



ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО

(12) **Описание изобретения**
К ПАТЕНТУ

(60) 1609443 SU, 19860616

(21) 94000047

(22) 19940920

(31) 5338/86

(32) 19861219

(33) HU

(86) PCT/HU 87/00058 (19871218)

(46) 19961126

(71) Хинойн Дъёдсер Еш Ведьесети Термекек Дьяра РТ (HU)

(72) Дьёрдь Бодо (HU); Йозеф Крелл (HU); Ева Шомфай (HU); Шандор Вираг (HU); Ференц Зак (HU)

(73) Хинойн Дъёдсер еш Ведьесети Термекек Дьяра РТ (HU)

(56) Патент HU № 151090, кл. 12 1/13, 1983.

(54) ПРОТИВОРВОТНОЕ И УСПОКАИВАЮЩЕЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ МОРСКОЙ БОЛЕЗНИ

(57) Изобретение относится к медицине и касается применения средства для профилактики морской болезни в качестве противорвотного и успокаивающего. Цель - устранение побочного действия. Вещество, представляющее собой гидрохлорид N-метил-N-пропаргил-(2-(фенил-1-метил)-этиламина или N-метил-N-пропаргил-[2-(4-(фторфенил)-1-метил]-этиламин, предлагается в качестве противорвотного и успокаивающего средства при морской болезни.

Изобретение относится к медицине.

Цель изобретения - устранение побочного действия.

Изобретение касается применения гидрохлорида N-метил-N-пропаргил-(2-(фенил-1-метил)-этиламина или N-метил-N-пропаргил-[2-(4-(фторфенил)-1-метил]-этил этиламина в качестве противорвотного и успокаивающего средства при морской болезни.

Известно, что если подвергнуть человека или некоторых млекопитающих (т.е. кошек, собак) длительному нагружению внешним движением или транспортировке, связанным с необычными или специальными движениями (такими, как качка, колебательные движения, необычные атмосферные условия, большое ускорение, неровности дороги и так далее), то появляются характерные нежелательные и неблагоприятные физиологические симптомы.

Упомянутые симптомы обычно называют “морской болезнью” или “воздушной болезнью”, кинетоз, укачивание в автомобиле или в поезде и так далее. Разумеется, это не действительная болезнь, а комплекс физиологических симптомов, появляющихся у человека в определенных условиях.

Появление этих симптомов зависит от индивида и его (или ее) продромального состояния, тренированности, привычек и биологического состояния. Появление этих симптомов может наблюдаться у всех пассажиров, путешествующих по воздуху и морю, но у

некоторых лиц они появляются также при поездке на автомашинах, автобусе, трамвае, или при подъеме на лифте, на качелях или канатной дороге и так далее.

Нет необходимости обсуждать эти неблагоприятные состояния подробно. Лица, пользующиеся современным транспортом, очень часто подвергаются этому состоянию, которое крайне неблагоприятно, но и опасно в случаях, когда человеку нужно работать во время поездки или транспортировки или вскоре после них. Таким образом, водители автотранспорта, пилоты самолётов, космонавты, астронавты, пилоты военно-воздушных сил или спортсмены, коммерсанты, бизнесмены и так далее, кто должен проявлять высокую и концентрированную интеллектуальную или физическую активность, остро нуждаются в профилактике упомянутого “кинето́за”. Эта потребность до настоящего времени далеко не удовлетворена.

Аналогично этому имеется потребность в профилактике нежелательных симптомов, появляющихся при перевозке млекопитающих (т.е. гигиеническая транспортировка животных и т.д., состояние по окончании перевозки и т.д.).

Композиции, содержащие скополамин (L-6,7-эпокситропинтропат), были первыми препаратами, использованными для профилактики морской болезни. Однако этот алкалоид является сильным парасимпатолитиком, который вызывает видимые расстройства, помрачение сознания, мышечную слабость, сухость во рту и поэтому его использование небезопасно. В настоящее время предпринимаются попытки устранить некоторые побочные явления, вызываемые скополамином, путем введения его внутривенно.

Другая обычно используемая композиция - дименгидри́нат^x - включает 8-хлортеофилиновую соль NN-диметид-2-(дифенилметокси)этиламина в качестве активного ингредиента (дедалон). Использование этой композиции менее опасно, но упомянутая композиция проявляет очень неблагоприятное снотворное седативное действие. Дедалон неблагоприятным образом сказывается на работоспособности и производительности труда при перемещении и после завершения поездки, в некоторых случаях исключая всякую деятельность..

Далее известно, что кавинтон^R (содержащий в качестве активного ингредиента винноцетин^x) уменьшает склонность к кинетозу.

Недостатком кавинтона^R является то что его действие проявляется только через 5-7 дней после введения.

Основные факторы нейрофизиологии кинето́за следующие.

Вестибулярный рецептор, сетчатка глаза и сема́точувствительные рецепторы обычно раздражаются движением и невесомостью. Различные структуры реагируют патологически на необычные раздражители в центральной нервной системе. Реакцией коры головного мозга является головокружение, тошнота, головная боль и сонливость. Реакция лимбической системы проявляется в депрессии. Гипоталамус через гипофиз вызывает усиленное выделение вазпрессина, адренкортикотропного гормона, гормона роста и PPI.

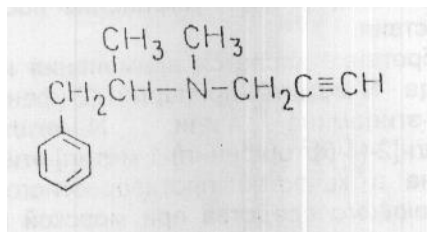
Вестибулярный мозжечок вызывает чрез вегетативную нервную систему холодный пот, бледность, пониженную двигательную функцию желудка, сердечно-сосудистые и дыхательные расстройства. Вестибулярный мозжечок вызывает также рвоту вследствие образования Parvicellularis Retialaris.

Неизвестен точно объект атаки лекарства, действующего против кинето́за. Эффективными средствами являются центрально-атакующий антихолинэргический хиосцин и адренэргический эфедрин и амфетамин. Активность фенотиазина, блокирующего рецепторы допамина D₂ в хеморецепторной зоне возбуждения боли, очень слабая. Эффективными профилактическими средствами являются другие антигистамины, такие как дименгидри́нат, циклизан и циннаризин. В качестве периферически действующих средств можно упомянуть домперидон.

Было необходимо найти средство для профилактики “морской болезни”, которое действовало бы быстро, не вызывало каких-либо побочных действий и без ухудшения физической активности.

Изобретение касается средства, пригодного для профилактики нежелательных и неблагоприятных физиологических симптомов, которые появляются у здоровых людей или млекопитающих, подверженных необычному внешнему движению (т.е. транспортировке).

Особенно предпочтительным примером активных ингредиентов является соединение формулы I (селегилиnum^x):



Известно использование этих соединений в качестве психостимуляторов, антидепрессантов, катаболических средств и средств для потери веса (похудение).

Предпочтительная доза средств согласно изобретению? в каждом отдельном случае составляет около 10-20 мг активного ингредиента общей формулы I. При применении при разовой дозе 10-20 мг каждые 24 ч наблюдалось удовлетворение общее состояние и ранее упоминавшиеся симптомы, появляющиеся вследствие необычных условий передвижения (транспортировки), исчезают при длительном путешествии.

Средство, согласно изобретению, особенно выгодно может быть применено пассажирами и летчиками самолетов и водителями других аппаратов (автомашин, кораблей, воздушных лайнеров и тому подобных).

Согласно изобретению очень пригодна для введения детям, подвергающимся необычным условиям транспортировки (в самолете, на корабле).

Разовая доля детям составляет 35 мг в течение 1 сутки в зависимости от веса тела. Активный ингредиент может быть инкапсулирован необязательно с каким-нибудь носителем.

Желаемое количество активного ингредиента, заключенного в желатиновую капсулу, может быть потреблено непосредственно. Изобретение включает, разумеется, все пероральные дозные формы, т.е. формы, пригодные для введения через рот.

Согласно предпочтительному варианту осуществления изобретения активный ингредиент представлен в форме драже или таблетки, покрытой сахаром или шоколадом. Активный ингредиент введен в середину. Композиция может быть изготовлена в форме следующих препаратов: твердых сладостей (конфет, леденцов, сладостей, nugates, марципанов, необязательно в сахаре или покрытых шоколадом, смешанные сладости, карамели, драже с покрытием и в особенности для детей - жевательная резинка, сироп и сухой сироп).

Добавки определяются внешней нормой композиции. Таким образом могут быть использованы традиционные и обычно применяемые добавки кондитерского производства (т.е. сахара, крахмальный раствор). Композиция согласно изобретению готовят известными методами кондитерской промышленности).

Активный ингредиент общей формулы I обычно диспергирован в теплой композиции.

Изобретение иллюстрируется следующим примером.

Испытание активности.

Испытания на людях проводили на здоровых молодых мужчинах в возрасте 18-23 лет. Физическое состояние кандидатов контролировали соответствующими основными тестами (давление крови, пульс, тест на испытание внимания, во время которых кандидатов стимулировали по методу Кориолиса).

Испытание проводили в обычных условиях: согласие на проведение испытания получено; совершенство системы равновесия контролировали исследованиями уха-горло-

носа и другими исследованиями; физическую активность определяли посредством теста на испытание внимания.

Композицию, содержащую 20 мг селегилинума^x, испытывали и сравнивали с плацебо и дедалоном.

В каждом отдельном случае определяли период времени, проходящий от начала применения стимула Кориолиса, до появления выраженной тошноты (“время резистентности”). Композиции вводили перорально трем группам: 11 человек получали по 20 мг гидрохлорида селегилинума; 11 человек получали плацебо в той же дозе; 11 человек получали по две таблетки дедалона (общее количество 100 мг).

Через 2 ч после введения испытываемой композиции повторяли стимулирование по Кориолису и определяли резистентное время. Тест на испытание внимания завершали после первого и второго раздражения по Кориолису.

Оценка теста:

I. Гидрохлорид селегилинума до введения: $X=8,58$, $S=3,65$;

после введения: $X=14,68$; $T=2,568$; $S=6,97$ значительное.

Можно видеть, что время резистентности улучшилось с 8,58 мин ($T= -2,568$). Это улучшение является значительным.

II. Плацебо.

До введения: $X=3,87$; $S=2,33$;

после введения: $X=6,25$; $T= -1,64$; $S=4,18$ значительное.

В случае с плацебо увеличилось с 3,87 мин до 6,25 мин ($T=1,64$) и это улучшение незначительное.

III. Дедалон.

До введения: $X=4,4$; $S=2,54$;

после введения: $X=11,53$; $T=3,858$; $S=7,3$ значительное

Резистентное время увеличилось с 4,4 мин до 11,53 мин ($T= -3,058$), т.е. изменение является значительным.

Чтобы оценить, является ли различие между активностью селегилинума и дедалона значительным, провели следующие расчеты:

$X=6,1$ $X=7,13$

$S=4,23409$ $S=6,7743$

$P(5\%)=2,886$

$T=0,427622$.

Таким образом, что касается времени резистентности, то значительной разницы между этими двумя композициями нет.

Тест на испытание внимания показывает незначительное изменение между двумя композициями.

Субъективные исследования показывают следующие результаты: плацебо не вызвало никаких изменений, под действием дедалона подопытные лица становились сонными, усталыми и засыпали после испытаний, под действием селегилинума общее состояние становилось приятным (оживленным) и подопытные лица не засыпали.

В настоящее время невозможно дать неоднозначное объяснение механизма действия композиции согласно изобретению. Как следует из обзоров литературы, церебральное допаминергическое стимулирование, т.е. основанное на известной парализующей моноаминоксилазу активности селегилинума, не действует или лишь слабо действует на кинетоз, то мы можем дать два объяснения тому факту, что кинетоз, вызванный стимулом Кориолиса, значительно снижается гидрохлоридом селегилинума: повышение уровня дозы, а при установленном недавно образовании Parvicellularis Reticularis приводит к ослаблению рвоты. Это будет первым лекарственным средством такого сорта; селегилинума гидрохлорид не действует путем повышения уровня допамина, а действует какой-то ещё неизвестный, отличный от этого механизм.

Формула изобретения

Применение гидрохлорида N-метил-N-пропаргил-(2-фенил-1-метил)-этиламина или N-метил-N-пропаргил[2-(4-фторфенил)-1-метил]-этиламина в качестве противорвотного и успокаивающего средства при морской болезни.