



УКРАЇНА

(19) UA (11) 83011 (13) C2
(51) МПК (2006)
A01N 43/04 (2006.01)
A61K 31/70

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОЛУКИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТЮТЮНОВОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ ТА СИНДРОМУ ВІДМІНИ

1

(21) a200504725
(22) 06.11.2003
(86) PCT/US2003/035532, 06.11.2003
(31) 60/424,972
(32) 08.11.2002
(33) US
(46) 10.06.2008, Бюл.№ 11, 2008 р.
(72) ЛУКАС СКОТТ
(73) ЗЕ МАКЛІН ХОСПІТАЛ КОРПОРЕЙШН
(56) US 5278176
US 5472958

(57) 1. Спосіб лікування або приглушення тютюнової або нікотинової залежності чи уживання цих речовин, який включає введення ссавцеві терапевтично ефективної кількості сполуки, котра вибирається з групи, яка складається із сполуки, що містить цитидин, сполуки, що містить цитозин, сполуки, що містить уридин, сполуки, що містить креатин, сполуки, що містить аденозин та сполуки, що підвищує рівень аденозину.

2

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що сполука, котра містить цитидин, являє собою цитидин.
3. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що сполука, котра містить цитидин, додатково включає холін.
4. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що сполука, котра містить цитидин, являє собою CDP-холін.
5. Спосіб за п. 4, який відрізняється тим, що CDP-холін вводять перорально.
6. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що сполука, котра містить цитидин, являє собою CDP.
7. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що введення є затяжним.
8. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що ссавець являє собою людину.
9. Спосіб за п. 8, який відрізняється тим, що людина є дитиною або підлітком.
10. Спосіб за п. 8, який відрізняється тим, що людина є літньою людиною.

Даний винахід стосується способів лікування або приглушення тютюнової чи нікотинової залежності або уживання цих речовин

Розлади, умовлені зловживанням речовин, являють собою унікальні ускладнення для пацієнтів, клініцистів та піклувальників Ці розлади важко діагностувати недовозначно, і острах соціального осуду, так само як і відсутність простої та ефективної терапії часто має результатом пацієнтів, котрі не бажають розкривати свої симптоми професійним медикам, що призводить до несприятливих соціальних та медичних наслідків. Розлади, зумовлені зловживанням речовин, наприклад, уживанням тютюну або нікотину, або залежність від цих речовин мають місце у людей будь-якого віку та походження.

Використання речовин, таких як тютюн або нікотин, часто призводить до звикання та залежності від цих речовин, що спричиняє різноманітні несприятливі наслідки, включаючи клінічну токсичність, ушкодження тканин, фізичну залежність та симптоми відміни, і порушену здатність підтримувати

належні соціальні та професійні відносини. Етіологія зловживання речовинами або залежності невідома, хоча постулюється, що визначальними є такі фактори як фізичні характеристики споживача (наприклад, генетична схильність, вік, вага), його індивідуальність або соціально-економічний клас.

Як виявляється, прості та ефективні фармакологічні засоби лікування таких розладів у теперішній час є досить рідкими. Було б корисно запровадити фармакотерапії, придатні застосування всім населенням, включаючи літніх людей та дітей, для лікування тютюнової або нікотинової залежності чи уживання цих речовин.

Загалом, даний винахід стосується способів лікування або приглушення тютюнової або нікотинової залежності чи уживання цих речовин шляхом введення ссавцеві терапевтично ефективної кількості сполуки, що містить цитидин, що містить цитозин, що містить креатин, що містить уридин, що містить аденозин або сполуку, що підвищує рівень аденозину. Будь-яка із сполук даного винаходу, що містить цитидин, що містить цитозин, що містить

(13) C2

(11) 83011

(19) UA

креатин, що містить уридин, що містить аденозин або сполуку, то підвищує рівень аденозину, може вводитися окремо.

У варіантах, яким віддається перевага, сполукою, що містить цитидин, є цитидин, CDP, або CDP-холін; сполука, що містить цитидин, включає холін; і ссавець являє собою дитину людини, підлітка, дорослого або літню людину. В інших варіантах, яким віддається перевага, CDP-холін вводиться перорально, і це введення є затяжним, наприклад, лікування проходить протягом періоду, що перевищує 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21, 30, 60, 90 або 180 діб, або протягом періоду, що перевищує один рік.

В інших варіантах, яким віддається перевага, ссавцеві також вводиться мозковий фосфоліпід (наприклад, лецитин) або попередник мозкового фосфоліпиду (наприклад, жирна кислота або ліпід). В інших варіантах, яким віддається перевага, ссавцеві також вводиться антидепресант.

Під виразом "тютюн" мається на думці будь-яка форма тютюну, включаючи сигарети, сигари та бездимний тютюн.

Під виразом "зловживання" мається на думці надлишкове використання речовини, зокрема таке, що може модифікувати функції тіла.

Під виразом "залежність" мається на думці будь-яка форма поведінки, котра вказує на змінену або знижену здатність приймати рішення, що спричинена, принаймні частково, уживанням тютюну або нікотину. Характерні форми залежної поведінки можуть приймати форму антисоціальної або неадекватної поведінки та включають такі типи поведінки, що спрямовані на бажання, планування, придбання та застосування тютюну чи нікотину. Цей вираз також включає фізичне прагнення до тютюну або нікотину, що може або може не супроводжуватись фізіологічною залежністю, так само як і стан, в якому є примус щодо уживання тютюну або нікотину, безперервно або періодично, з метою відчуття його фізичні ефекти або уникнути дискомфорту, зумовленого відсутністю цих речовин. Форми залежності включають привикання, тобто емоційну або фізіологічну залежність від тютюну або нікотину для послаблення напруження та емоційного дискомфорту; толерантність, тобто прогресуюча потреба у підвищенні доз для досягнення та підтримання потрібного ефекту, схильність, тобто фізична або фізіологічна залежність, що знаходиться поза добровільним контролем, і вживання тютюну або нікотину для запобігання симптомів відміни. На цю залежність може впливати ряд факторів, включаючи фізичні характеристики споживача (наприклад, генетична схильність, вік, стать або вага), індивідуальність або соціально-економічний клас.

Під виразом "лікування" мається на думці медичне керування пацієнтом з наміром лікування, послаблення або запобігання захворюванню, патологічному стану або розладу. Цей вираз включає активне лікування, тобто лікування, що спрямоване специфічно у напрямку послаблення захворювання, патологічного стану або розладу, і також включає етнотропну терапію, тобто лікування, що спрямоване у напрямку вилучення причини даної хвороби, патологічного стану або розладу.

Крім того, цей вираз включає паліативне лікування, тобто лікування, що має на меті послаблення симптомів, а не лікування самої хвороби, патологічного стану або розладу; превентивне лікування, тобто лікування, спрямоване на запобігання даної хвороби, патологічного стану або розладу, та підтримувальну терапію, тобто терапію, котра застосовується для доповнення іншої специфічної терапії, що спрямована на послаблення даної хвороби, патологічного стану або розладу. Вираз "лікування" також включає симптоматичне лікування, тобто лікування, що спрямоване у напрямку конституціональних симптомів даної хвороби, патологічного стану або розладу.

Під виразом "приглушення" мається на думці послаблення бажання, погребі або кількості уживань тютюну або нікотину.

Під виразом "терапевтично ефективна кількість" мається на думці така кількість сполуки, що містить цитидин, що містить цитозин, що містить креатин, що містить уридин, що містить аденозин та сполуку, що підвищує рівень аденозину, котра є достатньою, щоб викликати цілющий, лікувальний, профілактичний, стабілізуючий або поліпшуючий ефект у лікуванні або приглушенні тютюнового або нікотинного вживання чи залежності.

Під виразом "сполука, що містить цитидин" мається на думці будь-яка сполука, що включає як компонент цитидин, CMP, CDP, CTP, dCMP, dCDP або dCTP. Сполуки, що містять цитидин, можуть включати аналоги цитидину. Сполуки, що містять цитидин, яким віддається перевага, включають, без будь-яких обмежень, CDP-холін та цитидин 5'-дифосфохолін, котрий часто готують як цитидин 5'-дифосфохолін [натрієва сіль], відомий також як цитиколін.

Під виразом "сполука, що містить цитозин" мається на думці будь-яка сполука, котра включає як компонент цитозин. Сполуки, що містять цитозин, можуть також включати аналоги цитозину.

Під виразом "сполука, що містить аденозин" мається на думці сполука, котра включає як компонент аденозин. Сполуки, що містять аденозин, можуть також включати аналоги аденозину.

Під виразом "сполука, що підвищує рівень аденозину" мається на думці будь-яка сполука, котра підвищує рівні аденозину у мозку, наприклад, сполуки, котрі інгібують або змінюють транспорт або метаболізм аденозину (наприклад, дипіридамола або S-аденозилметіонін).

Під виразом "сполука, що містить уридин" мається на думці будь-яка сполука, котра включає як компонент уридин або UTP. Сполуки, що містять уридин, можуть включати аналоги уридину, наприклад, триацетил уридин.

Під виразом "сполука, що містить креатин" мається на думці будь-яка сполука, котра включає як компонент креатин. Сполуки, що містять креатин, можуть включати аналоги креатину.

Під виразом "фосфоліпід" мається на думці ліпід, котрий містить фосфор, наприклад, фосфатидинової кислоти (наприклад, лецитин), фосфогліцерини, сфінгомієлін та плазмалогени. Під виразом "фосфоліпідний попередник" мається на думці речовина, котра вбудовується у фосфоліпід підчас

синтезу даного фосфоліпиду, наприклад, жирні кислоти, гліцерин або сфінгозин.

Під виразом "дитина або підліток" мається на думці особа, котра ще не досягла повного розвитку та зрілості. Загалом, вік дитини або підлітка складає менше двадцяти одного року.

Під виразом "літня людина" мається на думці особа, котра знаходиться у пізній стадії життя. Загалом, вік літньої людини перевищує шістдесят років.

Сполуки, що застосовуються у даному винаході, є відносно нетоксичними, і CDP-холін, уридин та триацетил уридин, зокрема, зрозумілі з фармакокінетичної точки зору, і, як відомо, ссавці мають високу толерантність до цих речовин. Таким чином, даний винахід запроваджує терапевтичні засоби, котрі, вірогідно, спричиняють лише незначні несприятливі ефекти і можуть призначатись дітям та підліткам, так само як і дорослим, або пім, чіє здоров'я порушене через існуючий фізичний стан.

Інші особливості та переваги стануть більш очевидними із наступного опису та формули винаходу.

Фігура 1 являє собою діаграму ефектів, котрі виявляє цитиколін щодо уживання тютюну.

Фігура 2 є схематичною ілюстрацією молекулярної структури CDP-холіну.

Винахід, що описаний у даному тексті, стосується способів лікування або приглушення тютюнової або ніотинової залежності чи уживання цих речовин.

З цією метою даний винахід описує використання сполук, що містять цитидин, що містять цитозин, що містять креатин, що містять уридин, що містять аденозин та сполуку, що підвищує рівень аденозину, для послаблення симптомів цих розладів. Сполука, що містить цитидин, якій віддається перевага, являє собою CDP-холін (на який також посилаються як на цитиколін або CDP холін [натрієва сіль]), сполука, що містить аденозин, якій видається перевага, являє собою S-аденозилметіонін (SAdMe), і сполука, що містить уридин, якій віддається перевага, являє собою триацетил уридин.

Сполуки, що містять цитидин, що містять цитозин, що містять уридин, що містять креатин, що містять аденозин або сполуки, то підвищують рівень аденозину, можуть застосовуватись разом і іншими сполуками, котрі є попередниками для синтезу мозкових фосфоліпідів, наприклад, жирними кислотами, ліпідами або лецитином.

Тютюнове або ніотинове уживання, або залежність

Як не дивно, автори відкрили, що CDP-холін є корисним для лікування тютюнової або ніотинової залежності чи уживання, і вони вважають, що корисними можуть бути й інші споріднені сполуки. Дані, які наведені на Фігурі 1, показують, що застосування цитиколіну знижує уживання тютюну (виражене як кількість сигарет, котрі викурюються за добу) у порівнянні з уживанням людськими суб'єктами, котрі отримували плацебо.

Сполуки, що містять цитидин та цитозин

Корисні сполуки, що містять цитидин або цитозин, можуть включати будь-яку сполуку, котра містить одну із наступних сполук: цитозин, цити-

дин. CMP, CDP, CTP, dCMP, dCDP та dCTP. Сполуки, що містять цитидин, яким віддається перевага, включають CDP-холін та цитидин 5'-дифосфохолін [натрієва сіль]. Цей перелік сполук, що містять цитидин та цитозин, запроваджений для ілюстрації, а не для обмеження даного винаходу, і сполуки, що описані вище, є у продажу, наприклад, від фірми Sigma Chemical Company (St. Louis, MO).

CDP-холін являє собою природну сполуку, котра гідролізується до своїх компонентів, цитидину та холіну, *in vivo*. CDP-холін синтезується із цитидин-5'-трифосфату та фосфохоліну з супутнім одержанням неорганічного пірофосфату в оборотній реакції, яка каталізується ферментом CTP: фосфохолін цитидилтрансфераза (Weiss, Life Sciences 56*637-660, 1995). CDP-холін є у наявності для перорального введення у вигляді 500мг довгастої таблетки. Кожна таблетка містить 522,5мг CDP-холін натрію, що еквівалентно 500мг CDP-холіну. Маються також відповідні таблетки плацебо. Наповнювачами, що містяться як в активній, так і плацебо таблетках, є тальк, стеарат магнію, колоїдний діоксид кремнію, гідрована касторова олія, натрій карбокси-метилцелюлоза та мікрокристалічна целюлоза. Молекулярна структура CDP-холіну [натрієва сіль] подана на Фігурі 2.

Інші препарати для лікування або приглушення тютюнового або ніотинового уживання чи залежності можуть приймати форму сполуки, що містить цитозин або цитидин у комбінації з фармацевтично прийнятним розріджувачем, носієм, стабілізатором або наповнювачем.

Сполуки, що містять аденозин та сполуки, що підвищують рівень аденозину

Сполуки, що містять аденозин або підвищують рівень аденозину, також є корисними терапевтичними засобами. Корисні сполуки, що містять аденозин, або сполуки, що підвищують рівень аденозину, включають, без обмежень, будь-яку сполуку, котра містить один із наступних аденозинів, ATP, ADP або AMP. Однією зі сполук, що містять аденозин, якій віддається перевага, є S-аденозилметіонін (SAdMe).

Крім того, відомі сполуки, що здатні підвищувати рівні аденозину з допомогою інших механізмів. Наприклад, поглинання аденозину може інгібуватись рядом відомих сполук, включаючи пропентофілін [описаний у патенті США за №5919789]. Інша відома сполука, що інгібує поглинання аденозину, є EHNA.

Іншими корисними сполуками, що можуть бути використані для підвищення рівнів мозкового аденозину, є такі, котрі інгібують ферменти, які руйнують аденозин (наприклад, аденозин деаміназа або аденозин кіназа). Нарешті, може використовуватись також призначення сполук, котрі містять аденозин або попередники аденозину, котрі вивільнюються як аденозин *in vivo*.

Сполуки, що містять уридин

Уридин та сполуки, що містять уридин, запроваджують корисні терапії, оскільки ці сполуки можуть бути перетворені у CTP, фактор, котрий лімітує швидкість PC біосинтезу [Wurtman et al., Biochemical Pharmacology 60:989-992, 2000]. Корисні сполуки, що містять уридин, включають, без

обмежень, будь-яку сполуку, яка містить уридин, UTP, UDP або UMP. Сполукою, що містить уридин, якій віддається перевага, є триацетил уридин. Люди виявляють високу толерантність до уридину, сполук, що містять уридин, та їх аналогів.

Сполуки, що містять креатин

Креатин та сполуки, що містять креатин, застосовують корисні терапії, оскільки ці сполуки, шляхом підвищення мозкових рівнів фосфоліпиду, можуть підвищувати рівні АТФ. Як відомо, люди виявляють високу толерантність при відносно великих дозах до креатину та сполук, що містять креатин.

Застосування

Для створення придатних препаратів або композицій для уживання пацієнтами використовується звичайна фармацевтична практика. Перевага віддається пероральному введенню, але може використовуватись і будь-яка інша схема, наприклад, парентеральна, внутрішньовенна, підшкірна, внутрішньом'язова, внутрішньочерепна, внутрішньоочна, офтальмологічна, внутрішньошлункова, внутрішньокапсульна, інтраспинальна, інтрацистернальна, інтраперитонеальна, інтраназальна або аерозольна. Терапевтичні препарати можуть бути у формі рідин, таблеток або капсул, і для інтраназальних препаратів у формі порошків, назальних крапель або аерозолів.

Способи для виготовлення препаратів, добре відомі у даній галузі, описані, наприклад, у [книзі "Remington: The Science and Practice of Pharmacy" (20th ed.) ed. A.R. Gennaro, 2000, Lippincott, Philadelphia, P.A.]. Препарати для парентерального введення можуть, наприклад, містити наповнювачі, стерильну воду, сольовий розчин, поліалкіленгліколи, такі як поліетиленгліколь, олій розчинного походження або гідровані нафталіни.

При потребі можуть використовуватись системи доставки повільного або продовженого виділення. Для контролю виділення даних сполук можуть бути використані біосумісні, ті що піддаються біодеградації полімери, такі як лактидний полімер, сополімер лактиду/гліколізу або сополімери поліоксидилену-поліоксипропілену. Інші потенційно придатні парентеральні системи доставки включають частинки етилен-вінілацетатних сополімерів, осмотичні помпи, імплантовані інфузійні системи та ліпосоми. Препарати для інгаляції можуть містити наповнювачі, наприклад, лактозу, або можуть бути водними розчинами, котрі містять, наприклад, поліоксидилен-9-лауриловий ефір, гліколят та деоксигліколят, або можуть являти собою олійні розчини для введення у формі назальних крапель, або як гель.

Краще, коли сполуки даного винаходу, такі як CDP-холін, застосовуються при дозуванні принаймні 500мг два рази на добу за пероральною схемою CDP-холін перорального введення є біологічно доступним з абсорбцією більше 99% CDP-холіну та або його метаболітів і менше 1% екскреції у фекаліях. CDP-холін, уживаний перорально або внутрішньовенно, швидко перетворюється у два основних циркулюючих метаболіти, холін та

цитидин. Основними шляхами екскреції є легені (12,9%) та сеча (2,4%); залишок дози (83,9%) очевидно метаболізується та зберігається у тканинах.

Загалом, сполуки даного винаходу, такі як CDP-холін, уридин, UTP, креатин або SAME, застосовуються при дозуванні, що відповідає очікуваному ефекту, і призначаються, типово, у вигляді стандартних лікарських форм. Краще коли дозування варіює від 50мг на добу до 2000мг на добу. Точне дозування даної сполуки може залежати, наприклад, від віку та ваги реципієнта, схеми введення та складності і природи симптомів, що мають лікуватись. Загалом, вибрана доза має бути достатньою для лікування або приглушення тютюнового або нікотинного уживання чи залежності, або одного або більшої кількості їх симптомів, без спричинення значного токсичного або небажаного побічних ефектів. Як зазначалось вище, схемою введення для більшості препаратів, якій віддається перевага, є пероральна.

У випадку CDP-холіну про випадки передозування не повідомлялось. Токсичність CDP-холіну є у значній мірі самообмежувальною, приймання значних кількостей у передклінічних дослідженнях виявляє звичайні холінергічні симптоми (слиновиділення, слюзотеча, сечовипускання, дефекація та блювання).

Комбінація з іншими терапіями

Сполуки даного винаходу, що містять цитидин, що містять цитозин, що містять креатин, що містять уридин, що містять аденозин та сполуки, що підвищують рівень аденозину, можуть призначатись як монотерапія, у комбінації одна з одною, або у комбінації з іншими сполуками для лікування розладів, пов'язаних зі зловживанням речовин, включаючи сполуки для лікування або приглушення тютюнового або нікотинного уживання чи залежності, або інших супутніх фізіологічних чи психологічних станів.

Сполуки даного винаходу можуть застосовуватись у сполученні з меншими дозами поточних лікувальних засобів для цих розладів, включаючи стимулятори та антидепресанти. Наприклад, сполуки даного винаходу можуть уживатись з фосфоліпідами, наприклад, лецитином, або з мозковими фосфоліпідами попередниками, наприклад, жирними кислотами або ліпідами, або можуть призначатись як допоміжний засіб до стандартної терапії для лікування розладів, спричинених зловживанням речовин.

В одному із прикладів сполука даного винаходу може застосовуватись у комбінації з антидепресантами, протисудомними засобами, анксиолітиками, проти маніакальними засобами, стимулюючими або гіпотензивними лікарськими засобами. Приклади таких лікарських препаратів включають, проте не обмежуючись цим, анксиолітики, альпразолам, буспіرون гідрохлорид, хлородіазепоксиду гідрохлорид, дикалій хлороазепат, дезипраміну гідрохлорид, діазепам, галазепам, гідроксизину гідрохлорид, гідроксизину памоат, лоразепам, мемпроамат, оксазепам, пралазем, прохлороперазину малеат, прохлороперазин, прохлороперазину едисулат, та триміпраміну малеат; протисудомні засоби, амобарбітал, натрій амобарбітал, карбамазепін, хлородіазепоксид, хлородіа-

зепоксиду гідрохлорид, дикалій хлоразепат, діазепам, натрій дивалпрекс, етосуксिमід, етотоїн, габапентин, ламотригін, сульфат магнію, мефенітоїн, мофобарбітал, метсуксिमід, параметадіон, натрій пентобарбітал, фенацетид, фенобарбітал, натрій фенобарбітал, фенсуксимід, фенітоїн, нагрій фенітоїн, примідон, натрій секобарбітал, триметадіон, вальпроєва кислота, та клоназепам; антидепресанти, амітриптиліну гідрохлорид, амоксапін, бупропіону гідрохлорид, кломіпраміну гідрохлорид, дезипраміну гідрохлорид, доксіпін гідрохлорид, флуоксетин, флувоксамін, імипраміну гідрохлорид, імипраміну памоат, ізокарбоксамід, ламотригін, малпротоліну гідрохлорид, нортриптиліну гідрохлорид, пароксетину гідрохлорид, фенелзіну сульфат, протриптиліну гідрохлорид, серталіну гідрохлорид, транілципроміну сульфат, тразодону гідрохлорид, триміпраміну малеат, та венлафаксину гідрохлорид; протиманіакальні засоби, карбонат літію та цитрат літію; засоби проти нав'язливості, флувоксамін та кломіпраміну гідрохлорид; антипсихотичні засоби, ацетопрофену малеат, хлоропромазину гідрохлорид, хлоропротиксен, хлоропротиксену гідрохлорид, клозапін, флуфеназину деканоат, флуфеназину енатрат, флуфеназину гідрохлорид, галоперідолу деканоат, галоперідол, галоперідолу лактат, карбонат літію, цитрат літію, локсапін гідрохлорид, локсапіну сукцинат, мезоридазину бексилат, моліндону гідрохлорид, перфеназин, пімозид, прохлороперазину малеат, прохлороперазин, прохлороперазину едисилат, промазину гідрохлорид, рисперидон, тіоридазин, тіоризадину гідрохлорид, тіотиксен, тіотиксену гідрохлорид та трифлуоперазину гідрохлорид; седативно-гіпнотичні

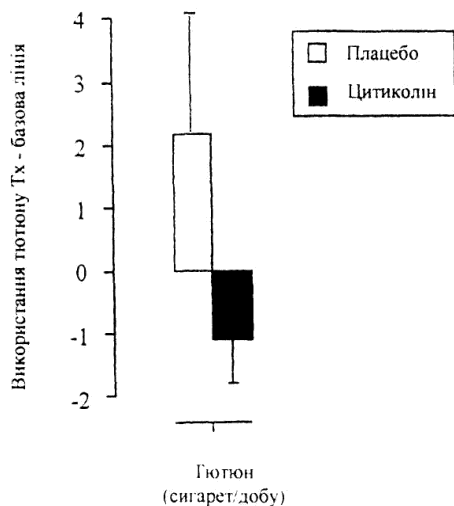
лікарські засоби, амобарбітал, натрій амобарбітал, апробарбітал, бутабарбітал, хлораль гідрат, хлордіазепоксиду гідрохлорид, дикалій хлоразепат, діазепам, дифенілгідрамін, естазолам, етхлорвінол, флуразепаму гідрохлорид, глутетимід, гідроксизину гідрохлорид, гідроксизину памоат, лоразепам, метотримепразину гідрохлорид, мідазоламу гідрохлорид, не прописано, оксазепам, натрій пентобарбітал, фенобарбітал, натрій фенобарбітал, квазепам, натрій секобарбітал, темазепам, триазолам та зоплілему тартрат; стимулятори, декстроамфетаміну сульфат, метамфетаміну гідрохлорид, метилфенілату гідрохлорид та пемолін; і гіпотензивні засоби, клонілін.

Інші варіанти

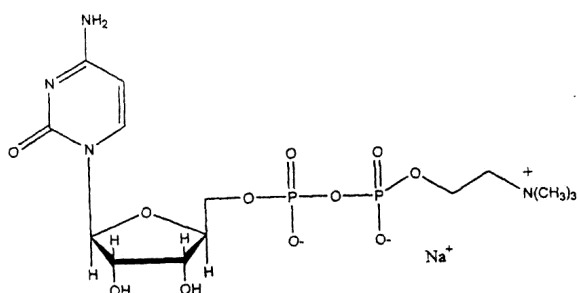
На всі публікації, патенти, патентні заявки, що згадані у цій специфікації, посилання зроблені у такій самій мірі як робились би на кожну незалежну публікацію або патентну заявку.

Хоча даний винахід описаний у зв'язку з його специфічними варіантами, зрозуміло, що можуть бути зроблені додаткові модифікації, і дана заявка, як мається на думці, охоплює будь-які варіації, застосування або адаптації даного винаходу з урахуванням, загалом, принципів даного винаходу і включаючи такі відхилення від даної заявки, що знаходяться у межах відомої або звичайної практики у даній галузі, до якої належить даний винахід, і можуть бути застосовані до суттєвих рис, що розкриті вище, і підпадають під обсяг формули винаходу, що додається.

Інші варіанти містяться у пунктах формули винаходу.



Фігура 1



Фігура 2