

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

208 484 B

(21) A bejelentés száma: 4374/88
(22) A bejelentés napja: 1988. 08. 17.

(51) Int. Cl.⁵

A 61 K 31/135

(40) A közzététel napja: 1990. 04. 30.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 11. 29. SZKV 93/11

(72) Feltalálók:

dr. Perényi András 25%, Budapest (HU)
dr. Utpal, Goswami 15%, Calcutta (IN)
dr. Arató Mihály 15%, Budapest (HU)
dr. Frecska Ede 15%, Budapest (HU)
dr. Knoll József 15%, Budapest (HU)
dr. Béla Árpád 15%, Gyöngyös (HU)

(73) Szabadalmas:

CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek
Gyára Rt., Budapest (HU)

(54) **Eljárás szkizofrénia kezelésére alkalmas, hatóanyagként selegilin savaddíciós sóját tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására**

A találmány selegilin savaddíciós sójának és ismert neuroleptikumoknak keverékéből álló, negatív tüne-

tekkel jellemzett szkizofrénia kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozik.

Találmányunk tárgyát negatív tünetekkel jellemzett szkizofrénia kezelésére alkalmas selegilin savaddíciós sójának például hidrokloridjának (-/-N-(1-fenil-izopropil)-N-metil-2-propinil-amin hidroklorid) és ismert neuroleptikumok keverékét tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására képezi.

A szkizofrén betegek a humán összpopuláció 1%-át teszik ki, ennek a nagylétszámú betegcsoportnak körülbelül egyharmada negatív tünetekkel jellemzett, Crow (Brit. Med. J. 1980 p 66) szerint II. típusú szkizofrénia-ban szenved.

Ezek a betegek érdeklődésüket fokozatosan elvesztik saját maguk és környezetük iránt, érzelmileg egyre sivárabbá válnak és kognitív funkcióik is károsodnak. E betegcsoportban a hagyományos neuroleptikumok – magukban – nem eredményesek, sőt mellékhatásaik révén még talán károsak is. (Perényi és mtsai, Psych. Res. 1984, 13 p 119–127).

A fenti negatív tünetekkel jellemzett betegpopulációban Crow és mtsai morfológiai elváltozásokat feltételeznek. (1980, Brit. J. Psych.) Ezt a hipotézist mások vizsgálatai szintén alátámasztották. [Biol. Psych. 19 (8) p 1237 (1984), Arch. Gen. Psychiatry 43 p 136 (1986)].

Egyesek noradrenerg hiperfunkciót találtak krónikus szkizofrénia-ban. [Gomes, Brit. J. Psych. 137 p 346 (1980)].

A negatív tünetekkel jellemzett szkizofrén betegek kezelésére számos gyógyhatású vegyülettel végeztek kísérleteket, de jelentős eredmény eddig nem ismeretes az irodalomból.

Egy valóban hatékony készítmény lehetővé teszi, hogy nagyon sok esetben az eddig elmeszociális otthonokban vagy akut felvételes osztályokon kezelt beteg hazabocsátható állapotba kerüljön.

Ismeretes, hogy a selegilin-hidroklorid a monoaminooxidáz-B (MAO-B) enzim hatását gátolja, mely így dopamin agonistaként hat a központi idegrendszerre. A MAO-B enzimre gyakorolt gátlástól függetlenül is van a selegilin hidrokloridnak dopaminerg tónust fokozó hatása.

Neuroleptikumokon a Dictionary of Pharmacology-ben (Blackwell Scientific. Publ. Oxford 1985 p 143) definiált vegyületcsoportot értjük, mely legismertebb képviselői a klórpromazin, trifluoperazin, levomepromazin, haloperidol és a pimozid. A fenntartó neuroleptikus kezelést az orvosi gyakorlatban szokásos dózissal végezzük.

A selegilin savaddíciós sóját napi 1–50 mg előnyösen 5–20 mg dózisban egy vagy több ismert neuroleptikumot is tartalmazó gyógyszerkészítmény formájában alkalmazzuk elsősorban orálisan kapszula, tableta, szirup, oldat vagy intramuszkuláris injekció alakjában. A kezelést legalább 1 hónapig ajánlatos folytatni, de ennél jóval hosszabb időtartamú adagolás is lehetséges a beteg állapotától függően.

Az alkalmazott selegilin-hidroklorid többek között a 154 655. és a 187 775. sz. magyar szabadalmi leírásokban ismertetett módon állítható elő. Az ismert módon kifejezés az összes, a technika állásából ismert selegilin szintézisre utal. A selegilin-hidroklorid követ-

kező biológiai hatásait ismertette jelen szabadalmi bejelentésünk napja előtt a szakirodalom több-kevesebb kísérleti eredményt közölve: pszichostimuláns, vérnyomáscsökkentő, antidepresszáns, anyagcserefokozó, fogyasztóm, MAO-B inhibeáló (151 090. sz. és 154 655. 1sz. magyar szabadalmi leírások) Parkinson-kór ellenes /J. Neurol Transm. 36, p 303 (1975) és tengeribetegség elleni hatások. (197 510. 1sz. magyar szabadalom)

5 A humán klinikai vizsgálatok az antidepresszáns, tengeribetegség elleni, MAO-B inhibeáló és a Parkinson-kór ellenes hatás létezését igazolták.

10 A szkizofrénia és a Parkinson-kór egyaránt kapcsolatos dopaminerg változásokkal, de a két betegség klinikai, patofiziológiai alapjai és terápiája teljesen eltérő. Egészen más elhelyezkedésű agyterületek és különböző patomechanizmusok játszanak szerepet a két betegség folyamatában.

15 Ezek ismeretében meglepő, hogy a negatív tüneteket mutató krónikus szkizofrénia kezelésére a selegilin-hidroklorid alkalmasnak bizonyult.

1. példa

25 Nyílt vizsgálat során a szelektív MAO-B inhibitor hatású selegilin-hidrokloriddal [(-)-N-(1-fenil-izopropil)-N-metil-propinil-amin-hidroklorid] történő negatív tünetekkel jellemzett szkizofrénia-ban szenvedő betegek kezelését tanulmányoztuk.

30 Tizenhárom krónikus szkizofrénia-ban szenvedő férfibeteg vett részt a vizsgálatban. Mindegyik beteget krónikus pszichiátriai betegek kezelésére szolgáló otthonokban ápolták. Az átlagos életkoruk 48,32 (SD = 13,2) év volt. Egyikük sem szenvedett klinikailag lényegesnek tekinthető tardív diszkinéziában. A vizsgálatban való részvétel kritériuma volt, hogy a selegilin-hidroklorid szedése előtt kétszer elérje a beteg az NSR-skálán (Negative Symptom Rating Scale = NSRS; Iager et al 1986) a 10-es értéket. A pszichés állapot követésére az NSR-skálát és a BPR-skálát (Brief Psychiatric Rating Scale; Guy, 1976) használtuk. A BPRS tényezőit a statisztikai értékelésnél is használtuk. A pszichés állapot meghatározása a vizsgálat előtt (a 0. napon), a 10., 25. és 45. napon a vizsgálat folyamán, valamint 30 nappal a selegilin kezelés megszüntetése után (75. nap) történt.

45 Az „0” nap pontértékéül a második előzetes vizsgálat eredményét használtuk. A selegilin-hidrokloridot a betegek folyamatos antipszichotikus terápia mellett kapták. Az első 5 napon 5 mg, a 6–10. napon 10 mg, a 11–45. napon pedig 15 mg selegilin-hidroklorid volt a napi dózis. Az antipszichotikus kezelés a vizsgálat előtt és alatt állandó volt. A következő neuroleptikumokat alkalmazzuk: klórpriomazin, levopromazin, haloperidol, trifluoperazin és pimozid. Az átlagos dózis klórpromazin ekvivalensben számítva 843,12 (SD = 351,9) mg volt. Minden beteg állapotát egy-egy meghatározott kutató értékelte az egész vizsgálat során.

50 Az 1. táblázat mutatja be a különböző értékelési módszerekkel kapott pontértékeket a 0., 10., 25., 45. és

75. napon. Látható, hogy a betegek lényegesen alacsonyabb pontszámot kaptak az NSR-skálán és az energia tényező esetében a BPR-skálán a 0. naphoz képest a 10., 25., 45. és 75. napon. Káros hatásokat nem tapasztaltunk. Miután a pozitív tünetek nyilvánvalóan a dopamin hiperaktivitással függenek össze ezért elméletileg

fennáll annak a kockázata, hogy a dopamin agonisták erősíthetik a pozitív tüneteket. Vizsgálatunk során a selegilin-hidroklorid nem okozott lényeges változást a teljes BPR-skálán mért pontértékben, illetve azokban a BPR skálán mért tényezőkben, melyek a pozitív szimp-tómákra vonatkoznak.

1. Táblázat

Teljes pontértékek a rövid pszichiátriai osztályozó skálán [Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)], a BPRS tényezők pontszámai és a negatív szimp-tómákat osztályozó skálán [Negative Symptom Rating Scale (NSRS)] mért pontszámok a 0., 10., 25., 45. és 75. napokon.

	0. nap	10. nap	25. nap	45. nap	75. nap
	Átlag SD	Átlag SD	Átlag SD	Átlag SD	Átlag SD
BPRS teljes pontszám	34,76 9,0	31,99 9,1	32,46 9,2	34,07 9,3	31,99 8,7
Teljes pontszám a BPRS szorongásdepresszió tényezőnél	6,00 1,9	5,76 1,6	5,92 1,9	6,00 1,9	5,76 1,0
Teljes pontszám a BPRS anergia tényezőnél	10,69 3,9	8,92 3,6 ²	8,00 3,0 ³	9,61 3,9 ²	9,69 3,9 ¹
Teljes pontszám a BPRS gondolkodási zavar tényezőnél	7,53 2,4	6,84 3,1	7,53 3,3	7,15 3,3	7,00 3,1
Teljes pontszám a BPRS aktivációs tényezőnél	5,07 1,9	5,07 1,6	4,92 1,7	5,15 1,5	4,61 1,7
Teljes pontszám az ellenséges gyanakvás tényezőnél	5,46 1,9	5,38 2,5	6,00 3,6	6,1 3,6	4,92 2,7
Teljes NSRS pontszám	29,15 10,9	24,23 14,3 ¹	21,91 12,7 ³	24,69 12,8 ¹	23,30 11,4 ²

Megjegyzés statisztikai analízisnél a Friedmann tesztet és a Wilcoxon rangsor összeg tesztet alkalmaztuk mint post hoc eljárást.

1. Signifikánsan különbözik a 0. naptól $p < 0,05$
2. Signifikánsan különbözik a 0. naptól $p < 0,01$
3. Signifikánsan különbözik a 0. naptól $p < 0,005$

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás hatóanyagként (-)-N-(1-fenil-izopropil)-N-metil-2-propinil-amin(selegilin) savaddíciós sóját és neuroleptikumként klórpromazint /2-klór-N,N-dimetil-10H-fenotiazin-10-propánamid- vagy levopromazint/ (-)-N,N-dimetil-10H-fenotiazin-10-propánamid), vagy trifluoperazint/ (10-[3-(4-metil-1-piperazinil)-propil]-2- (trifluor-metil)-10H-fenotiazin) vagy haloperidolt /4-[4-(4-klór-fenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-1-(4-fluorfenil)-1-butanon/ vagy pimozi-
dot /1-[1-[4,4-bisz(4-fluorofenil)-butil]-4-piperidil]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on/ tartalmazó

gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az ismert módon előállított selegilin valamely savaddíciós sóját és klórpromazint vagy levopromazint vagy trifluoperazint vagy haloperidolt vagy pimozi-
dot a gyógyszergyártásban szokásosan alkalmazott töltő-, hígító-, hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekevertünk és negatív tünetekkel jellemzett (II. típusú) szkizofrénia kezelésére alkalmas gyógyászati készítménnyé alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy savaddíciós sóként a (-)-N-(1-fenil-izopropil)-N-metil-2-propinil-amin (selegilin) hidrokloridját alkalmazzuk.