

17 28/95

KÖZZÉTÉTEL
FELDANI

16733

7 1 5

3,7-DIAZA-BICIKLO[3,3,1] -NONÁN-VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ
GYÓGYÁSZATI KÉSZITMÉNYEK

KALI-CHEMIE PHARMA GmbH, Hannover, Német Szövetségi
Köztársaság

A bejelentés napja: 1995. 06. 14.

Elsőbbsége: 1994. 06. 17. (P 44 21 324.7) DE

K i v o n a t

A találmány szerinti gyógyászati készítmények
hatóanyagként (I) képletű N-izobutil-N'-izopropil-9,9-penta-
metilén-3,7-diaza-biciklo[3,3,1] nonánt vagy annak gyógyásza-
tilag alkalmazható savaddíciós sóit tartalmazzák. Ezek a
készítmények a szupraventrikuláris aritmia kezelésére
alkalmasak.-

327/97

95-12.01.

1728/95

KÖZZÉTÉTEL
FELDANI

18733

A

Képviselő: Dr.Jalsovszky Györgyné ügyvéd

Társképviselő: Dr.Tóth-Urbán László ügyvéd

1995 JÚN 14

Elsőbbség
pl.

327/97

3,7-DIAZA-BICIKLO[3,3,1] -NONÁN-VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ

GYÓGYÁSZATI KÉSZITMÉNYEK

KALI-CHEMIE PHARMA GmbH, Hannover, Német Szövetségi

Köztársaság

Feltalálók:

ZIEGLER Dieter, Hemmingen,

BRÜCKNER Reinhard, Hannover,

SCHÖN Uwe, Burgdorf,

Német Szövetségi Köztársaság

A bejelentés napja: 1995. 06. 14.

Elsőbbsége: 1994. 06. 17. (P 44 21 324.7)

Német Szövetségi Köztársaság

A találmány N-izobutil-N'-izopropil-9,9-pentametil-
lén-3,7-diaza-biciklo[3,3,1] nonán (Bertosamil) és

gyógyászatiilag alkalmazható savaddíciós sói felhasználására vonatkozik szupraventrikuláris aritmia kezelésében, valamint az ehhez a kezeléshez felhasználható gyógyszerkészítmények előállításában. A találmány tárgyát képezik továbbá a Bertosamilt vagy gyógyászatiilag alkalmazható savaddíciós sóit tartalmazó, szupraventrikuláris aritmia kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények.

A találmány feladata a szívpitvari eredetű szívritmus-zavarok kezelésére alkalmas új gyógyászati készítmények kialakítása.

A találmány értelmében ezekben a szupraventrikuláris aritmia kezelésére alkalmas gyógyászati készítményekben hatóanyagként az (I) képletű N-izobutil-N'-izopropil-9,9-pentametilen-3,7-diaza-biciklo[3,3,1]nonánt vagy annak gyógyászatiilag alkalmazható savaddíciós sóit használjuk.

A Bertosamil gyógyászatiilag alkalmazható savaddíciós sói szerves savakkal, például hidrogén-halogenidekkel, vagy szerves savakkal, például kis szénatomszámú alifás mono- vagy dikarbonsavakkal, így ecetsavval, fumársavval vagy borkósavval, vagy aromás karbonsavakkal, így szalicilsavval képezett sók lehetnek.

A találmány értelmében szupraventrikuláris aritmiák kezelésére felhasznált vegyületek a 103 833 sz. európai szabadalmi leírásban ismertetett, és ott a szív oxigénfogyasztását csökkentő, a szívfrekvenciát befolyásoló és szívritmizáló hatásu anyagoknak deklarált 9,9,N,N'-tetraszubsztituált 3,7-diaza-biciklo[3,3,1]nonán-vegyületek közé tartoznak, és az idézett közleményben ismertetésre

kerültek. A vegyületek önmagukban ismert módszerekkel, például az idézett európai szabadalmi leírásban megadott vagy az ott közöltekkel analóg eljárásokkal állíthatók elő.

A fent idézett európai szabadalmi leírásból ismert, hogy az ott felsorolt vegyületek anti-aritmiás hatást fejtenek ki, és anti-aritmiás, illetve a sziv refraktaritási idejét növelő hatásuk, valamint negatív inotróp mellékhatásuk között kedvező arány van. A szivizomzat ritmikus összehúzódásai lényegében a szivizom-szövetek újraingerelhetőségétől (azaz refraktaritásától) és az elektromos ingerlés (azaz a depolarizáció) tartamától függnének. A kélmiai anyagok szivritmusra gyakorolt hatását különböző elektrofiziológiai paraméterek, például a refraktaritási idő és a depolarizáció tartama (azaz az akciópotenciál-tartam) mérése után vizsgálják. A sziv refraktaritását elsősorban a sejtmembránon áthatoló, káliumionokat hordozó áramok határozzák meg. Ebből a szempontból kiemelkedő szerepe van a tranziens káliumkiáramlásnak (a továbbiakban: I_{to}) és a késleltetett káliumkiáramlásnak (a továbbiakban: I_k). Az I_{to} egy gyorsan aktiváló, időfüggően inaktiváló, káliumionokat hordozó, kifelé irányuló ionáram. Ez az áram a korai fázisok repolarizáló árama, ennek megfelelően a korábban repolarizálódó szövetekben (így például a szivpitvar-szövetekben) bír élettani jelentőséggel. Az I_k egy lassan aktiváló, időfüggően nem inaktiváló, káliumionokat hordozó, kifelé irányuló ionáram. Ez az áram a későbbi fázisok repolarizáló árama, ennek megfelelően a később repolarizálódó szövetekben (így például a szivpitvar-szövetekben) bír élettani jelentőséggel. A fenti áramok

blokkolása a refraktaritási idő és a depolarizáció tartamának meghosszabbodásához vezet, ami alatt a szív érzéketlen a nemkívánt külső ingerekkel szemben. A gyógyhatású vegyületek az említett áramok gátlása vagy blokkolása révén fejthetnek ki aritmia-ellenes hatást.

Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy a Bertosamil és savaddíciós sói szelektíven csak a szívpitvarra fejtenek ki a refraktaritási időt és a depolarizáció tartamát növelő hatást. A Bertosamilnak és savaddíciós sóinak hatását tengerimalac szívpitvarból és szívkamrából izolált szívizom-preparátumokon vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy a szívpitvarra gyakorolt, jelentős időtartam-növelő hatáshoz a szívkamra esetén semmilyen hatás, vagy kismértékű időtartam-csökkentő hatás járul. A Bertosamilnak és savaddíciós sóinak az Ito és I_k káliumkiáramlásokra gyakorolt hatását vizsgálva megállapítottuk, hogy a vegyületek szelektíven blokkolják az Ito áramot.

A Bertosamil most felismert, a szívpitvar újraingerelhetőségét szelektíven késleltető hatása (azaz elsődlegesen a szívpitvaron jelentkező aritmia-ellenes hatása) révén igen előnyösen alkalmazható szívpitvar-eredetű aritmiák kezelésére. Így nem várt lehetőség nyílik a szupraventrikuláris aritmiák kezelésére.

A Bertosamilnak és savaddíciós sóinak a szívpitvarra és a tranziens káliumkiáramlásra gyakorolt szelektív hatását in vitro körülmények között végzett standard farmakológiai vizsgálatokkal igazoltuk.

A következő vizsgálatokat végeztük el:

I. A vegyület refraktaritási időre és
akciópotenciál-tartamra gyakorolt hatásának vizsgálata:

A vizsgálatokat tengerimalac szívpitvarból és szívkamrából izolált szívizom-szöveteken végeztük. A szövetdarabokat oxigénnel átbuborékolttatott, felmelegített tápoldatban rögzítettük, és két ingerlő fémelektród segítségével elektromos impulzusokkal (2 Hz, 0,5 ms tartam) folyamatosan összehúzódásokig ingereltük. A szövetösszehúzódásokat kiíró készüléken regisztráltuk.

Egy kettős elektromos impulzus között, amire a szövet kettős összehúzódással reagál, eltelt legrövidebb idő a funkcionális refraktaritási idő. A refraktaritási időt külön-külön határoztuk meg a pitvar- és a kamraszöveten az állandó (hajtó) impulzus és egy további tesztimpulzus közötti időtartam változtatásával. A vegyület hatását úgy vizsgáltuk, hogy a vegyületet hozzáadtuk a tápoldathoz, és a vegyület beadása előtt és után mért refraktaritási időket egybevetettük.

Az akciópotenciál tartamának mérésére a szövetpreparátum egyik sejtjébe 3 mólos kálium-klorid oldattal töltött, finom üvegkapillárisba illesztett mikroelektródát szurtunk, és minden összehúzódásnál regisztráltuk az elektromos aktivitást (= akciópotenciál). Az akciópotenciál tartamát, azaz az elektromos ingerlés (azaz a depolarizáció) tartamát a vizsgált vegyületnek a tápoldatba való beadagolása előtt és után értékeltük.

Az 5 $\mu\text{mol/liter}$ Bertosamil-koncentrációval elért eredményeket az 1. táblázatban közöljük.

1. táblázat

Hatóanyag, dózis	Hatás	
5 $\mu\text{mol/l}$ Bertosamil (szeszkvi-hidrogén- fumarát-só formájában)	Funkcionális refraktaritási idő növekedése, ms	
	Szívpitvar	Szívkamra
	+33	-3
5 $\mu\text{mol/l}$ Bertosamil (dihidrogénfumarát- -só formájában)	Akciópotenciál tartamának növeke- dése, ms	
	Szívpitvar	Szívkamra
	+56	-9

II. Az ionáramok mérése:

A vizsgálatokat izolált tengerimalac- és patkány-szivizomsejteken végeztük feszültségstabilizálós módszerrel. Az Ito-t patkányszívból, az Ik-t tengerimalac-szívból izolált sejteken mértük. A sziveket a kötőszövetek fellazítása céljából proteolitikus enzimmel (kollagenázzal) perfundáltuk. Ezután a szövetet mechanikusan felapritottuk, majd az aprított szövetet rázott fürdőben, tápoldatban sejtjeire oszlattuk szét. A preparátum centrifugálásával szivizom-sejtsuszpenziót különítettünk el. A membránáramok vizsgálatára használt feszültségstabilizálós mérés során a sejtek belsejét elektrolit-oldattal töltött üvegkapillárisba zárt mikroelektroda segítségével egy erősítővel kötöttük össze, ami a membránfeszültségre van beállítva. Ha a membránon ionáram folyik át, azaz amikor felnyílnak az

ioncsatorna-fehérjék, és ennek hatására a membránfeszültség eltolódik, az erősítő ezt az eltolódást ellenárammal kompenzálja, azaz a feszültség "stabilizálódik". A mért ellenáram időbeli lefolyását tekintve megegyezik az élettani ionárammal, azonban ellenkező előjelű. A sejtmembránban a különböző ionáramok aktiválása jellegzetesen a feszültségtől és az időtől függ. Így megfelelő feszültség-programok megválasztásával a különböző áramok megkülönböztethetők egymástól. Ebben a kísérletben 1 $\mu\text{mol/l}$ vegyület hatását vizsgáltuk a különböző ionáramokra. A Bertosamillal elért eredményeket a 2. táblázatban közöljük.

2. táblázat

Hatóanyag, dózis	Az ionáramok blokkolása az alapérték %-ában	
	Tranziens ki-áramlás (Ito)	Késleltetett ki-áramlás (Ik)
1 $\mu\text{mol/l}$ Bertosamil (szeszkvi-hidrogénfumarát-só formájában)	-38	-13

A felsorolt farmakológiai vizsgálati eredmények azt igazolják, hogy a Bertosamil és savaddíciós sói szelektíven a szivpitvarra fejtenek ki aritmia-ellenes hatást, és ennek megfelelően szupraventrikuláris aritmiák kezelésére alkalmasak. A kezeléshez felhasználandó dózisokat egyedileg kell meghatározni, és a szükséges dózis természetesen a kezelendő állapot típusától és az adagolási formától függően változik. Az emberek és nagyobb emlősök kezelésére alkalmas gyógyszerformák általában dózisegységenként 50-150 mg hatóanyagot tartalmazhatnak.

A találmány szerint a vegyületeket szokásos gyógyszerészeti segéd- és/vagy hordozóanyagokkal egyesítve szilárd vagy folyékony gyógyszerkompozíciókká alakíthatjuk. A szilárd készítmények közül az orálisan adagolható készítményeket, így a tablettákat, drazsékat, kapszulákat, porkészítményeket és granulátumokat, továbbá a kupokat említjük meg. Ezek a szilárd készítmények szokásos szerves és/vagy szervetlen gyógyszerészeti hordozóanyagokat, például tejcukrot, talkumot vagy keményítőt, továbbá szokásos gyógyszerészeti segédanyagokat, például sikosítószereket vagy szétesést elősegítő anyagokat tartalmazhatnak. A folyékony készítmények, így a hatóanyag oldatai, szuszpenziói vagy emulziói szokásos hígítószereket, így vizet, olajokat és/vagy szuszpenziós közegeket, például poli(etilén-glikol)-okat és hasonlókat tartalmazhatnak. Ezekhez a készítményekhez további segédanyagok, például konzerválószer, izjavító anyagok és hasonlóak is adhatók.

A hatóanyagokat ismert módszerekkel egyesíthetjük a segéd- és/vagy hordozóanyagokkal, és azokból ismert módon alakíthatjuk ki a kívánt gyógyászati készítményeket. Szilárd gyógyszerformák előállítása céljából például a hatóanyagokat ismert módon összekeverhetjük a segéd- és/vagy hordozóanyagokkal, és a keveréket nedvesen vagy szárazon granulálhatjuk. A granulátumot vagy a port közvetlenül kapszulákba tölthetjük, vagy szokásos módon tablettákká préselhetjük. A tablettákat kívánt esetben szokásos módon drazsírozhatjuk.

A hatóanyagot tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására az oltalmi kör korlátozása nélkül az alábbi példákat közöljük.

1. példa

Tabletták előállítása

Összetétel:

Bertosamil-szeszkvi-hidrogénfumarát	100 rész
Kukoricakeményítő	100 rész
Kukoricakeményítő (nyákhhoz)	20 rész
Precirol ato ^R (glicerín palmitinsavval és sztearinsavval képezett részleges észtere)	5 rész
Aerosil 200 ^R (nagy diszperzitású kovasav)	1 rész
Talkum	<u>3 rész</u>
Összesen:	229 rész

A fenti összetételű tablettákat a következőképpen állítjuk elő:

A hatóanyagot keverőgépben azonos mennyiségű kukoricakeményítővel keverjük össze. A kapott keveréket ionmentes vízből és kukoricakeményítőből készített nyákkal megnedvesítjük, majd granuláljuk. A nedves granulátumot 2 mm száltávolságú szitán átszitáljuk, szárítótálcán 40°C-on megszáritjuk, majd Frewitt gépen 1 mm száltávolságú szitán újra granuláljuk. A granulátumot összekeverjük a Precirollal, a talkummal és a nagydiszperzitású kovasavval, és a keverékből 229 mg tömegű, egyenként 100 mg hatóanyagot tartalmazó tablettákat préselünk.

2. példaKapszulák előállítása

Összetétel:

Bertosamil-szeszkvi-hidrogénfumarát	100 rész
Avicel ^R (mikrokristályos cellulóz)	80 rész
Hidroxi-metil-propil-cellulóz	20 rész
Talkum	4 rész
Magnézium-sztearát	1 rész
Aerosil 200 ^R	<u>6 rész</u>
Összesen:	211 rész

A fenti összetételű kapszulákat a következőképpen állítjuk elő:

A hatóanyagot keverőgépben összekeverjük a mikrokristályos cellulózzal. A kapott keveréket a hidroxi-metil-propil-cellulóz ionmentes vízzel készített oldatával átnedvesítjük, majd granuláljuk. A nedves granulátumot Frewitt gépen 1,6 mm száltávolságu szitán bocsátjuk át, ezután szárítótálcán 40°C-on szárítjuk, végül Frewitt gépen, 1 mm száltávolságu szitán újra granuláljuk. A kapott granulátumot összekeverjük a talkummal, a magnézium-sztearátal és a nagydiszperzitású kovással (Aerosil 200^R, gyártja a Degussa cég), és a keveréket automata kapszulatöltő gépen 211 mg-onként 1-es méretű kemény zselatin kapszulákba töltjük. Minden kapszula 100 mg hatóanyagot tartalmaz.

Szabadalmi igénypontok

1. Az (I) képletű N-izobutil-N'-izopropil-9,9-pentametilén-3,7-diaza-biciklo[3,3,1]nonán és gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sói felhasználása szupraventrikuláris aritmiák kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállításához.

2. Eljárás (I) képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóit hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, azzal j e l l e - m e z v e , hogy a hatóanyagot szokásos gyógyszerészeti hordozó- és/vagy segédanyagok felhasználásával, ismert gyógyszer technológiai műveletekkel szupraventrikuláris aritmia kezelésére alkalmas gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

3. Hatóanyagként (I) képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóit tartalmazó, szupraventrikuláris aritmia kezelésére alkalmas gyógyászati készítmény.

A bejelentő helyett

a meghatalmazott:

Dr. János ...
1091 Budapest, Kőztársaság u. 2-01
Adószám: 41462032-2-01
OTP Számlaszám: 218-98055
14542-2

[Handwritten signature]
[Handwritten text]

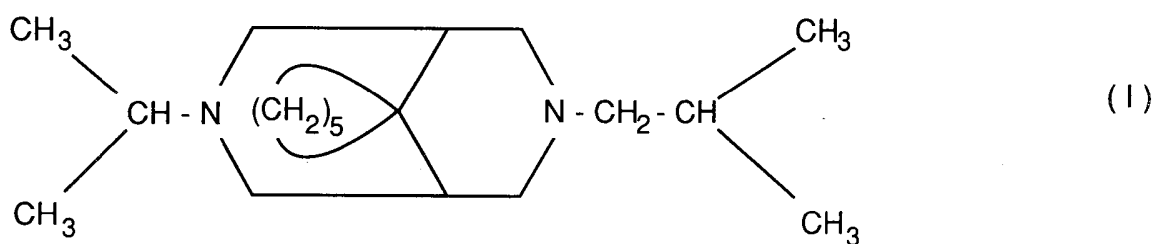
1728/95

18733

18
100

1/1

KÖZZÉTÉTEL
FELHATÁR



327 / 97

Dr. Jánosovics Györgyné
ügyvéd
1093 Budapest, Közvaskút u. 24. I. 11/a.
Adószám: 41462032-2-01
JTP Számlaszám: 218-98055
14542/2