

5853/50

57 584-2

52.294/BE

K I V O N A T

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

Eljárás dopamin-autoreceptor-agonistákat tartalmazó,
gyógyszerfüggőség kezelésére alkalmas gyógyszerkészít-
mények előállítására

Boehringer Ingelheim KG, Ingelheim am Rhein,

Német Szövetségi Köztársaság

A bejelentés napja: 1990. 09.10.

Elsőbbsége: 1989. 09.11. /P 39 30 282.2/

Német Szövetségi Köztársaság

A találmány tárgya eljárás dopamin-autoreceptor-
-agonistákat tartalmazó, gyógyszerfüggőség kezelésére
alkalmas gyógyszerkészítmények előállításaira.

A találmány szerint dopamin-autoreceptor- ago-
nistaként a 6-allil-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-4H-tiazo-
lo[4,5-d]azepint /BHT 920/ vagy az /S/-2-amino-4,5,6,7-
-tetrahidro-6-n-propil-amino-benzotiazolt vagy sóikat
alkalmazzák.

A gyógyszerkészítményekkel a kezelést az elvonás
alatt és még ez után is egy ideig végzik.

Reichle

5853/80

43604

57584--

52.294/BE

S.B.G. & K.
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI
ÉS SZABADALMI IRODA
1061 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.
TELEFON: 183-3733

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

A

NSZÖF:

A 61K 31/425
31/55

Eljárás dopamin-autoreceptor-agonistákat tartalmazó,
gyógyszerfüggőség kezelésére alkalmas gyógyszerkészít-
mények előállítására

Boehringer Ingelheim KG, Ingelheim am Rhein,

Német Szövetségi Köztársaság

Feltalálók: prof. dr. KUTTER, Eberhard, Ingelheim am Rhein,

dr. SCHINGNITZ, Günter, Bad Kreuznach,

Német Szövetségi Köztársaság

A bejelentés napja: 1990. 09. 10.

Elsőbbsége: 1989. 09. 11. /P 39 30 282.2/

Német Szövetségi Köztársaság

A találmány tárgya eljárás dopamin-autoreceptor-
-agonistákat /-hatóanyagokat/, elsősorban 6-allil-2-amino-
-5,6,7,8-tetrahidro-4-H-tiazolo[4,5-d]azepint /BHT 920/

és /S/-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-n-propil-amino-benzotiazolt tartalmazó, gyógyszerfüggőség kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására.

A 684 415 és 771 330 számú belga szabadalmi leírások többek között ismertetik az /A/ általános képletű tiazolo- és oxazolo-származékokat, valamint ezek szervetlen vagy szerves savakkal képezett, fiziológiásan elviselhető sóit, a képletben

R_1 hidrogénatom, adott esetben hidroxicsoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport, adott esetben halogénatommal, metil- vagy metoxicsoporttal szubsztituált benzilcsoport vagy allilcsoport,
 n értéke 2 vagy 1 is, ha X kénatomot jelent, és
X oxigén- vagy kénatom.

A 684 415 és 771 330 számú belga szabadalmi leírásokból ismeretes, hogy az /I/ általános képletű vegyületek és fiziológiásan elviselhető savaddíciós sóik értékes farmakológias tulajdonságokkal rendelkeznek. Így a 684 415 számú belga szabadalmi leírásban ismertetett vegyületek elsősorban fájdalomcsillapító, nyugtató, köhögés, láz és gyulladás elleni hatásuak, és a 771 330 számú belga szabadalmi leírásban ismertetett vegyületek szubsztitúciójuktól függően elsősorban vérnyomáscsökkentő, nyugtató, köhögéscsillapító és/vagy gyulladásgátló hatásuak. A fenti szabadalmi leírásokból kitűnik továbbá, hogy azok az /I/ általános képletű tiazolo-származékok, amelyek képletében R_1 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy allilcsoport, $n=2$ és X kénatom,

elsősorban vérnyomáscsökkentő hatással, és azok az /I/ általános képletű oxazolo-származékok, amelyek képletében R_1 hidrogénatom, adott esetben hidroxicsoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy allilcsoport, $n=2$ és X oxigénatom, elsősorban köhögéscsillapító hatással rendelkeznek.

Az EP-A1-O 005 732 számú európai szabadalmi leírásból ismeretes, hogy azok az /I/ általános képletű vegyületek, amelyek képletében $n=2$, antagin hatást is kifejtenek.

A 4 400 378 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból ismeretes továbbá, hogy az /I/ általános képletű vegyületek glaukóma elleni hatással is rendelkeznek.

Az eddig megjelent tudományos közlemények szerint a 2-amino-6-allil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tiazolo[4,5-d]azepin-dihidroklorid /BHT 920/ mint szelektíven a preszinaptikus dopaminerg receptorokra ható agonista is felfogható [például Andén és munkatársai: Acta Pharmacol. et Toxicol; 52, 51-56 /1983/ és J. Neural Transmission 57, 129-137 (1983)].

Az EP-A1 192 098 számú európai szabadalmi leírásból ismeretes, hogy a BHT 920 az agy posztszinaptikus dopaminerg strukturáira ugyancsak agonisztikus hatást fejt ki, de csak azzal a feltétellel, ha denerváció vagy degeneráció következtében dopaminhiány állt be. Ez a felfedezés különleges mértékben alkalmassá teszi a vegyületet parkinsonos megbetegedések, illetve a parkinsonizmus kezelésére.

A 34 47 075.1 számú német szabadalmi bejelentésben

az /I/ általános képletű tetrahydrobenzotiazolokat, ezek enantiomerjeit és savaddíciós sóit, elsősorban szervesetlen vagy szerves savakkal képezett, fiziológiásan elviselhető savaddíciós sóit és a vegyületek előállítására szolgáló eljárásokat ismertetik.

Ha az /I/ általános képletben az R_1 vagy az R_3 csoport vagy mind R_1 , mind R_3 acilcsoportot jelent, akkor ezek az /I/ általános képletű vegyületek értékes közti-termékek a többi /I/ általános képletű vegyület előállításához, mely utóbbiak értékes farmakológiai tulajdonságokkal, elsősorban a központi idegrendszerre és/vagy a vérkeringésre gyakorolt hatással rendelkeznek.

A találmány tárgya eljárás dopamin-autoreceptor-agonistákat, elsősorban 6-allil-2-amino-5,6,7,8-tetrahydro-4H-tiazolo[4,5-d]azepint /BHT 920/ és az /S/-2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-n-propil-amino-benzotiazolt /SND 919/ és ezek gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóit tartalmazó, gyógyszerfüggőség kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására. A kezelés során a dopamin-autoreceptor-agonistákat hosszabb időn át /a gyógyszer elvonása után hetekig-hónapokig/ adjuk be. Ha a beteg visszaesik a gyógyszerfogyasztásba, akkor a betegnek a gyógyszertől való pszihikai függősége megszakad, mivel a gyógyszerfogyasztástól várt eufórikus hangulat /reward/ elmarad.

Egyes vegyületek, amelyek dopamin-autoreceptor-agonisták, elsősorban a BHT 920 és az /S/-2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-n-propil-amino-benzotiazol a fent említett

szabadalmi leírásokból és szabadalmi bejelentésekből ismer-
tek.

A találmány tárgyát képezi továbbá a fenti vegyü-
leteket tartalmazó gyógyszerkészítmények alkalmazása gyógy-
szerfüggőség kezelésére.

Gyógyszerfüggőség kezelésére a vegyületek és megfelelő
savaddíciós sóik a szokásos galenusi készítményekké, orá-
lis, parenterális, rektális vagy transzdermális beadásra
feldolgozhatók.

Az orális egyszeri dózis embereknél általában 2,5-350
µg, előnyösen 100-250 µg; többszöri beadásnál /például
háromszor naponta/ a napi dózis 15-900 µg, előnyösen
30-750 µg. A parenterális és rektális dózisok azonos tar-
tományuk lehetnek, mint az orális beadásra szolgáló anyag-
mennyiségek.

Az alábbiakban megvilágítunk néhány, a szakirodalom-
ban használatos kifejezést.

Reward /inner reward/: a gyógyszerfogyasztás következté-
ben fellépő "belső jutalom", euforikus érzés, kékplusz.

Reinforcement /positive reinforcement/: "pozitív megerő-
sítés"; állatkísérletekben egy elsajátított kezelés jutalom-
mal kiváltott ismétlése.

Drug Craving: igény, illetve erős vágyódás egy drogra,
például, ahogy többnyire a drog elvonása után fellép.

Állatkísérletekben bebizonyosodott, hogy azok a gyógy-
szerek, amelyekkel vissza lehet élni, így például a kokain,

opiátok és az alkohol, az agy különböző zónáiban a dopamin felszabadulását idézik elő /5,13,24/. Bebizonyosodott továbbá /28/, hogy a dopaminban gazdag agyi zónák intrakraniális elektromos stimulálása magas arányban idéz elő önizgatást. Ezekből a megállapításokból arra következtetünk, hogy a dopamin felszabadulása reward-ot idéz elő és így pozitív megerősítés-hez /positive reinforcement/ vezet. Ez megadja az alapot a pszihikai függőséghez.

Ezzel ellentétben például a pszichomotorikus stimulánsok és opiátok krónikus alkalmazása az agyban a dopamin csökkenéséhez és ennek következtében a posztoszínaptikus dopamin-receptorok szuperérzékenységehez vezet. Ennek a megfigyelésnek az alapján a tolerancia kifejlődése és a "drug Craving" az elvonás után megmagyarázható /1,5,14,16, 17,27/.

Ismertettek továbbá klinikai kísérleteket /9, 20,8, 11, 15, 7. 10, 27, 23/, amelyeknél dopamin-agonistákat /amantadin, brómkriptin, L-dopa/ használtak valamely drog, elsősorban kokain elvonásánál. A legtöbb esetben ezekben a közleményekben utalnak arra, hogy a dopamin-agonisták beadása a "drug Craving" csökkenését idézi elő. Ezzel a pozitív eredménnyel ellentétben áll azonban, hogy a dopamin-agonistákkal vissza lehet élni /19, 21, 25/. Ez a visszaélési potenciál a fent említett dopamin-agonistákra, így az amantadinre, brómkriptinre és L-dopára is érvényes, mivel ezek a szerek posztoszínaptikus dopamin-agonisták,

amelyek dopamin jellegű hatásuk következtében reward-ot idéznek elő.

Az említett klinikai kísérleteket krónikus narkomániásokkal végezték, akiknél dopaminhiány és a posztoszínaptikus receptorok szuperérzékenysége állt fenn. Ha a szuperérzékenység a posztoszínaptikus receptoroknak csak egy részére korlátozódik, akkor az anyagoknak a normál rendszerre gyakorolt dopamin jellegű hatása révén a visszaélési potenciál elviselhető lesz. A visszaélési potenciál akkor is elviselhető lehet, ha bizonyos idővel az elvonás után a posztoszínaptikus receptorok deszenzibilizálódása lép fel.

A fenti megállapítások /visszaélési potenciál/ alapján arra a következtetésre kell jutani, hogy a dopamin-receptor-agonisták fennálló drogvisszaélésnél a pszihikai függőség kezelésére nem, és a "drug Craving" kezelésére elvonáskor csak igen feltételesen alkalmazhatók.

Azt találtuk, hogy a dopamin-receptor-agonistákkal ellentétben a dopamin-autoreceptor-agonisták, például a BHT 920 és az /S/-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-n-propil-amino-benzotiazol /SND 919/ hatásprofiljával igen alkalmasak drogokkal való visszaélés kezelésére.

A 4 426 386 és 4 612 316 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban szubsztituált fenil-piperidineket, illetve triciklusos aminokat ismertetnek mint dopamin-autoreceptor-agonistákat. A fenti szabadalmi leírások utalnak ezeknek a vegyületeknek az alkalmazására

drogvisszaéléseknél. Az említett amerikai szabadalmi leírásokban említett dopamin-autoreceptor-agonistáktól a találmány szerint használt dopamin-autoreceptor-agonisták speciális hatásprofiljukban különböznek. Ez az alábbiakban pontosabban ismertetett hatásprofil feltételezi, hogy a vegyületek kiváltképpen jól alkalmazhatók a drogvisszaélés valamennyi összetevőjének a kezelésére.

A dopamin-autoreceptor-agonisták csökkentik a dopamin felszabadulását és szintézisét a mezolimbikus és nigro-striatális rendszerek sejtjeiből /29/. Ez a csökkenés a drogok /például kokain/ által előidézett dopamin-felszabadulás növekedésével ellentétesen hat. Ha a beteg gyógyszerfüggőségének kezelése során ilyen dopamin-autoreceptor-agonistát előnyösen rendszeresen alkalmazunk, akkor visszaeséskor a drogvisszaélésbe a várt reward nem következik be, mivel a dopamin-felszabadulás nem növekszik kielégítően. Ezzel a kényeztetés ismétlésének az igénye nem éled újra fel, és a pszihikai függőség megszakad. Így a drog abbahagyása megkönnyíthető, és a visszaesés veszélye a drogelvonnás után csökkenthető. Ezzel először adódik lehetőség arra, hogy drogvisszaélésnél a pszihikai függőséget kezeljük.

Részletes állatkísérletekben beigazolódott, hogy ezek a dopamin-autoreceptor-agonisták, például a BHT 920 és az SND 919 visszaélési potenciállal nem rendelkeznek. Ennek a terápia szempontjából van nagy jelentősége.

Az előnyös dopamin-autoreceptor-agonisták egy további hatása alátámasztja a fenti terápiát. A vegyületek másképpen stimulálnak, mint a fentiekben ismertetett posztszinaptikus dopamin-agonisták, nem általában valamennyi posztszinaptikus dopamin-receptort és így a dopamin-erg innervált agysejteket, hanem csak a krónikus drogvisszaélés után szuperszenzitív dopamin-receptorokat. Erre a szakirodalomban /30/ a Parkinson-kór kezelésével kapcsolatban utalás található. Ennek a stimulálásnak droggal hosszabb ideig visszaélő betegeknél van jelentősége, mivel ezeknél a betegeknél az agysejtek dopaminban való csökkenése miatt a dopamin-receptorok egy része túlérzékeny lesz, ami elvonáskor a "drug Craving" előidézője.

Amint azt már említettük, ezek a dopamin-autoreceptor-agonisták /például krónikus drogvisszaélés esetén/ csak a túlérzékenyített receptorokra hatnak és így enyhítik a drug Craving-ot. Nem hatnak azonban a normál rendszerre és azokra a receptorokra, amelyek egy ideig tartó kezelés után deszenzibilizálódtak. A dopamin-autoreceptor-agonisták ily módon visszaélési potenciált nem mutatnak.

Némely dopamin-autoreceptor-agonista, például a BHT 920 további előnye abban van, hogy ezek centrális alfa-agonisztikus tulajdonságaikkal az elvonás okozta fizikai tüneteket megkönnyítik.

A vegyületek fent ismertetett hatásait az alábbi állatkísérletekkel támasztjuk alá.

1. kísérlet

A kísérletet 3 majommal végeztük, amelyeknek tapasztalata volt nátrium-metohexital és nátrium-klorid-oldat intravénás önbeadásával. Lehetőségük volt arra, hogy a gyógyszer vagy a nátrium-klorid-oldat infúzióit kapják és erre reagáljanak napi két, 130 perces kezelés alatt. Minden kezelés megkezdésekor minden majomketrecben piros fényt kapcsolunk be, amit a két kar /emelő/ egyikével idéztünk elő. Amint a fényt bekapcsoltuk, 10 reakció a megfelelő karon 5 másodpercig tartó /1 ml/ intravénás gyógyszer- vagy nátrium-klorid-oldat infúzióhoz vezetett. Minden egyes infúziót 10 másodperc megszakítás követett; a vörös fény az infúzió és a megszakítás alatt kialudt. Az infúziók alatt központilag zöld fényt kapcsolunk be. A vörös fényt minden megszakítás után újra bekapcsoltuk. Minden kezeléshez legfeljebb 200 infúziót terveztünk be, de egyik majom sem adta be magának a maximális számú infúziót.

A majmoknak az alapkezelések időtartamának körülbelül a felében nátrium-metohexital-/0,1 mg/kg injekció/ és nátrium-klorid-oldatot kínáltunk fel.

Mielőtt még a kísérleti vegyület hatását megvizsgáltuk volna, mindegyik majom világosan és állandóan eltérő reakciót mutatott nátrium-metohexitálra és nátrium-kloridra.

Hasonlónak mutatkoztak ebben a kísérleti elrendezésben a diazepam és midazolam benzodiazepinek, s így, a kísérlet barbiturátokra és benzodiazepinekre hasonló szenvedélypotenciált fejez ki.

A BHT 920 kísérleti anyag négy dózisát vizsgáltuk meg, minden egyes dózist minden majomban kétszer vizsgáltunk. A kísérleti vegyület elfogadott injekcióinak a száma nem volt nagyobb, mint a nátrium-klorid-injekciók száma és lényegesen alacsonyabb, mint az elfogadott metohexitál-injekcióké. A dózis nagyságának befolyása nem jelentős. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a kísérleti vegyület az alkalmazott dózisokban "reinforcement"-t nem mutat.

A vizsgálat elvégzésekor az alábbi átlagértékeket kaptuk.

Abban a kezelésben, amit közvetlenül a kísérleti vegyülettel végzett kezelés előtt végeztünk, az eredmény három állatnál 120-140, 0,1 mg/kg injekció metohexitál öninjekció és ≤ 20 nátrium-klorid öninjekció. Azokban a kísérletekben, amelyekben a BHT 920 kísérleti anyagot használtuk, a következő eredményeket kaptuk:

<u>BHT_920_mg/kg_injekció</u>	<u>Az_öninjekciók_száma</u>
0,0001	21
0,001	19
0,05	18
0,01	10

Ebből arra lehet következtetni, hogy a BHT 920 nem mutat a barbiturátokhoz és benzodiazepinekhez hasonló szenvedélypotenciált.

2. kísérlet

A BHT 920 kísérleti anyagot az 1. kísérletnél leírt kísérleti körülmények között vizsgáltuk, amikor is a majmok kokaint kaptak intravénás injekcióban. Ebben a kísérletben minden 130 percig tartó kezelés alatt négy dózis kokaint vagy kísérleti anyagot tettünk hozzáférhetővé a majmok számára. Minden egyes dózis 25 percig volt hozzáférhető vagy annyi ideig, ameddig 20 infúziót magukhoz vettek. A gyógyszerek beadásának idejét 30-45 másodpercben határoztuk meg. Az egyes dózisok beadása között 10 perces megszakítás volt. A kokain mind a három majomnál a dózistól függően növelte a reakciósűrűséget. A BHT 920 csak olyan reakciósűrűséghez vezetett, amely a nátrium-kloridnál is megfigyelt tartományban volt. Dózisfüggőség semmilyen módon nem volt megállapítható. A BHT 920 dózisa: 0,001, 0,003 és 0,01 mg/kg/injekció voltak.

A fentiekből arra lehet következtetni, hogy a BHT 920 nem mutat a kokainéhoz hasonló szenvedélypotenciált.

3. kísérlet

A 2. kísérlet elvégzése után, a kezelésben, amely a BHT 920 beadását követte, megfigyeltük, hogy a három kísérleti állat közül kettőnél a kokain által előidézett reakciósűrűség lényegesen alatta volt a 2. kísérletben a kokainra megfigyelt reakciósűrűségnek. További hasonló

kísérletekben /lásd az 1,2. és 3. majomra vonatkozó grafikus ábrázolásokat/ a gyógyszerfüggő majmoknak két dózisban /0,01 és 0,1 mg/kg/injekció/ BHT 920-at és egyidejűleg két állatnak növekvő dózisokban kokaint, illetve egy állatnak alfentanilt kínáltunk fel. Az alacsonyabb dózisban beadott BHT 920 valamennyi állatnál jelentősen csökkentette a kokain, illetve az alfentanil önbeadási arányát. A magasabb dózis ezt az arányt mindegyik állatnál nullára csökkentette. A szenvedélyt előidéző drogoknak még igen nagy dózisa sem tudták a BHT 920-nak ezt a hatását megszüntetni. A fenti kísérletekben végzett magatartás-megfigyelések alapján azt mondhatjuk, hogy a BHT 920 gátló hatása nem magyarázható általános nyugtató hatással. Ebből arra következtethetünk, hogy a BHT 920 beadása a kokain iránti igényt csökkenti és a drogtól való pszihikai függőséget megtöri.

A BHT 920 találmány szerinti alkalmazásának az előnyeit a következőkben foglalhatjuk össze:

mivel a BHT 920 maga nem vált ki szenvedélyt, ez a szer hosszú időn át /hónapokig vagy évekig/ beadható anélkül, hogy fennállna annak a veszélye, hogy az első szenvedély helyébe egy új /esetleg kevésbé káros/ szenvedély lép.

Elvonás esetében /fokozatosan vagy a gyógyszer teljes megvonásával/ a beteg az agyban fellépő dopaminhiány következményei /például depresszió/ miatt szenved, továbbá

fizikai elvonási tünetektől, mint amilyenek a szív és keringési rendszer zavarai, a mirigyfunkciók zavarai, reszketés stb. A BHT 920 rendszeres beadása az α_2 -agonisztikus hatás révén csökkenti vagy aktiválja a fizikai elvonási tüneteket. A dopaminhiány fennálló esetében a BHT 920 posztzinaptikus dopamin- D_2 -agonisztikus hatása mellett még úgy is hat, hogy az agyban a dopaminkinálatot az egészséges szervezetnek megfelelő szintre emeli. Ezáltal a beteg depressziójának egyik okát megszünteti, anélkül, hogy eufórikus érzéseket /reward/ váltana ki. A kezelésben nem részesülő betegek a drog bevitelével reward-ot élnek át, s ezáltal pszihikai függőségük a drogtól megerősödik. Azoknál a betegeknél, akik az elvonásba beleegyeztek, de drogot /még vagy újra/ bevesznek, a BHT 920 rendszeres szedése a pszihikai függőség csökkenését eredményezi. Ez arra vezethető vissza, hogy a BHT 920 dopamin-autoreceptor-agonisztikus hatása további dopamin felszabadulását megakadályozza. Így a beteg a BHT 920 rendszeres beszedésénél a drog beadása ellenére sem él át reward-ot. Ezáltal a beteg pszihikai függősége a drogtól megszakad.

A fenti összeállításból világossá válik, hogy a BHT 920 találmány szerinti alkalmazása a gyógyszerelvonásban a hagyományos kezelési módszereknél sokkal előnyösebb.

A SND 919 olyan hatóanyag, amelynek hatásprofilja a BHT 920-éval azonos. Ismeretes, hogy az SND 919 dopamin-autoreceptor-agonista, posztzinaptikus D_2 -agonisztikus hatással, dopamincsökkenés körülményei között, amely még

centrális α_2 -agonisztikus hatással is rendelkezik. Az SND 919 a találmány szerint mint a BHT 920 a gyógyszer-elvonásban használható. Ugyanez érvényes a hasonló hatás-profillal rendelkező más dopamin-autoreceptor-agonistákra is.

Irodalmi hivatkozások:

- /1/ Ahtee L; Attila P; Lauhakangas V; Solkinen A;
Sipilae J, J. Neural. Transm., 68, 63-78 /1987/
- /5/ Dackis CA; Gold MS; Davies RK; Sweeney DR, Int.J.
Psychiatry Med., 15, 125-35, /1985-86/
- /7/ Dackis CA; Gold MS; Sweeney DR; Byron LP Jr;
Climko R, Psychiatry Res., 20, 261-4, /1987/
- /8/ Extein IL; Gross DA; Gold MS, Am.J. Psychiatry,
146, 403, /1989/
- /9/ Gawin FH; Morgan C; Kosten TR; Kleber HD,
Psychopharmacology, 97, 402-3, /1989/
- /10/ Giannini AJ; Billett W., J. Clin. Pharmacol, 27,
549-54, /1987/
- /11/ Handelsman L; Chordia PL; Escovar IL; Marion IJ;
Lowinson JH, Am. J. Psychiatry, 145, 533, /1988/
- /13/ Kiianmaa K; Tabakoff B, Pharmacol. Biochem. Behav.,
18, 383-8, /1983/

- /14/ Kolta MG; Shreve P; De Souza V; Uretsky NJ,
Neuropharmacology, 24, 823-9, /1985/
- /15/ Kosten TR; Schumann B; Wright D, Am.J. Psychiatry,
145, 381-2, /1988/
- /16/ Kovacs GL; Horvath Z; Sarnyai Z; Faludi M;
Telegdy G, Neuropharmacology, 24, 413-9, /1985/
- /17/ Kovacs GL; Telegdy G; Hodi K, Pharmacol.Biochem.
Behav., 21, 345-8, /1984/
- /19/ Nausieda PA,
Clin.Neuropharmacol, 8, 318-27, /1985/
- /20/ Pike RF,
Postgrad.Med, 85, 115-6, /1989/
- /21/ Priebe S,
Pharmacopsychiatry, 17, 109-10, /1984/
- /23/ Rosen H; Flemenbaum A; Slater VL, Am.J.
Psychiatry, 143, 1493, /1986/
- /24/ Sonsalla PK; Gibb JW; Hanson GR, J. Pharmacol. and
Exp.Ther., 238, 932-37, /1986/
- /25/ Tack E; De Cuypere G; Jannes C; Remouchamps A,
Acta Psychiatr. Scand., 78, 356-60, /1988/
- /27/ Tennant FS Jr; Sagherian AA, Arch. Int. Med., 147,
109-12, /1987/

- /28/ Wauquier A,
In: Brain-stimulation Reward /A. Wauquier, E.T.
Rolls, eds./ North-Holland Publ. Company,
Amsterdam 1976.
- /29/ Andén N.E. et al.,
Naunyn-Schmiedeb. Arch. Pharmacol., 321, 100
/1982/
- /30/ Hinzen et al., Eur. J. Pharmacol. 131, 75-86,
/1986/

A dopamin-autoreceptor-agonistákat az ilyen vegyü-
letekre önmagában ismert gyógyszerkészítmények alakjában
alkalmazhatjuk. A szereket előnyösen rendszeresen és bi-
zonyos körülmények között hosszú időn át adjuk be.

Példák a gyógyszerkészítményekre

I. példa

Drazsémagok

Összetétel:

1 drazsémag tartalma

BHT 920	50 µg
tejcukor	38,45 mg
kukoricakeményítő	10,0 mg
Zselatin	1,0 mg
magnézium-sztearát	<u>0,5 mg</u>
	50,0 mg

Előállítási eljárás: a hatóanyagnak a tejcukorral és a kukoricakeményítővel készült keverékét 10%-os vizes zselatin-oldattal 1 mm-es szitán granuláljuk. A granulátumot 40°C-on szárítjuk és a fenti szitán még egyszer átdörzsöljük. Az így kapott granulátumot keverjük a magnézium-sztearáttal és a keverékből drazsémagokat préselünk. Az előállítást sötétített helyiségekben kell végezni. Egy drazsémag 50 mg súlyú, 5 mm átmérőjű, domboru.

Az így kapott drazsémagokat ismert eljárásokkal bevonattal látjuk el, ami lényegileg cukorból és talkumból áll. A kész drazsékát méhviasszal polirozzuk. Egy drazsé súlya: 100 mg.

II. példa

Kupok

1 kup tartalma:

BHT 920	100,0 µg
kupmassza /pl. Witepsol W 45/	1690,0 mg

Előállítási eljárás: a finomra porított hatóanyagot merülő homogenizátor segítségével bekeverjük a megolvasztott és 40°C-ra lehűtött kupmasszába. Az így kapott masszát kissé előhűtött formákba öntjük.

III. példa

Ampullák, 200 µg BHT 920-al

1 ampulla tartalma:

BHT 920	200 μ g
citromsav	7,0 mg
szek.nátrium-fpszfát $2H_2O$	3,0 mg
nátrium-piroszulfít	1,0 mg
viz, desztillált	1,0 ml-re

Előállítási eljárás: kiforralt és széndioxid-atmoszférában lehűtött vízben egymás után feloldjuk a pufferanyagokat, a hatóanyagot, valamint a nátrium-piroszulfítot. Az oldatot kiforralt vízzel az adott térfogatra feltöltjük és pirogén anyagoktól mentesre szűrjük. Az oldatot védőgáz alkalmazásával barna ampullákba töltjük. A sterilizést $120^{\circ}C$ -on 20 percig végezzük.

Az ampulla-oldatok előállítását és letöltését sötétített helyiségekben kell végezni.

IV. példa

Drazsék, 1 mg BHT 920-al

1 drazsémag tartalma:

BHT 920	100 μ g
tejcukor	36,0 mg
kukoricakeményítő	12,4 mg
zselatin	1,0 mg
magnézium-sztearát	<u>0,5 mg</u>
	50,0 mg

Előállítási eljárás: azonos az I. példa szerinti eljárással.

Egy drazsémag súlya 50 mg, átmérője 5 mm, domboru.

Egy drazsé súlya 100 mg.

V. példaDrazsék, 0,2 mg BHT 920-al

1 drazsémag tartalma:

BHT 920	0,2 mg
digoxin	0,25 mg
tejcukor	66,55 mg
burgonyakeményítő	25,0 mg
polivinilpirrolidon	2,0 mg
magnézium-sztearát	<u>1,0 mg</u>
	120,0 mg

Előállítási eljárás: a hatóanyagot a tejcukorral és a burgonyakeményítővel alaposan összekeverjük, és a keveréket 10%-os etanolos polivinilpirrolidon-oldattal 1,5 mm-es szitán granuláljuk. A granulátumot 40°C-on megszárítjuk és 1,0 mm-es szitán még egyszer átdörzsöljük. Az így kapott granulátumot a magnézium-sztearáttal összekeverjük, és a keverékből drazsémagokat préselünk. Egy drazsémag súlya 120 mg, átmérője 5 mm, domboru.

Az így kapott drazsémagokat ismert módon bevonattal látjuk el, ami lényegileg cukorból és talkumból áll. A kész drazsékát méhviasszal polirozzuk. Egy drazsé súlya 200 mg.

VI. példa

Dugós zselatinkapszulák, 300 µg BHT 920-al

1 kapszula tartalma:

BHT 920	0,3 mg
kodein-foszfát	10,0 mg
borkősav	3,0 mg
kukoricakeményítő	<u>85,7 mg</u>
	100,0 mg

Előállítási eljárás: a komponenseket alaposan összekeverjük, és a keveréket megfelelő nagyságu Opak-kapszulákba töltjük. Egy kapszula 100 mg keveréket tartalmaz.

A bőrön át /transzdermális/ való beadásra alkalmas szerek előállítása például az EP-A1-227 988 számú európai szabadalmi leírás szerint végezhető el.

VII. példa

Drazsémagok, 5 mg 2-amino-6-n-propil-amino-4,5,6,7-tetra-
hidro-benzotiazol-dihidrokloriddal

1 drazséma tartalma:

hatóanyag	5,0 mg
tejcukor	33,5 mg
kukoricakeményítő	10,0 mg
zselatin	1,0 mg
magnézium-sztearát	<u>0,5 mg</u>
	50,0 mg

Előállítási eljárás: a hatóanyagot a tejcukorral és a kukoricakeményítővel összekeverjük, és a keveréket 10%-os vizes zselatin-oldattal 1 mm lyukbőségű szitán granuláljuk.

A granulátumot 40°C-on szárítjuk és a fenti szitán még egyszer átdörzsöljük. Az így kapott granulátumot összekeverjük a magnézium-sztearáttal, és a keverékből drazsémagokat préselünk. Az előállítást sötétített helyiségekben kell végezni. Egy drazsémag súlya 50 mg, átmérője 5 mm, domboru.

Az így kapott drazsémagokat ismert módon bevonattal látjuk el, ami lényegileg cukorból és talkumból áll. A kész drazsékát méhviasszal polirozzuk. Egy drazsé súlya 100 mg.

VIII. példa

Kupok, 10 mg 2-amino-6-n-propil-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenztiazol-dihidrokloriddal

1 kup tartalma:

hatóanyag	10,0 mg
kupmassza /pl. Witepsol W 45/	<u>1690,0 mg</u>
	1700,0 mg

Előállítási eljárás: a finomra porított hatóanyagot merülő homogenizátor segítségével a megolvasztott és 40°C-ra lehűtött kupmasszába keverjük. A masszát 35°C-on kissé lehűtött formákba öntjük. Egy kup súlya 1,7 g.

IX. példa

Ampullák, 5 mg 2-amino-6-n-propil-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenztiazol-dihidrokloriddal

1 ampulla tartalma:

hatóanyag	5,0 mg
citromsav	7,0 mg
szek.nátrium-foszfát. $2H_2O$	3,0 mg
nátrium-piroszulfít	1,0 mg
viz, desztillált	1,0 ml-re

Előállítási eljárás: a kiforralt és széndioxid atmoszférában lehűtött vízben egymás után feloldjuk a pufferanyagokat, a hatóanyagot, valamint a nátrium-piroszulfítot. Az oldatot kiforralt vízzel az adott térfogatra feltöltjük és pirogén anyagoktól mentesre szűrjük. Az oldatot védőgáz alkalmazásával barna ampullákba töltjük. A sterilizációt $120^{\circ}C$ -on 20 percig végezzük. Az ampulla-oldatok előállítását és letöltését sötétített helyiségekben kell végezni.

X. példa

Drazsék, 1 mg 2-amino-6-n-propil-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-dihidrokloriddal

1 drazsémag tartalma:

hatóanyag	1,0 mg
tejcukor	35,5 mg
kukoricakeményítő	12,0 mg
zselatin	1,0 mg
magnézium-sztearát	0,5 mg
	50,0 mg

Előállítási eljárás: mint az I. példában.

A drazsémag súlya 50 mg, átmérője 5 mm, domboru.

A kész drazsé súlya 100 mg.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás dopamin-autoreceptor-agonistákat tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy dopamin autoreceptor-agonistaként az ismert módon előállított 6-allil-2-amino-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tiazolo[4,5-d]azepint /BHT 920/ vagy /S/-2-amino-4,5,6, 7-tetrahidro-6-n-propil-amino-benzotiazolt vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóit a szokásos segédanyagokkal gyógyszerfüggőség kezelésére alkalmas gyógyszerkészítményekké feldolgozzuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a gyógyszerkészítményekkel a kezelést az elvonás alatt és ezen túl még bizonyos ideig végezzük, a beteg pszihikai függőségét a gyógyszertől megtörve.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan agonistát alkalmazunk, amely dopamin-autoreceptor-agonisztikus hatása mellett dopamin-kimerülés esetében posztzinaptikus dopamin-D₂-agonisztikus hatással is rendelkezik.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan agonistát alkalmazunk, amely még centrális α_2 -agonisztikus hatással is rendelkezik.

2 lap rajz

A Boehringer Ingelheim KG

helyett
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÖGYVÉDI
a SZABADALMI IRODA
1061 BUDAPEST, DÁSZKÁROZT 10.
TELEFON: 153-3783

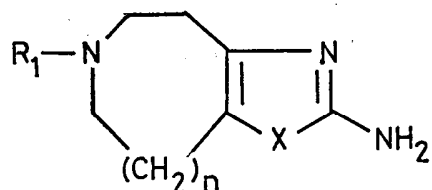
5853/30

52.294/BE

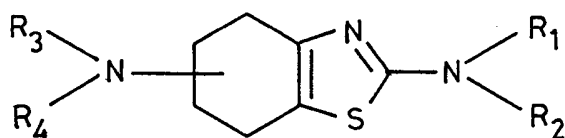
2/1

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

57584-



(A)



(I)

S.B.G. & K.
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI
ÉS SZABADALMI IRODA
1001 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.
TELEFON: 183-3753

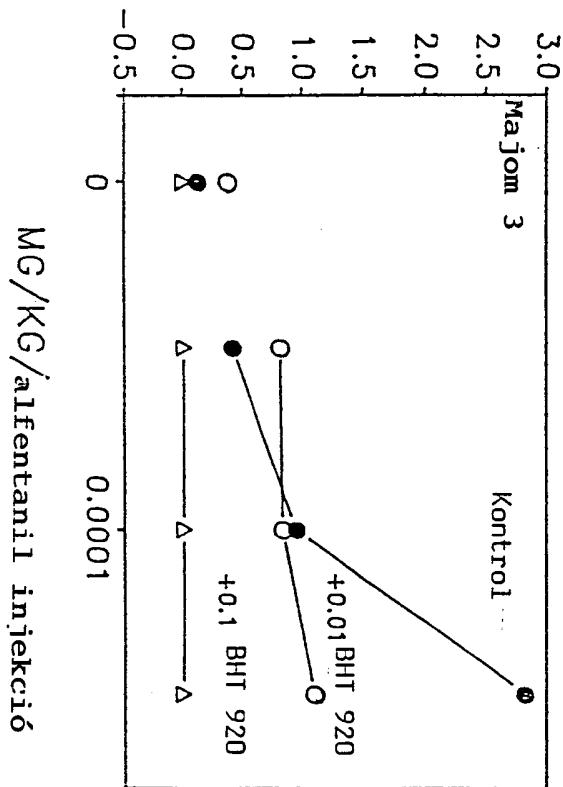
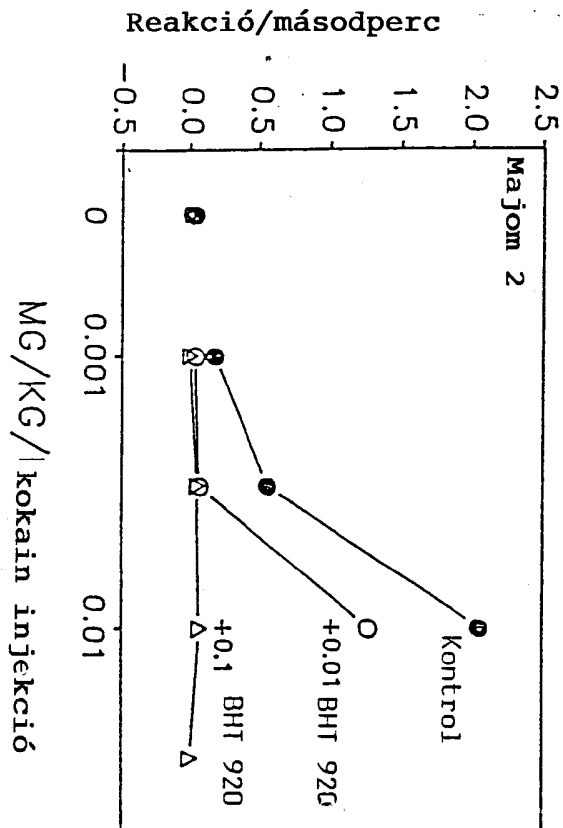
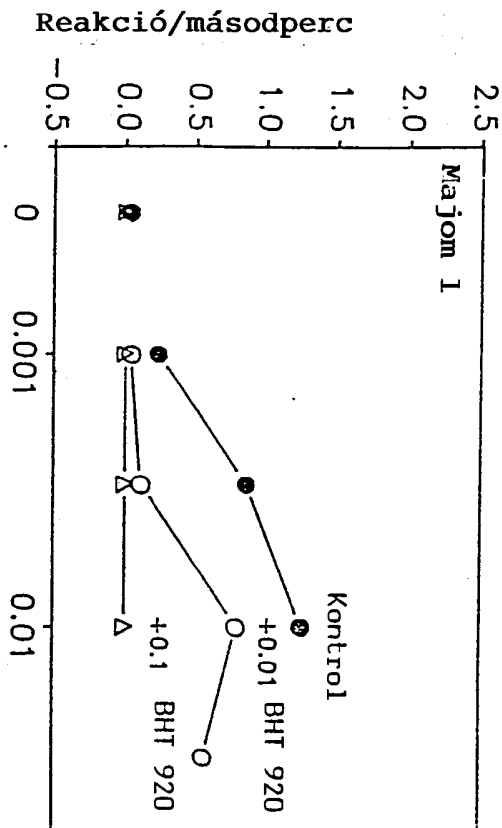
5853/90

4304

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

52.294/BE

2/2



S.B.G. & K.
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI
ÉS SZABADALMI IRODA
1081 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.
TELEFON: 163-3733