

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 2804

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18.01.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.01.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/5146**

(33) Země priority: **AU**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.11.2002**
(Věstník č. 11/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/AU01/00046**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/052844**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷ :

A 61 K 31/405

A 61 K 33/06

A 61 P 25/00

(71) Přihlašovatel:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basle, CH;

(72) Původce:

Vink Robert, Townsville, AU;

Nimmo Alan John, Townsville, AU;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Farmaceutický prostředek

(57) Anotace:

Léčba mozkového, míšního a nervového poranění zahrnující použití antagonisty receptoru pro substanci P volitelně v kombinaci se hořčnatou sloučeninou. Také je poskytnut preparát pro použití k této léčbě obsahující antagonistu receptoru pro substanci P volitelně v kombinaci s hořčnatou sloučeninou.

CZ 2002 - 2804 A3

21.08.02

Farmaceutický prostředek¹Léčba mozkového, míšního a nervového poraněníOblast techniky

Tento vynález se týká způsobu léčby mozkového, míšního a nervového poranění. Je také poskytnut preparát, který je obzvláště užitečný v tomto způsobu léčby.

Poranění mozku vede k rozvoji motorických a kognitivních deficitů, které se podílejí na významné morbiditě pacientů, kteří prodělali poranění mozku. Navíc svým výskytem má nejvyšší incidenci v mladší populaci společnosti. Z tohoto důvodu má poranění mozku za následek největší ztráty produktivního života ve srovnání s jinými chorobnými procesy. Navzdory tomu neexistuje účinná léčba, která by zlepšila výsledky po poranění mozku. My uvádíme použití způsobu léčby jako robustní farmakologické intervence pro léčbu poranění mozku. Použití této léčby významně zlepšuje motorické i kognitivní funkce u mírného až těžkého experimentálního poranění mozku a bylo také zjištěno, že má prospěšný účinek také v léčbě poranění míchy a nervů.

Dosavadní stav techniky

Je dobře známo, že poranění mozku vede k rozvoji neurologických deficitů prostřednictvím dvou mechanismů. První z těchto mechanismů jsou známy jako primární mechanismy. Tyto primární mechanismy se uplatňují při poranění a zahrnují mechanické procesy, jako jsou například lacerace, roztržení, natažení a komprese nervových vláken. Jakmile dojde k takovému poranění, může být jen málo ovlivněno. Druhým mechanismem je sekundární poranění, které zahrnuje biochemické a fyziologické procesy iniciované primárním poraněním, ale které se manifestují časem po proběhlém poranění. Bylo demonstrováno, že většina morbidit po poranění mozku je sdružena s rozvojem sekundárního poranění. Vzhledem ke skutečnosti, že se

sekundární poranění vyvíjí během minut až dnů po primárním poranění, existuje možnost farmakologicky zabránit tomuto typu poranění a významně zlepšit výsledky. Faktory, které vytvářejí sekundární poranění, musí být však nejprve identifikovány a teprve poté mohou být vyvinuty "antifaktory", které by mohly inhibovat proces vedoucí k poranění.

Naše studie se soustředily na identifikaci sekundárních faktorů vedoucích k poranění po mozkovém poranění a na vývoj intervenčních léčebných postupů. Jeden z faktorů, který jsme dříve identifikovaly¹⁻⁴ jako kritický pro určení výsledku po poranění, byla koncentrace hořečnatých iontů v mozku. Tento iont je regulačním faktorem v celé řadě biochemických a fyziologických procesů, které jsou aktivovány po poranění mozku. Bylo pozorováno, že snížení koncentrace hořečnatých iontů skutečně vede k exacerbací procesů vedoucích k poranění, zatímco bylo zaznamenáno, že zvýšení koncentrace hořečnatých iontů oslabuje procesy vedoucí k poranění a vede ke zlepšení výsledků⁵. Bylo prokázáno, že léčba poranění mozku pomocí hořčíku je účinná^{1,6-10} dokonce i do 24 hodin po primárním poranění a úspěchy této léčby v experimentálních zvířecích studiích vedly následně ke klinickým studiím na lidských pacientech s mozkovým poraněním.

Navzdory zmenšení defektů po mozkovém poranění podáváním hořčíku bylo jasné, že po léčbě ještě přetrvávají motorické a kognitivní defekty. Naše pozornost byla zejména namířena k faktu, že u mladších zvířat stále přetrvávala akumulace vody v mozku (tj. mozkový edém nebo otok), což může představovat významný rizikový faktor. V recentní klinické studii¹¹ bylo skutečně zaznamenáno, že protrahovaný otok mozku byl zodpovědný za 50% všech mladých obětí poranění mozku.

Popis vynálezu

Cílem vynálezu je proto poskytnout způsob léčby ve vztahu k mozkovému poranění a preparát pro použití v tomto způsobu.

V jednom aspektu vynálezu obsahuje preparát antagonistu receptoru pro substanci P a hořečnatou sloučeninu, kde kombinované použití hořečnaté sloučeniny a antagonisty receptoru pro substanci P vede k vyšší ochraně před poraněním, než při použití buďto hořečnaté sloučeniny nebo antagonisty receptoru pro substanci P samotných.

Způsob podle vynálezu zahrnuje krok podání preparátu pacientovi trpícímu poraněním mozku. Alternativně je každá ze složek preparátu podána separátně nebo separátně s časovým zpožděním, které neovlivňuje účinnost léčby, např. 1-30 minut a do 24 hodin, jak je diskutováno výše.

Substance P je excitační neurotransmitter, hraje roli v přenosu bolesti a je to peptid, který má strukturu RPKPEEFFGLM-NH₂. Pochází z hypotalamu, CNS a ze střeva a zvyšuje kontrakce hladkého svalstva v gastrointestinálním traktu.

Je známo, že substance P se váže na celou řadu receptorů včetně NK1 receptoru (tj. receptoru pro neurokinin 1), NK2 receptoru a NK3 receptoru. O těchto receptorech se míní, že hrají roli v cirkulaci krve mozkom.

Antagonista substance P je proto látkou, která inhibuje vazbu substance P k jakémukoli receptoru zmíněném výše. Seznam vhodných antagonistů substance P je uveden v připojených Tabulkách 1, 2 a 3.

Zmíněn může být také antagonist NK1 receptoru, jak je popsáno v patentu US Patent 5990125, který je tímto začleněn jako reference, jako antagonist substance P, který může být použit v preparátu ve způsobu podle vynálezu. Specificky se toto týká sloučenin se strukturou Ia, Ib, Ic, Id, Ie, X, XVI, XVII, XVIII, XiX, XX a XXI, stejně tak jako dalších antagonistů obsahujících deriváty chinuklidinu, piperidin etylen diaminu, pyrolidinu a azabornanu a příbuzné sloučeniny, které vykazují aktivitu jako antagonisté receptoru pro substanci P, jak je popsáno ve sloupci 33 patentu US Patent 5990125.

Mohou být použity takoví antagonisté receptoru, kteří jsou v dávkách uvedených ve sloupci 34 patentu US Patent 4990125, a v různých formách podání, tj. samostatně, nebo s různými farmaceuticky přijatelnými nosiči nebo ředícími látkami pomocí perorálního nebo parenterálního podání, jak je uvedeno ve sloupci 34 patentu US Patent 5990125.

Aktivita různých substancí jako antagonistů receptoru pro substanci P pro použití ve vynálezu může být také určena pomocí stanovení uvedených ve sloupcích 35-36 patentu US Patent 5990125.

Uvedeny mohou být také antagonisté receptoru pro substanci P, jak jsou popsány v patentu US Patent 5977104 zahrnující různé dávkovací formy a dávky, kterýžto patent je také v celém svém rozsahu začleněn jako reference.

Jako reference může být také uveden patent US Patent 4481139, který popisuje různé peptidové antagonisty, kterýžto patent je také v celém svém rozsahu začleněn jako reference.

Bude rozuměno, že termín "Substance P", jak je zde uvedena, může ve svém rozsahu také zahrnovat různé zkomolené formy a

analogu, jak je popsáno v patentu US Patent 4481139, kterýžto patent je také v celém svém rozsahu začleněn jako reference.

Jako reference může být také uveden patent US Patent 4985896, který se týká různých piperidinových a morfolinových derivátů pro použití jako antagonistů substance P v předkládaném vynálezu, nebo piperazinové deriváty, jak je popsáno v patentu US Patent 5981520. Každá z těchto referencí je také v celém svém rozsahu začleněna jako reference.

Jako reference mohou být také uvedeny piperidinylové sloučeniny jako antagonisté NK1 nebo NK2 antagonisté pro použití ve vynálezu, které jsou uvedeny v patentu US Patent 5998444, kterýžto patent je také v celém svém rozsahu začleněn jako reference.

Bude také oceněno, že jako antagonisté substance P mohou být ve vynálezu použity také antagonisté tachykininu uvedení v patentu US Patent 4981744, a tedy tento patent je také v celém svém rozsahu začleněn jako reference.

Jako reference může být také uveden EP-A-1035115, který je také v celém svém rozsahu začleněn jako reference, a který se týká N-benzyl-4-tolylnikotinamidů a příbuzných sloučenin jako antagonistů NK1 receptoru pro použití ve vynálezu.

Jako reference může být také uvedena publikace International Publication WO 0050398, která je v celém svém rozsahu začleněna jako reference, a která se týká různých pyridinylových derivátů jako antagonistů NK1 receptoru pro použití ve vynálezu.

Jako reference mohou být také uvedeny publikace International Publications WO 0050401, WO 0053572, WO 0073278 a WO 0073279,

které se týkají 3-fenylpyridinů, bifenylových derivátů, 5-fenyl-pyrimidinových derivátů a 4-fenyl-pyrimidinových derivátů, kteréžto specifikace jsou také v celém svém rozsahu začleněny jako reference. Tyto specifikace se týkají antagonistů NK1 receptoru pro použití v předkládaném vynálezu.

Jako reference může být také uveden Sigma katalog 1998 a specifičtější stránky 1194-1997, které popisují modifikace substance P nebo fragmentů substance P, které mohou být použity jako antagonisté substance P, pro použití ve vynálezu. Tato publikace je také v celém svém rozsahu začleněna jako reference.

Co se týká hořečnaté sloučeniny, může tato obsahovat jakýkoli vhodný zdroj hořčíkového iontu, jako je například chlorid hořečnatý, síran hořečnatý, oxalát hořečnatý, glukonát hořečnatý, nebo jinou netoxickou hořečnatou sůl.

Farmaceutické preparáty ve shodě s tímto vynálezem mohou také obsahovat konzervační látky, solubilizační látky, stabilizační látky, zvlhčující látky, emulzifikační látky, sladící látky, barvící látky, dochucující látky, soli pro změnu osmotického tlaku, pufry, maskující látky nebo antioxidanty. Mohou také obsahovat ještě další terapeuticky cenné látky. Termín "obsahující" použitý ve specifikaci by měl být interpretován v tomto kontextu. Dávka se může lišit v širokém rozmezí a může být samozřejmě upravena podle individuálních požadavků v každém konkrétním případě. Vhodná by měla být obecně dávka 1 až 20000 mg na pacienta, přednostně 10 až 5000 mg a ještě přednostněji 50 až 2000 mg antagonisty receptoru pro substanci P.

Ve vztahu k rozvoji tvůrčího konceptu bylo současnými vynálezci stanoveno, že akutní akumulace vody v mozku po

poranění byla výsledkem tvorby vazogenního edému. Ten je způsoben zvýšením propustnosti hematoencefalické bariéry, což umožňuje vaskulárním proteinům a vodě se dostat do extracelulárního prostoru v mozku a způsobit otok. Několik studií vyšetřovalo, jak se tato zvýšená permeabilita hematoencefalické bariéry podílí na rozvoji neurologických defektů po poranění, ale žádná ze studií nevyšetřovala, zdali inhibice otoku mozku může zlepšit výsledek. Studie migrény^{12,13} naznačily, že vaskulatura dura mater (vnější meningeální membrána se stává propustnější pro vaskulární komponenty jako výsledek uvolňování substance P. Proto jsme hypotetizovali, že substance P může mít podobný účinek na mozkovou vaskulaturu, kde tento efekt může vést ke zvýšené permeabilitě hematoencefalické bariéry a k vazogennímu mozkovému edému. Dále jsme hypotetizovali, že podání antagonisty receptoru pro substanci P může zabránit otoku mozku a rozvoji opožděných neurologických defektů po poranění. Tato hypotéza byla výsledkem našeho objevu uvedeného výše, voda se akumulovala v mozku jako výsledek tvorby vazogenního edému.

V jiném aspektu vynálezu je tedy poskytnuto použití antagonisty receptoru pro substanci P pro snížení permeability a/nebo vazogenního mozkového edému.

Příklady provedení vynálezu

V současnosti je od standardních dodavatelů chemikálií k dispozici celá řada komerčně syntetizovaných antagonistů substance P, jak je patrné z Tabulek 1, 2 a 3. My jsme zvolili použití sloučeniny N-acetyl-L-tryptofanu na základě jeho nízké rozpustnosti v tucích, která omezuje jeho schopnost přirozeně překračovat hematoencefalickou bariéru a dále faktu, že je relativně levný. Podání N-acetyl-L-tryptofanu v intravenózní dávce 246 mg/kg (solné vehikulum) podané 30 minut po mozkovém poranění vedlo k významnému zlepšení kognitivních funkcí

zvířat s poraněním mozku, jak bylo posouzeno testem Barnesova kruhového bludiště. Podobně došlo k významnému zlepšení motorických funkcí zvířat, jak bylo posouzeno testem s ušní tyčinkou. Tato zlepšení funkcí byla patrna 24 hodin po poranění mozku a přetrvávala 14 dnů během posuzovací doby. Kontrolní zvířata (testovaná vehikulem) měla významně horší neurologické výsledky než zvířata léčená, a to ve všech testovaných časových bodech.

Zvířata léčená N-acetyl-L-tryptofanem měla významně sníženou akumulaci vody v mozku (tj. mozkový edém) 24 hodin po poranění ve srovnání se zvířaty léčenými vehikulem. To bylo ve shodě s pozorováním, že N-acetyl-L-tryptofan snížil penetraci mozku Evandovy modři 5 hodin po poranění, což je čas sdružený s maximální permeabilitou hematoencefalické bariéry po poranění mozku. N-acetyl-L-tryptofan podaný 30 minut po poranění mozku tedy snížil propustnost hematoencefalické bariéry a snížil tvorbu vazogenního edému. Fakt, že těchto účinků bylo dosaženo pomocí nepropustného preparátu antagonisty NK1, naznačuje že tyto účinky byly zprostředkovány hlavně vaskulárními receptory a nebyly závislé na centrálních receptorech.

Podání N-acetyl-L-tryptofanu v dávce 24,6 mg/kg také významně zlepšilo kognitivní funkce u zvířat s poraněním mozku. Lék však měl méně prospěšný účinek na motorické funkce. Navíc, protože vždy docházelo k reziduálním kognitivním a motorickým defektům zaznamenaným u všech léčených zvířat, byly prospěšné účinky léčby antagonisty NK1 méně patrné, když bylo indukováno zranění o mírné závažnosti ve srovnání s poraněním těžkého charakteru. Toto je hlavní limitace při uvážení, že mírné poranění hlavy mělo nejvyšší incidenci u pacientů s poraněním mozku.

Kombinace hořčíku a N-acetyl-L-tryptofanu

Nejběžnější formou poranění mozku je mírné poranění hlavy. Směrnice, které mají být zavedeny příští rok (2000) Světovou Federací Neurochirurgů doporučí, aby všechny případy menších poranění hlavy s jakoukoli komplikací, jako jsou zvracení, nevolnost, ztráta vědomí, nebo amnézie, musely být hospitalizovány. Toto vyvine významný tlak na zdravotní systém, aby mohli být tito jedinci adekvátně léčeni tak, aby k tomuto sekundárnímu poranění již nedocházelo. V současnosti taková léčba neexistuje.

Naše výsledky s N-acetyl-L-tryptofanem naznačují, že tato sloučenina uzavírá hematoencefalickou bariéru po poranění hlavy a snižuje otok mozku neboli mozkový edém. Toto je extrémně důležité u mladých jedinců postižených zraněním hlavy, kteří jsou obzvláště zranitelní s ohledem na rozvoj opožděného otoku mozku. Naše výsledky s léčbou hořčíkem dále naznačují, že léčba hořčíkem účinně snižuje neurologické defekty, které nejsou nezbytně sdruženy se zvýšenou permeabilitou hematoencefalické bariéry. Proto navrhuje, že kombinace antagonisty substance P s hořečnatou sloučeninou nebo solí bude obzvláště účinnou léčbou mozkového poranění bez ohledu na jeho závažnost.

Kombinační podání 246 mg/kg N-acetyl-L-tryptofanu plus 30 mg/kg síranu hořečnatého (intravenózně) vedlo k výraznému snížení motorických i kognitivních defektů, kteréžto snížení bylo významně nižší než snížení získané jakýmkoli lékem izolovaně. (Obr. 1 a Obr. 2).

Každá ze sloučenin v kombinačním preparátu má celou řadu vlastností, které ji činí obzvláště atraktivní pro použití u poranění mozku.

U antagonistů substance P (SP) bylo prokázáno, že rychle zlepšují náladu antagonistací úzkosti navozené substance P. Jsou tedy účinní v léčbě deprese vznikající po poranění. Z popsaného je zřejmé, že antagonisté SP snižují permeabilitu hematoencefalické bariéry a inhibují tvorbu vazogenního edému a otoku či edému mozku vznikajícího po poranění. U těchto antagonistů bylo také prokázáno, že inhibují bolest. Existuje celá řada receptorů pro substanci P v hipokampu a v corpus striatum, což jsou části mozku, o nichž je známo, že hrají roli v učení a v paměti. Inhibice vazby pomocí antagonistů SP může tedy zabránit defektům v učení a paměti indukovaným substancí P. Naše důkazy prezentované výše naznačují, že toto by mohl být tento důvod, což nebylo nikdy prokázáno dříve. V literatuře skutečně neexistuje žádná zmínka o úloze substance P nebo jakýchkoli neuropeptidů při poranění mozku.

Hořčík ovlivňuje více než 300 buněčných enzymů. Není proto překvapivé, že hořčík má mnoho cílů, které mohou ve svém důsledku zlepšit výsledek. Tyto cíle zahrnují mezi jinými blokádu excititotoxicity indukované glutamátem, zlepšení membránové stability a snížení tvorby molekul reaktivního kyslíku, zlepšení energetického stavu, inhibici kalciových kanálů, snížení uvolňování neurotransmiterů, inhibici otevření mitochondriálních přechodových pórů a inhibici apoptózy. Zejména také blokuje glutamátem indukované uvolňování substance P. Fyziologicky bylo také prokázáno, že hořčík¹⁴⁻¹⁷ zlepšuje průtok krve mozkem, snižuje mozkové vazospazmy a snižuje vaskulární tvorbu ceramidů a prostaglandinů.

Kombinované použití hořčíku a antagonisty substance P vede k větší ochraně před poškozením nervů než při použití jakéhokoli léku samotného.

Dříve jsme prokázali, že hořčík má prospěšný účinek na trauma, je-li podán v intravenózních dávkách v rozmezí 16-60 mg/kg. Je-li podán v intramuskulární injekci, je účinná dávka v rozmezí 45 až 90 mg/kg. Cílem je zvýšit koncentraci volného hořčíku v krvi na přibližně 1,0 mM, což je dvojnásobek normální koncentrace hořčíku v krvi. Prospěšné výsledky jsou pozorovány bez ohledu na použitou hořečnatou sůl.

Naše studie s antagonistou substance P demonstrovaly, že účinná intravenózní dávka je v rozmezí od 24,6 mg/kg až 240,6 mg/kg nebo vyšší s vyššími dávkami majícími vyšší prospěšný účinek na motorické funkce. Tyto dávky se navíc týkají antagonistů, které mají nízkou rozpustnost v tucích a tedy i omezenou propustnost přes hematoencefalickou bariéru. Vysoce rozpustné preparáty by měly mít přesně stejné prospěšné účinky, avšak mohou mít centrální vedlejší účinky, které mohou být nežádoucí.

Je-li preparát použit v kombinaci, může být použit v rozmezí popsaném pro jednotlivé složky. Dosáhli jsme vynikajících výsledků za použití maximálních intravenózních dávek popsaných pro jednotlivé složky.

Je očekáváno, že kombinace hořčíku/ antagonisty SP bude užitečná za následujících podmínek:

- jako léčba "první pomoci" po traumatickém poranění mozku
- jako léčba "první pomoci" po menších poraněních hlavy zahrnujících otřes mozku
- jako léčba po netraumatickém poranění mozku zahrnující mozkovou mrtvici, hypoxii a jakoukoli formu mozkového poranění, kde hraje roli edém
- jako udržovací léčba po poranění mozku

Reference

1. Vink R, Macintosh TK, Remedium P, Werner MW, Faden Al: Decline in intracellular free magnesium concentration is associated with irreversible tissue injury following brain trauma. J Biol Chem 263: 757-761, 1988.
2. Vink R, Heath DL, Macintosh TK: Acute and prolonged alterations in brain free magnesium following fluid percussion induced brain trauma in rats. J Neurochem 66: 2477-2483, 1996.
3. Heath DL, Vink R: Brain intracellular free magnesium concentration declines following impact-acceleration induced brain injury in rats. Neurosci Res Commun 18: 163-168, 1996.
4. Heath DL, Vink R: Traumatic brain axonal injury produces sustained decline in intracellular free magnesium-concentration. Brain Research 738: 150-153, 1996.
5. McIntosh TK, Faden Al, Yamakami I, Vink R: Magnesium deficiency exacerbates and pretreatment improves outcome following traumatic brain injury in rats: ³¹P magnetic resonance spectroscopy and behavioural studies. J Neurotrauma 5: 17-31, 1988.
6. Vink R, McIntosh TK: Pharmacological and physiological effects of magnesium on experimental traumatic brain injury. Magnesium Res 3: 163-169, 1990.
7. Heath DL, Vink R: Magnesium sulphate improves neurologic outcome following severe closed head injury in rats. Neuroscience Letters 228: 175-178, 1997.
8. Heath DL, Vink R: Neuroprotective effects of MgSO₄ and MgCl₂ in closed head injury: a comparative phosphorus NMR study. J Neurotrauma 15: 183-189, 1998.
9. Heath DL, Vink R: Delayed therapy with magnesium up to 24 hours following traumatic brain injury improves motor outcome. J Neurosurg 90: 504-509, 1999.

10. Heath DL, Vink R: Optimisation of magnesium therapy following severe diffuse axonal brain injury in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 288: 1311-1316, 1999.
 11. Feickert HG, Drommer S, Heyer R: Severe head injury in children: impact of risk factors. *J Trauma* 47: 33-38, 1999.
 12. Moskowitz MA: The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 16: 157-168, 1984.
 13. Ferrari MD: Migraine. *Lancet* 351: 1043-1052, 1998.
 14. Altura BT, Altura BM: The role of magnesium in etiology of strokes and cerebrovasospasm. *Magnesium* 1: 277-291, 1982.
 15. Farago M, Szabo C, Dora E, Horvath I, Kovach AGB: Contractile and endothelium-dependant dilatory responses of cerebral arteries at various extracellular magnesium concentration. *J Cereb Blood Flow Metab* 11: 161-164, 1991.
 16. Kemp PA, Gardiner SM, March JE, Rubin PC, Bennett T: Assessment of the effects of endothelin-1 and magnesium sulphate on regional blood flows in conscious rats, by the colour microsphere reference technique. *Br J Pharmacol* 126: 621-626, 1999.
 17. Morrill MA, Gupta RK, Kostellow AB, Gy M, Zhang A, Altura BT, Altura BM: Mg^{2+} modulates membrane sphingolipid and lipid second messenger levels in vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett* 167-171, 1998.
-

TABULKA 1
Antagonisté NK1 receptoru

Chemický kód	Chemický název
CGP49823	(2R,4S)-2-benzyl-1-(3,5-dimetybenzoyl)-N-[(4-chinolinyl)metyl]-4-piperinamin) dihydrochlorid
CP-96,345	(2S,3S)-cis-(2(difenylmetyl)-N-[(2-metoxifyenyl)metyl]-1-azabicyclo [2.2.2] oktan -3- amin
CP-99,994	((2S,3S)-cis-3-(2-metoxybenzylamino)-2-fenyl-piperidin) dihydrochlorid
CP-122,721	(+)-2S,3S)-3-(2-metoxy-5-trifluorometoxybenzyl)amino-2-fenylpiperidin
FK 888	(N2-[(4R)-4-hydroxy-1-(1-metyl-1H-indol-3-yl) karbonyl-L-propyl]-N-metyl-N-fenylmetyl-L-3-(2-naftyl)-alaninamid
GR2D3040	(2S,3S a 2R,3R)-2-metoxy-5-tetrazol-1-yl-benzyl-(2-fenyl-piperidin-3-yl)-amin
GR-205171	3-Piperidinamin, N-[[2-metoxy-5-[5-(trifluorometyl)-1H-tetrazol-1-yl] fenyl] metyl]-2- fenyl-, (2S-cis)-
GR 82334	[D-Pro9] spiro-gama-laktam] Leu10, Trp11] fysalaemin-(1-11)
GR 94800	PhCO-Ala-Ala-DTrp-Phe-DPro-Pro-Nle-NH2
HSP-117	3-Piperidinamin, N-[[2,3-dihydro-5-(1-metyletyl)-7-benzofuranyl] metyl] 2-fenyl-, dihydrochlorid, (2S-cis)-
L 703,606	1-Azabicyclo [2.2.] oktan -3- amin, 2-(difenylmetyl)-N- [(2-idofenyl) metyl]-, (2S-cis)-, oxalát
L 732,138	N-acetyl-L-tryptofan
L 733,060	((2S,S)-3-((3,5-bis(trifluorometyl) fenyl) metyloxy)-2-fenyl piperidin
L742,694	(2-(S)-(3,5-bis (trifluorometyl) benzyloxy)-3-(S)- fenyl-4-(5-(3-oxo-1,2,4-triazolo)metylmorfolin
L754,030	2-(R)-(1-(R)-3,5- bis (trifluorometyl) fenyletoxy) -3- (S)- (4-fluoro) fenyl -4- (3-oxo-1,2,4-triazol-5-yl) metylmorfolin
L 668,169	L-Fenylalanin, N-[2- [3- [[N-2-(3-amino -2- oxo -1- pyrrolidinyl) -4-metyl-1-oxopentyl] -L-metionyl -L-glutaminy] -D-tryptofyl-N-metyl - L-fenylalanyl] amino] -2- oxo -1- pyrrolidinyl] -4- metyl -1-oxopentyl -L-methionyl -L-glutaminy] -D-tryptofyl -N- metyl-, cyklický (8->1)-peptid, [3R-[1[S*(S*)]], 3R*]]-
LY 303241	1-Piperazineacetamid, N-[2-[acetvl[(2-metoxifyenyl) metyl]amino] -1-(1H-indol-3-ylmetyl)(etyl)-4-fenyl-, (R)-
LY 303870	(R)-1-[N-(2-metoxybenzyl)acetylamino] -3- (1H-indol-3-yl) -2- [N-(2-(4-piperidinyl) piperidin-1-yl) acetyl] amino] propan
LY 306740	1-Piperazinacetamid, N-[2-'acetyl [(2-metoxifyenyl) metyl]amino] -1-(1H-indol-3-ylmetyl)etyl] -4-cyclohexyl-, (R)-
MEN 11149	2-(2-naftyl) -1-N- [(1R,2S) -2-N- [1(H)indol-3-ylkarbonyl] aminocyklohexankarbonyl] -1- [N'-etyl -N'- (4-metylphenylacetyl)] diaminoetan
MK-869	3H-1,2,4-Triazol-3-on, 5-[[2-[1-[3,5-bis (trifluorometyl) fenyl]ethoxy] -3- (4-fluorofenyl) -4- morfolinyl] metyl] -1,2- dihydro-, [2R-[2a(R*), 3a]]-
PD 154075	(2-benzofuran) -CH2OCO] - (R) -alfa-MeTrp- (S) -NHCH(CH3) Ph
R-544	Ac-Thr-D-Trp(FOR)-Phe-N-MeBzI
RP-67580	(3aR, 7aR)-7,7-difenyl-2-[1-imino-2(2-metoxifyenyl)-etyl] +++ perhydroisoindol -4-on hydrochlorid
RPR 100893	(3aS, 4S, 7aS)-7, 7-difenyl-4-(2-metoxifyenyl)-2-[(S)-2-(2-metoxifyenyl) propionyl] perhydroisoindol-4-ol
Spendide	Tyr-D-Phe-Phe-D-His-Leu-Met-NH2
Spantide II	D-NicLys1, 3-Pal3, D-CI2Phe5, Asn6, D-Trp7.0, Nle11-substance P
Spantide III	L-Norleucinamid, N6-(3-pyridinylkarbonyl)-D-lysyl-L-prolyl-3-(3-pyridinyl)-L-alanyl- L-prolyl -3,4- dichloro -D-fenylalanyl- -L-asparaginy] -D-tryptofyl -L-fenylalanyl -3-(3-pyridinyl) -D-alanyl-L-leucyl-
SR140333	(S)-1-[2-[3-(3,4-dichforfenyl)-1 (3-isopropoxyfenylacetyl) piperidin-3-yl] etyl] -4-phenyl-1 azaniabicyclo [2.2.2] oktan
WIN-41,708	[17 beta-hydroxy-17alfa-etynyl-5alfa-androstano [3,2-b] pyramido [1,2-a] benzimidazol
WIN-62,577	1H-Benzimidazo [2,1-b] cyklopenta [5,6] nafto [1,2-g] chinazolin -1-ol, 1-etynyl -2,3,3a,3b,4,5,15,15a,15b,16,17,17a- dodekahydro-15a,17a-dimetyl-, (1R, 3aS, 3bR, 15aR, 15bS, 17aS)-

TABULKA 2
Antagonisté NK2 receptoru

Chemický kód	Chemický název
SR-48,968	(S)-N-metyl-N[4-(4-acetylamino-4-[fenylpiperidino]-2-(3,4-dichlorofenyl)-butyl] benzamid
L-659,877	Cyklo [Gln, Trp, Phe, Gly, Leu, Met]
MEN 10627	cyklo(Met-Asp-Trp-Phe-Dap-Leu) cyklo (2beta-5beta)
SR 144190	(R)-3-(1-[2-(4-benzoyl-2-(3,4-difluorofenyl)-morfolin-2-yl)-etyl] -4-fenylpiperidin -4- yl) -1- dimetylurea
GR 94800	PhCO-Ala-Ala-D-Trp-Phe-D-Pro-Pro-Nle-NH ₂

TABULKA 3
Antagonisté NK3 receptoru

Chemický kód	Chemický název
SR-142,801	(S)-(N)-(1-(3-(1-benzoyl-3-(3,4-dichlorofenyl) piperidin-3-yl)propyl)-4-fenylpiperidin-4-yl)-N-metyl acetamid
R820	3-indolylkarbonyl-Hyp-Phg-N(Me)-Bzl
R486	H-Asp-Ser-Phe-Trp-beta-Ala-Leu-Met-NH ₂
SB 2222DO	(S)-(-)-N-(a-etylbenzyl)-3-metyl-2-fenylchinolin -4- karboximid
L 758,298	[3-[[2-[1-[3,5-bis(trifluorometyl) fenyl] etoxy] -3-(4-fluorofenyl)-4-morfolinyl] metyl] -2,5- dihydro -5oxo- 1H-1,2,4-triazol-1-yl]-, [2R-[2α(R*),3α]]- fosfonová kyselina
NK-608	(2R,4S)-N-[1-(3,5-bistrifluormetyl)-benzoyl] -2- (4-chloro-benzyl)-4-piperidinyl] -chinolin -4- karboxamid

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Injektivatelný preparát pro léčbu mozkového, míšního a nervového poranění obsahující antagonistu receptoru pro substanci P volitelně v kombinaci s hořečnatou sloučeninou.
2. Injektivatelný preparát, jak je nárokován v patentovém nároku 1, kde kombinované použití antagonisty receptoru pro substanci P a hořečnaté sloučeniny vede k větší ochraně před poraněním než při použití antagonisty receptoru pro substanci P a hořečnaté sloučeniny samotných.
3. Preparát podle patentového nároku 1 nebo 2 charakterizovaný tím, že dávka hořečnaté sloučeniny je dostatečná ke zvýšení koncentrace volného hořčíku v krvi na přibližně 1,0 mM.
4. Preparát podle patentového nároku 1 nebo 2 charakterizovaný tím, že dávka hořečnaté sloučeniny je dostatečná k zdvojnásobení normální koncentrace volného hořčíku v krvi.
5. Preparát podle patentového nároku 1 až 4 pro separátní podání antagonisty receptoru pro substanci P a hořečnaté sloučeniny.
6. Preparát, jak je nárokován v jakémkoli z patentových nároků 1 až 5, kde antagonist receptoru pro substanci P je antagonist NK1 receptoru.
7. Preparát, jak je nárokován v patentovém nároku 6, kde antagonist NK1 receptoru je vybrán ze skupiny obsahující CGP49823, CP-96,345, CP99,994, CP-122,721, FK88, GR203040, GR205171, GR82334, GR94800, HSP-117, L-703,606 oxalát, L-732,138, L-733060, L-742,694, L-745,030, L-668,169, LY 303241, LY-303870, LY306740, MEN-11149, MK-869, PD-154075, R-544, RP-67580, RPR100893, Sendid, Spantid II, Spantid III, SR 140333, WIN-41,7098, WIN-62,577.
8. Preparát, jak je nárokován v jakémkoli z patentových nároků 1 až 5, kde antagonist receptoru pro substanci P je antagonist NK2 receptoru.

9. Preparát, jak je nárokován v patentovém nároku 8, kde antagonistu receptoru pro substanci P je vybrán ze skupiny obsahující SR-48968, L-659877, GR103537, MGN-10627, SR144190 a GR94800.
10. Preparát, jak je nárokován v jakémkoli z patentových nároků 1 až 5, kde antagonistu receptoru pro substanci P je antagonistu NK3 receptoru.
11. Preparát, jak je nárokován v patentovém nároku 10, kde antagonistu receptoru pro substanci P je vybrán ze skupiny obsahující SR-143,801, R820, R486, SB222200, L758,298 a NKP608.
12. Preparát, jak je nárokován v jakémkoli z patentových nároků 1 až 11, kde hořečnatá sloučenina je vybrána ze skupiny obsahující chlorid hořečnatý, síran hořečnatý, oxalát hořečnatý, glukonát hořečnatý, nebo jinou netoxickou hořečnatou sůl.
13. Preparát, jak je nárokován v jakémkoli z patentových nároků 1 až 12, kde dávka antagonisty receptoru pro substanci P je 1-20,000 mg na pacienta.
14. Preparát, jak je nárokován v jakémkoli z patentových nároků 1 až 12, kde dávka antagonisty receptoru pro substanci P je 10-5,000 mg na pacienta.
15. Preparát, jak je nárokován v jakémkoli z patentových nároků 1 až 12, kde dávka antagonisty receptoru pro substanci P je 50-2,000 mg na pacienta.
16. Použití antagonisty receptoru pro substanci P pro přípravu léku pro léčbu mozkového, míšního a nervového poranění.
17. Použití podle patentového nároku 16, kde poranění je způsobeno lacerací, roztržením, natažením nebo kompresí nervových vláken.
18. Použití antagonisty receptoru pro substanci P pro přípravu léku pro snížení permeability hematoencefalické bariéry.
19. Použití antagonisty receptoru pro substanci P pro přípravu léku pro snížení tvorby vazogenního edému.

20. Použití podle patentového nároku 19, kde vazogenní edém je vazogenní cerebrální edém.
21. Použití antagonisty receptoru pro substanci P pro přípravu léku pro prevenci akutní akumulace vody v mozku po poranění.
22. Použití antagonisty receptoru pro substanci P pro přípravu léku pro zlepšení kognitivních funkcí po poranění mozku.
23. Použití antagonisty receptoru pro substanci P pro přípravu léku pro prevenci substancí P indukovaných defektů v učení a paměti.
24. Použití antagonisty receptoru pro substanci P pro přípravu léku pro zlepšení motorických a kognitivních funkcí u mírného až těžkého poranění mozku.
25. Použití podle jakéhokoli z patentových nároků 16 až 24, kde antagonistu receptoru pro substanci P má malou rozpustnost v tucích.
26. Použití podle jakéhokoli z patentových nároků 16 až 24, kde antagonistu receptoru pro substanci P je specifikován v jakémkoli z patentových nároků 6 až 11.
27. Použití podle jakéhokoli z patentových nároků 16 až 24, kde antagonistu receptoru pro substanci P je podáván s hořečnatou sloučeninou.
28. Použití podle patentového nároku 27, kde podání hořečnaté sloučeniny je dostatečné k zdvojnásobení normální koncentrace volného hořčíku v krvi.
29. Použití podle patentového nároku 27, kde podání hořečnaté sloučeniny je dostatečné ke zvýšení normální koncentrace volného hořčíku v krvi na přibližně 1,0 mM.
30. Preparát, jak je zde popsán s odkazem na Experimentální část.
31. Použití antagonisty receptoru pro substanci P, jak je zde popsáno s odkazem na Experimentální část.

19
~~20~~

21.08.02

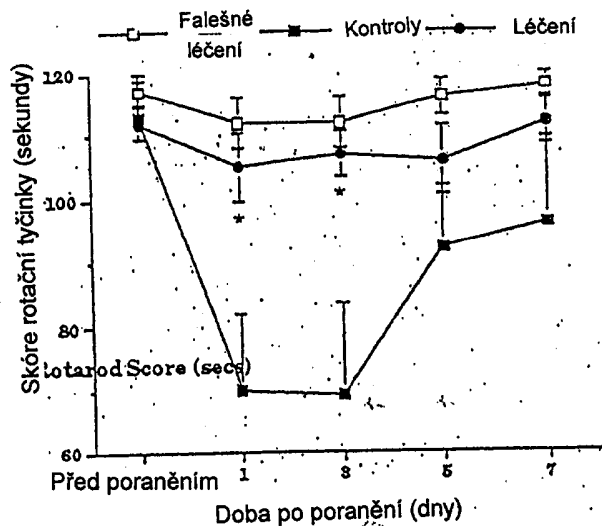
32. Použití antagonisty receptoru pro substanci P v kombinaci s hořečnatou sloučeninou nebo solí, jak je zde popsáno s odkazem na Experimentální část.
33. Vynález, jak je zde popsán.

21.08.02

2002-2804

16 1/1

Obrázek 1



Obrázek 2

