pagerėjimą, o nukreipta žemyn - pablogėjimą, kiekvienu atveju viena).

1 lentelėje pateikiami gauti rezultatai bandyme su selegilino hidrochloridu, 2 lentelėje - su placebo ir 3 lentelėje - su dedalonu.

Testų įvertinimas

1. Selegilino hidrochloridas

Iki įvedimo: $x = 8,58$	po įvedimo: $x = 14,68$	$T = -2,568$
$S = 2,33$	$S = 4,18$	žymus

Matome, kad pasipriešinimo laikas pagerėjo nuo 8,58 min. iki 14,68 min. ($T = -2,568$). Šis pagerėjimas yra žymus.

2. Placebo

Iki įvedimo: $x = 3,87$	po įvedimo: $x = 6,25$	$T = -1,64$
$S = 2,33$	$S = 4,18$	nežymus

Placebo atveju pasipriešinimo laikas pailgėja nuo 3,86 min. iki 6,25 min. ($T = -1,64$) ir šis pagerėjimas yra nežymus.

3. Dedalonas

Iki įvedimo: $x = 4,4$	po įvedimo: $x = 11,53$	$T = -3,858$
$S = 2,33$	$S = 4,18$	žymus

Pasipriešinimo laikas padidėja nuo 4,4 min. iki 11,53 min. ($T = -3,858$), t.y. pakitimas yra žymus.

Norint įvertinti ar skirtumai tarp selegilino ir dedalono yra dideli, atlikti šie skaičiavimai:

$X = 6,1$	$X = 7,13$
$S = 4,23409$	$S = 6,7743$
$G = 40$	
$P(5\%) = 2,886$	
$T = 0,427622$	

Tokiu būdu, kalbant apie pasipriešinimo laiką, didelio skirtumo tarp šių dviejų kompozicijų nėra.

Dėmesio testas taip pat parodo nedidelį skirtumą tarp šių dviejų kompozicijų.

Tačiau subjektyvūs tyrimai duoda tokius rezultatus:

- placebo iš viso neiššaukia jokių pokyčių,

- veikiant dedalonui, tiriamieji asmenys buvo mieguisti, nuvargę ir po bandymų užmigdavo,

- veikiant selegilinui, bendra būklė buvo maloni, ir tiriamieji asmenys nebuvo mieguisti.

Pagal šį išradimą kol kas negalima duoti neabejotino kompozicijos poveikio mechanizmo paaiškinimū. Kaip matyti iš literatūros apžvalgos, cerebralinis dopaminerginis stimuliavimas, t.y. paremtas žinomu monoaminooksidazę paralyžuojančiu selegilino aktyvumu, neveikia arba labai mažai veikia į kinetozę. Taigi, mes galime duoti du paaiškinimus, kodėl selegilino hidrochloridas labai sumažina Koriolio stimulo sukeltą kinetozę:

1) Dopamino kiekio padidėjimas neseniai atrastame *Parvicellularis Reticularis Formatio* (PCRF) mažina vėmimą. Tai būtų pirmas šios rūšies vaistas.

2) Selegilino hidrochloridas nedidina dopamino kiekio, o veikia kažkoks kitas, iki šiol dar nežinomas mechanizmas.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

N-metil-N-propargil-(2-fenil-1-metil)etilamino hidrochlorido arba N-metil-N-propargil-[2-(4-fluorfenil)-1-metil]etilamino hidrochlorido panaudojimas vaisto prieš vėmimą ir raminančios priemonės jūros ligos atveju gamybai.

Kinetozės neurofiziologija

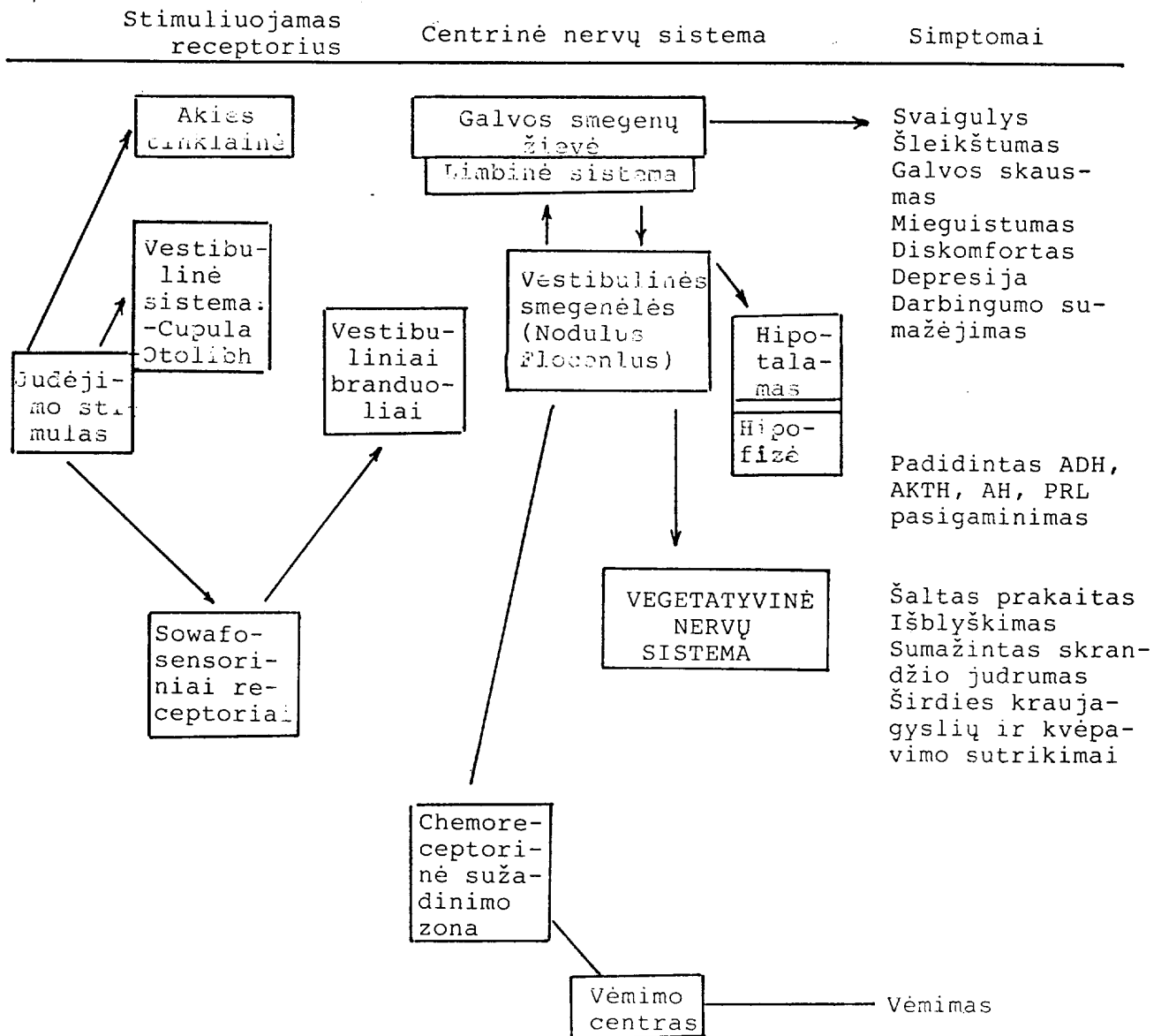
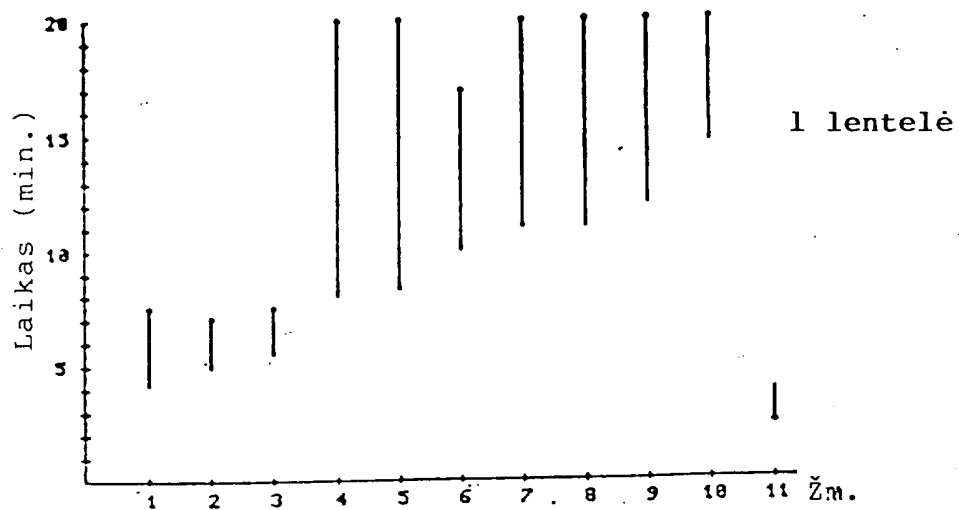
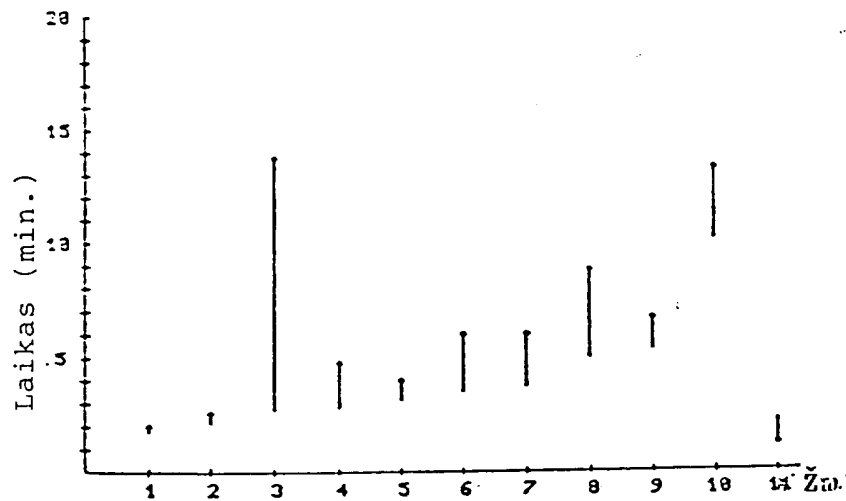


Fig.1

LT 4007 B



2 lentelė



3 lentelė

