

3656/94

000000

71466

59.749/SZE

K I V O N A T

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

ELJÁRÁSOK KÉNYSZERES ÉS TÁPLÁLKOZÁSI RENDELLENESÉGEK

VISSZASZORÍTÁSÁRA

ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, Indiana,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1994. 12. 19.

Elsőbbsége: 1993. 12. 21. (08/168,483),

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány kényszeres és táplálkozási rendellenességek leküzdésére alkalmas gyógyászati készítményre vonatkozik, amely hatóanyagként egy /I/ általános képletű vegyületet - ahol

R^1 és R^3 jelentése hidrogénatom, $-CH_3$, $-C$ -alkil-
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \end{array}$

vagy $-C$ -aril-csoport és
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \end{array}$

R^2 pirrolidino- vagy piperidinocsoportot jelent - ,
vagy e vegyület gyógyszerészetileg elfogadható sóját vagy
szolvátját tartalmazza, gyógyszerészetileg elfogadható
hordozóanyagokkal összekeverve.

Burad me'

Jellemző képlet (1)

A

TELEFÉTELI FÜLDÁNY

S.B.C. & K.
Budapesti Nemzetközi
Szálladalmi Iroda
H-1091 Budapest, Dózsa Gy. út.
Telefon: 123-5753, Fax: 123-5664

VISSZASZORÍTÁSÁRA

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

GRAY Edward Paul, INDIANAPOLIS,

SALES James Joseph, INDIANAPOLIS,

Indiana, AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1994. 12. 19.

Elsőbbsége: 1993. 12. 21. (08/168,483),

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A kényszeres /obsessive-compulsive/ rendellenesség a ritkább pszichiátriai betegségek egyike, noha kisebb kényszeres tünetek a népesség 1/6 részében előfordulnak /Encyclopedia of Medicine, American Medical Association; Current Diagnosis, W.B. Saunders Company, 1985/. E rendellenességet két tünet közül az egyik vagy mindkettő jellemzi. Az első ismétlődő, tolakodó, töprengő gondolatokból áll, melyeknek értelmetlenségéről a beteg tudatában van, de nem képes megállni, hogy ne foglalkozzék velük. Közülük a leggyakoribb az erőszak, szennyezettség, kétség vagy testi betegség gondolata. A beteg általában nem hiszi, hogy e gondolatok a valóság hű visszatükröződései. Mégis egyes betegek meg vannak róla győződve, hogy kényszeres töprengéseik igazak, és pszichotikus téveszméktől szenvednek.

A második tünetet ismétlődő, szertartásszerű viselkedésmód jellemzi, melynek szükségtelenségét a beteg felismeri, de végrehajtásától nem tudja magát visszatartani. Az ilyen rituálékra példa a kézmosás, számolás, ellenőrző és megérintő szertartások. E rituálék végzése nem állandó, hanem ingadozó és a szorongás szintjét tükrözi. A beteg általában intenzív pánikot és szorongást érez, ha akadályozva van a rituálék elvégzésében.

Bár a kényszeres betegségek kórtörténetéről szórványosan jelennek meg ismertetések, ezekből általában az derül ki, hogy a téveszmék és kényszerek megelőzik az

indokolatlanul nyomott hangulatokat, és a depressziós érzések összefüggnek a kényszeres viselkedésmóddal az életre való kihatásával. Súlyos esetekben a beteg cselekvőképtelenné válik és teljesen urrá lesz rajta az állandó rögeszmés töprengés vagy a végnélküli kényszeres rituálék végzésének igénye.

A táplálkozási rendellenességek közé azok a zavarok tartoznak, melyeknél egy anyag többnyire orális bevétele meghaladja a normális határt, gyakran egészséget károsító mértékben. Példa erre az evési és étvágybeli zavarok /kóros elhízás, farkaséshég, megkivánás, ideges alapokon fennálló étvágytalanság és pszichikus eredetű "kérődzés"/, anyagokhoz való hozzászokás és visszaélés /dohányzás, nikotin-függőség, alkoholizmus, alkohol mértéktelen élvezete /abuzus//.

Ismeretes, hogy a nikotin krónikus alkalmazása tolarenciát és végül függőséget eredményez. A dohány használata minden országban rendkívül elterjedt, a dohány minden formájának jól ismert káros hatásai ellenére. Ezért világos, hogy a dohány megszokáshoz, vagy éppen hozzászokáshoz - addikcióhoz - vezet, és használata kellemes érzeteket kelt még akkor is, ha használója teljes mértékben tudatában van drasztikus, hosszantartó betegségeket kiváltó hatásainak.

A cigarettaszívás a megelőzhető megbetegedés és korai elhalálozás fő oka a fejlett országokban. A dohányzók átlagosan több évvel korábban halnak meg, mint a nemdohányzók, és a végzetes szívbetegség, tüdőrák, száj-, torok-, nyelőcső-,

hasnyálmirigy-, vese-, hólyag-, méhnyakrák, peptikus fekélyek, csipő-, csukló- és csigolyatörések kockázata fokozott a dohányosoknál. Szaglásuk és ízlelésük megromlik és az arc ráncai szaporodnak. Dohányzó cukorbetegyeknél a fehérjevizelés kockázata nő.

A dohányzás abbahagyása még a késői életkorban is jótékony hatásu, így koszorúérbetegségben szenvedő egyéneknél csökken az elhalálozás vagy szívinfarktus, csökken az A. carotis ateroszklerózisának előrehaladása, és elmúlik az idült hörghurut.

Dohányzó egyének gyermekeinek születési súlya kisebb, légúti fertőzéseik gyakoribbak, tüdőműködésük kevésbé hatásos és idült fülfertőzéseik nagyobb számban fordulnak elő, mint a nemdohányzók gyermekeinél, és maguk is nagyobb valószínűséggel válnak dohányossá. Kimutatták, hogy a passzív dohányzás fokozza a méhnyakrák, tüdőrák, szívbetegség kockázatát, elősegíti az érendotél károsodását és a vérlemezkeaggregációt.

Ujabban a dohányzás ellen erőteljes kampányok folynak és ma közismert, hogy a dohányzás abbahagyása számos kellemetlen megvonási tünettől, mint ingerlékenységgel, szorongással, nyugtalansággal, koncentrációhiánnyal, feledékenységgel, álmatlansággal, remegéssel, fokozott étvágytalansággal és súlygyarapodással, és természetesen a dohány iránti sóvárgással jár együtt.

Az alkoholmegszokás és alkoholfüggőség /azaz alkoholizmus/ a modern társadalom súlyos közegészségügyi problémája. Az Amerikai Egyesült Államok kormányának az 1980-as évek kutatásai alapján megjelent kiadványa szerint egyedül az Egyesült Államokban mintegy 13 millió felnőtt mutatja a túlzott alkoholgyasztásnak betudható alkoholfüggőség tüneteit, és további 7 millióan mértéktelen alkoholfogyasztók, az alkoholfüggőség tünetei nélkül. A becslések szerint az alkoholfüggőség és abuzus igen költséges, amennyiben az Egyesült Államoknak 1991-ben több mint 200 billió dollárjába került és nincs kilátás e szint csökkenésére. Az alkohol-visszaélés következtében az egyéneket ért szociális és pszichológiai értalmak hatalmasak. Közéjük tartoznak például a fötális alkohol-szindrómával /FAS/ született gyermekek és az alkohollal összefüggő baleseti halál, emberölés, öngyilkosság, stb.

Noha általánosan elfogadott, hogy az alkoholizmus és az alkohol-abuzus a megdöbbentő nemzetközi gazdasági, szociális, orvosi és pszichológiai visszahatások eredménye, e problémák megelőzése vagy egyéb javítása nehezen elérhető cél. A közvélemény, mely szerint az alkoholizmus és alkohol-visszaélés egyedül morális felszólítással is orvosolható, csak újabban változott meg, miután felismerték, hogy az alkoholizmus és alkohol-abuzus fiziológiai aberrációk, melyeknek kóroktana megérthető és tudományos kutatások alapján gyógyíthatók. Ugy

az alkohol-visszaélés, mint az alkoholfüggőség különböző komplex és még nem teljesen megértett folyamatok eredménye. Jelenleg az alkoholkutatás a tudományos erőfeszítések fő irányvonalát jelenti.

A találmány szerint eljárást dolgoztunk ki kényszeres és táplálkozási rendellenességek visszaszorítására, mely szerint a rászoruló egyénnek hatásos mennyiségű /I/ általános képletű vegyületet - ahol

R^1 és R^3 egymástól függetlenül hidrogénatomot,
 $-CH_3$ csoportot, $-C-/1-6$ szénatomos alkil/-
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \end{array}$

vagy $-C-Ar$ általános képletű csoportot
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \end{array}$

jelent, amelyben

Ar jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport; és

R^2 pirrolidino-, hexametilén-imino- vagy pieridinocsoportot jelent - ,

vagy e vegyület gyógyszerészetileg elfogadható sóját vagy szolvátját adjuk be.

A találmány alapját az a felismerés képezi, hogy a 2-fenil-3-aróil-benzotiofének /benzotiofének/ kiválasztott csoportja, azaz az /I/ általános képletű vegyületek kényszeres és táplálkozási rendellenességek és tüneteik visszaszorítására alkalmasak. A találmány szerinti terápiás és profilaktikus kezelést úgy hajtjuk végre, hogy a rászoruló egyénnek egy /I/

általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja olyan dózist adjuk be, amely hatásosan gátolja a kényszeres vagy táplálkozási rendellenességeket vagy tüneteiket. A "gátol" megjelölés a szokásosan elfogadott jelentésre vonatkozik, amely magában foglalja a leírt zavaroknak vagy tüneteknek kitett beteg profilaktikus kezelését és a fennálló rendellenesség vagy tünet ellenőrzését és/vagy kezelését. Így a találmány a kívánalomnak megfelelően felöleli a gyógykezelést és/vagy a megelőző kezelést is.

A találmány szerint előnyben részesített vegyület, a raloxifén olyan /I/ általános képletű vegyület hidroklorid-sója, ahol R^1 és R^3 hidrogénatomot jelent és R^2 jelentése 1-piperidinilcsoport.

A találmány körébe tartoznak az alkoholizmus vagy alkohol-abuzus kezelésére, az alkohol iránti érzékenyítésre, az alkoholivási reakció megszüntetésére, alkohol-tulérzékenység indukálására és az alkoholizmus megelőzésére szolgáló eljárások alkoholizmusra vagy alkohol-visszaélésre hajlamos vagy nem hajlamos egyéneknél, és az alkoholfogyasztás korlátozására genetikusan prediszponált vagy nem prediszponált egyéneknél.

A találmány szerinti eljárás körébe tartozik a dohány vagy nikotin használatát csökkenteni kívánó személyek támogatása, segítése is. A dohányhasználat legáltalánosabb formáját főként a dohányzás, leginkább a cigarettázás képezi.

A találmány azoban segítséget nyújt a dohányzás minden típusu szokásának, valamint a dohány felszippantásának, rágásának és hasonlóknak megszakításában is. A találmány szerinti eljárás azoknak is segít, akik a dohány használatát részben vagy egészben nikotinpótló terápiával helyettesítik. Így az ilyen betegek nikotinfüggőségük minden formájának teljes kiküszöbölésében támogathatók.

Általában legalább egy /I/ általános képletű vegyületet szokásos töltőanyagokkal, higitókkal vagy hordozókkal formulálunk és tablettákká sajtolunk, vagy kényelmes orális alkalmazáshoz elixirekké vagy oldatokká alakítunk, vagy intramuszkuláris vagy intravénás uton adunk be. A vegyületek transzdermálisan alkalmazhatók és nyújtott hatóanyagleadású dózisformákká és hasonlókká formulálhatók.

A találmány szerinti eljárásban használt vegyületek ismert eljárásokkal állíthatók elő, mint a 4,133,814; 4,418,068 és 4,380,635 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentésekben részletezett módon. Az eljáráshoz általában 6-hidroxilcsoportot és 2-/4-hidroxifenil/-csoportot tartalmazó benzo[*b*]tiofénből indulunk ki. A kiindulási vegyületet megvédjük, acilezzük, majd a védőcsoportokat eltávolítva /I/ általános képletű vegyületeket kapunk. E vegyületek előállítására a fentebb idézett Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentésekben irnak le példákat. Az "adott esetben szubsztituált fenilcsoport" meghatározás adott esetben

egy- vagy kétszeresen 1-6 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, hidrox-, nitrocsoporttal, klór-, fluoratommal vagy tri/klór vagy fluor/-metil-csoporttal helyettesített fenil-csoportra vonatkozik.

A találmány szerinti eljárásokban használt vegyületek számos szerves vagy szervetlen savval és bázissal gyógyszerészetileg elfogadható savas és bázisos addíciós sókat képeznek. Közéjük tartoznak a gyógyszervegyészetben gyakran használt fiziológiásan elfogadható sók, amelyek szintén a találmány részét képezik. Az ilyen sók képzéséhez használható jellemző szervetlen savak közé tartozik a hidrogén-klorid, hidrogén-bromid, hidrogén-jodid, salétromsav, kénsav, foszorsav, hipofoszorsav és hasonló. Szerves savakból, mint alifás mono- és dikarbonsavakból, fenil-szubsztituált alkánkarbonsavakból, hidrox-alkánkarbonsavakból és hidrox-alkándikarbonsavakból, aromás savakból, aromás és alifás szulfonsavakból származó sók is használhatók. Így az ilyen gyógyszerészetileg elfogadható sók közé tartozik az acetát, fenil-acetát, trifluor-acetát, akrilát, aszkorbát, benzoát, klór-benzoát, dinitro-benzoát, hidrox-benzoát, metox-benzoát, metil-benzoát, o-acetox-benzoát, naftalin-2-benzoát, bromid, izobutirát, fenil-butirát, béta-hidrox-butirát, butin-1,4-dioát, hexin-1,4-dioát, kaprát, kaprilát, klorid, cinnamát, citrát, formiát, fumarát, glikollát, heptanoát, hippurát, laktát, malát, maleát, hidrox-maleát, malonát, mandelát, mezilát,

nikotinát, izonikotinát, nitrát, oxalát, ftalát, tereftalát, foszfát, monohidrogén-foszfát, dihidrogén-foszfát, metafoszfát, pirofoszfát, propiolát, propionát, fenil-propionát, szalicilát, szebakát, szukcinát, szuberát, szulfát, biszulfát, piroszulfát, szulfit, biszulfit, szulfonát, benzolszulfonát, p-bróm-fenil-szulfonát, klór-benzolszulfonát, etánszulfonát, 2-hidroxietánszulfonát, metánszulfonát, naftalin-1-szulfonát, naftalin-2-szulfonát, p-toluolszulfonát, xilolszulfonát, tartarát és mások. Előnyös só a hidrokloridsó.

A gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sókat jellemzően úgy állítjuk elő, hogy egy /I/ általános képletű vegyületet ekvimolekuláris vagy fölös mennyiségű savval reagáltatunk. A reagáló anyagokat általában közömbös oldószerben, mint dietil-éterben vagy benzolban egyesítjük. A só általában 1 óra - 10 nap alatt válik ki az oldatból és szűréssel izolálható, vagy az oldószer szokványos eszközökkel eltávolítható.

Sóképzésre használt szokásos bázisok közé tartozik az ammónium-hidroxid és alkáli- és alkáliföldfém-hidroxidok, karbonátok és bikarbonátok, valamint alifás és primer, szekunder és terciér aminok, alifás diaminok. Addíciós sók képzésére különösen alkalmas bázis például az ammónium-hidroxid, kálium-karbonát, metil-amin, dietil-amin, etiléndiamin és ciklohexil-amin.

Az alapvegyülettel összehasonlítva a gyógyszeré-

szetileg elfogadható sók oldódási tulajdonságai általában jobbak és így formuláláshoz gyakran alkalmasabbak folyadékok vagy emulziók alakjában.

Gyógyászati készítmények ismert módszerekkel állíthatók elő. Például a vegyületek szokásos kötőanyagokkal, higitókkal és hordozókkal formulálhatók és tablettákká, kapszulákká, szuszpenziókká, porokká és hasonlókká dolgozhatók fel. Az alkalmas segédanyagokra, higitókra és hordozókra példaként megemlíthetők a következők: töltőanyagok és szaporítóanyagok, mint keményítő, cukrok, mannit és szilíciumszármazékok; kötőanyagok, mint karboxi-metil-cellulóz és más cellulózszármazékok, alginátok, zselatin és polivinilpirrolidon; nedvesítőszerek, mint glicerín; szétesést elősegítő anyagok, mint kalcium-karbonát és nátrium-hidrogén-karbonát; oldódást késleltető szerek, mint paraffin; felszívódást gyorsító anyagok, mint kvaterner ammóniumvegyületek; felületaktiv szerek, mint cetil-alkohol, glicerín-monosztearát; adszorpciós hordozók, mint kaolin és bentonit; és sikosító anyagok, mint talkum, kalcium- és magnézium-sztearát, és szilárd polietilglikolok.

A vegyületek kényelmes orális alkalmazáshoz elixirekké vagy oldatokká is alakíthatók, vagy parenterális alkalmazásra, például intramuszkuláris, szubkután vagy intravénás beadásra alkalmas oldatokká dolgozhatók fel. Ezenfelül a vegyületek nyújtott hatóanyagleadású dózisformákká és hasonlókká alakíthatók. A készítmények úgy állíthatók össze,

hogy a hatóanyag csak a bélrendszer sajátos részében szabaduljon fel, lehetőleg bizonyos időtartamon keresztül. A bevonatok, borítások és védő mátrixok például polimer anyagokból vagy viaszokból állíthatók elő.

Az /I/ általános képletű vegyületek azon dózisa, amely a kényszeres vagy táplálkozási rendellenességek vagy tüneteik visszaszorításához szükséges, a találmány szerint függ az állapot súlyosságától, az alkalmazás utjától és hasonló tényezőktől, amelyeket a kezelőorvos állapít meg. Általában elfogadott és hatásos napi dózis a mintegy 0,1 - 1000 mg, jellemzőbben a mintegy 50 - 200 mg. E dózisokat a kezelésre szoruló egyénnek naponta 1-3 alkalommal vagy gyakrabban adjuk be a rendellenesség/ek/ vagy tünet/ek/ hatásos kezelése vagy megelőzése céljából.

Az /I/ általános képletű vegyületeket általában előnyös savaddíciós sók formájában alkalmazni, amint az bázikus csoportot, mint piperidinogyűrűt viselő gyógyszerek adagolásánál szokásos. Idős egyénnek /például klimaktériumban levő nőnek/ e vegyületeket orális uton is előnyös beadni. Ilyen célokra a következő dózisformák állnak rendelkezésre.

Készítmények

Az alábbi készítményekben "hatóanyag" alatt /I/ általános képletű vegyületek értendők.

1. készítmény: Zselatinkapszulák

Kemény zselatinkapszulákat állítunk elő a következő komponensekből:

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség, mg/kapszula</u>
Hatóanyag	0,1 - 1000
Keményítő, NF	0 - 650
Keményítő, folyóképes por	0 - 650
<u>Szilikon folyadék, 350 centistokes</u>	<u>0 - 15</u>

A komponenseket összekeverjük, 45 mesh lyukbőségű szitán átszítáljuk és kemény zselatinkapszulákba töltjük.

A raloxifént tartalmazó sajátos kapszula-készítményeket például a következőképpen állítjuk elő:

2. készítmény: Raloxifén kapszula

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség, mg/kapszula</u>
Raloxifén	1
Keményítő, NF	112
Keményítő, folyóképes por	225,3
<u>Szilikon folyadék, 350 centistokes</u>	<u>1,7</u>

3. készítmény: Raloxifén kapszula

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség, mg/kapszula</u>
Raloxifén	5
Keményítő, NF	108
Keményítő, folyóképes por	225,3
<u>Szilikon folyadék, 350 centistokes</u>	<u>1,7</u>

4. készítmény: Raloxifén kapszula

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség, mg/kapszula</u>
Raloxifén	10
Keményítő, NF	103
Keményítő, folyóképes por	225,3
<u>Szilikon folyadék, 350 centistokes</u>	<u>1,7</u>

5. készítmény: Raloxifén kapszula

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség, mg/kapszula</u>
Raloxifén	50
Keményítő, NF	150
Keményítő, folyóképes por	397
<u>Szilikon folyadék, 350 centistokes</u>	<u>3,0</u>

A fenti sajátos készítmények változtathatók az adott ésszerű módosításoknak megfelelően.

A tablettakészítményt az alábbi alkotórészekből állítjuk elő:

6. készítmény: Tabletták

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség, mg/tabletta</u>
Hatóanyag	0,1 - 1000
Cellulóz, mikrokristályos	0 - 650
Szilícium-dioxid, elgőzölögtetett	0 - 650
Sztearinsav	0 - 15

A komponenseket összekeverjük és tablettákká sajtoljuk.

Egyenként 0,1 - 1000 mg hatóanyagot tartalmazó tabletták a következőképpen is előállíthatók:

7. készítmény: Tabletták

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség, mg/tabletta</u>
Hatóanyag	0,1 - 1000
Keményítő	45
Cellulóz, mikrokristályos	35
Polivinilpirrolidon /10% vizes oldatként/	4
Nátrium-karboxi-metil-cellulóz	4,5
Magnézium-sztearát	0,5
Talkum	1

A hatóanyagot, keményítőt és cellulózt 45 mesh lyukbőségű szitán átszitáljuk és alaposan összekeverjük. A polivinilpirrolidon-oldatot összekeverjük a kapott porral, majd 14 mesh szitán átnyomjuk. A képződött szemcséket 50 - 60°C-on megszárítjuk és 18 mesh szitán átbocsátjuk. Az előzetesen 60 mesh szitán átszitált nátrium-karboxi-metil-keményítőt, magnézium-sztearátot és talkumot hozzáadjuk a szemcsékhez, amelyeket összekeverés után tablettázógépen tablettákká préselünk.

5 ml dózisonként 0,1 - 1000 mg gyógyszert tartalmazó szuszpenziót készítünk:

8. készítmény: Szuszpenziók

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség, mg/5 ml</u>
Hatóanyag	0,1 - 1000 mg
Nátrium-karboxi-metil-cellulóz	50 mg
Szirup	1,25 mg
Benzoesávoldat	0,10 ml
Izanyag	tetszés szerint
Szinanyag	tetszés szerint
<u>Tisztított víz</u>	<u>5 ml-ig</u>

A hatóanyagot 45 mesh lyukbőségű szitán átszítjuk és nátrium-karboxi-metil-cellulózzal és sziruppal elkeverve sima pasztát kapunk. A benzoesavoldatot, izesítő és színező anyagot kevés vízzel hígítjuk és keverés közben hozzáadjuk a pasztához. A kívánt térfogat eléréséhez elegendő vizet adunk a keverékhez.

Meghatározások

1. meghatározás

A vegyületek alkoholfogyasztásra kifejtett hatását in vivo aranyhörcsögön határozzuk meg. A hörcsögöt korábbi közlemények alapján választottuk ki, melyek szerint az állatok hajlamosak az alkoholfogyasztásra és számos más emlős fajtával összehasonlítva előnyben részesítik a magas etanolfelvételt. Kulkosky és Cornell /Pharmacol. Biochem. Behav. 11, 439-444 /1979// arra a következtetésre jutott, hogy az etanolfogyasztás és preferencia fajtabeli különbségei összefüggnek az etanolanyagcsere eltéréseivel.

A kísérletekhez 2-6 érett him aranyhörcsögöt alkalmazunk. A fény/sötétség ciklust úgy választjuk meg, hogy az állatok napi 14 órán át megvilágított helyiségben vannak 6 hetes hozzászokási periódus alatt. Tápot és vizet tetszés szerint fogyaszthatnak.

A kísérlet alatt az állatokat egy nagy ketrecben

tartjuk, amely 4 kalibrált 25 ml-es ivópalackkal van ellátva. Az ivópalackokba egyenes rozsdamentes acél szivócsöveket helyezünk el, amelyek a legközelebb eső 5 ml-ig mérik a folyadékfogyasztást. Az ivócsövekből kiömlött folyadékot üvegtölcsérrel ellátott és a szivócsövek alatt elhelyezett 28 g-os edényekben fogjuk fel. A hörcsögök folyadékfelvételét 3 naponként egyszer mérjük meg, hogy az elfogyasztott térfogatok elég nagyok legyenek ésszerűen pontos mérések végzéséhez.

6 hetes hozzászokási idő után lemérjük az állatok súlyát és feljegyezzük a vízfogyasztást. Ezután a 4 ivópalack közül kettőben a vizet 15% etanololdattal helyettesítjük és 2 héten át mérjük a víz és a vizes etanololdat fogyasztását. A táplálás e szabad választási formájának elkezdése után 2-3 napon belül a hörcsögök kifejezett preferenciát mutatnak a vizes alkohol iránt a vízzel szemben, és feljegyezzük a kezdeti preferencia-arányt /vizes alkohol-fogyasztás és vízfogyasztás hányadosa/.

Kontrollként ezután az állatoknak naponta kétszer 0,2 ml vizet adunk be rozsdamentes acél állatetető tü segítségével. A vízbevitel láthatóan nem befolyásolta az állatok ivási magatartását, amit a teljes folyadékfogyasztás alapján határoztunk meg. 6 nap múlva ugyanezt az állatcsoportot egy folyadékban felvett /I/ általános képletű vegyülettel táplálunk 3 - 12 hetes perióduson át. Az /I/ általános képletű

vegyületek aktivitását a találmány szerinti vegyület adásakor kapott preferencia-arány mutatja, amely alacsonyabb a kezdeti preferencia-aránynál.

2. meghatározás

5 - 50 nőt választunk ki klinikai vizsgálatához. E nők klimaktériumban vannak, azaz a vizsgálat elkezdése előtt 6 és 12 hónap között megszűntek menstruálni, jó általános egészségi állapotban vannak és kényszeres vagy táplálkozási rendellenességben szenvednek. A tünetek idioszinkráziás és szubjektív természete miatt a kísérletben kontroll placebo csoportot is alkalmazunk, azaz a nőket két csoportra osztjuk, egyikük egy találmány szerinti vegyületet és másikuk placebót kap. A kísérleti csoport tagjai napi 50 - 200 mg hatóanyagot kapnak orális uton. A kezelés 3 - 12 hónapig tart. Mindkét csoportnál pontosan regisztráljuk a tünetek számát és súlyosságát és a kísérlet végén összehasonlítjuk az eredményeket a két csoport tagjai között, ezenfelül a kapott eredményeket minden betegnél összehasonlítjuk a kísérlet elkezdése előtti, a beteg által leírt tünetekkel.

A találmány szerinti vegyületek hasznosságát jelzi, ha a fenti egy vagy több rendellenességre/tünetre pozitív hatást gyakorolnak.

59.749/SZE

- 20 -

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal j e l l e m e z v e, hogy egy (I) általános képletű vegyületet - ahol

R^1 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, $-CH_3$ csoport, $-C(O)-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$ vagy $-C(O)-Ar$ általános képletű csoport, melyben

Ar adott esetben szubsztituált fenilcsoportot jelent, és

R^2 jelentése pirrolidino- vagy piperidinocsoport -, vagy e vegyületek önmagában ismert módon előállított, gyógyszerészetiileg elfogadható sóit vagy szolvátjait alkalmas hordozóanyagokkal keverjük össze, és a keveréket kényszeres rendellenességek leküzdésére és táplálkozási rendellenességek kiküszöbölésére alkalmas gyógyászati készítményekké dolgozzuk fel.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a vegyület hidroklorid-sóját alkalmazzuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a készítmény profilaktikus kezelésre használható.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű vegyületet vagy hidroklorid-sóját alkalmazzuk.

5. Kényszeres rendellenességek visszaszorítására és táplálkozási rendellenességek kiküszöbölésére alkalmas gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmaz.

A meghatalmazott

ifj. Szentpéteri Ádám

szabadalmi ügyvivő

az S.B.G. & K. Nemzetközi

Szabadalmiroda tagja

H-1062 Budapest, Andrássy út 113.

Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

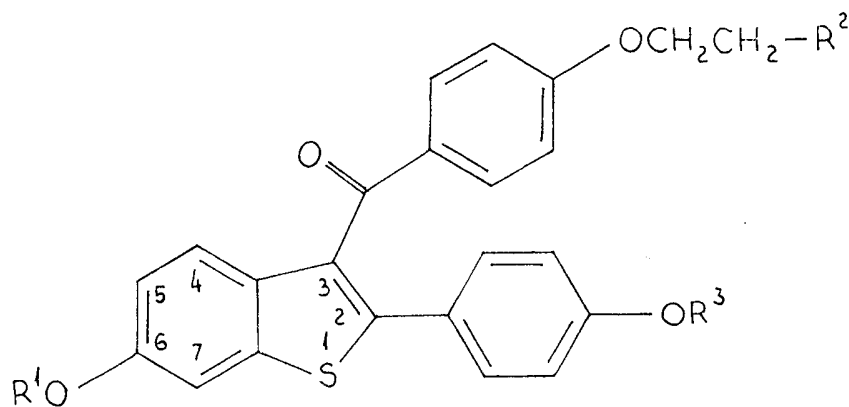
3656/94

40081

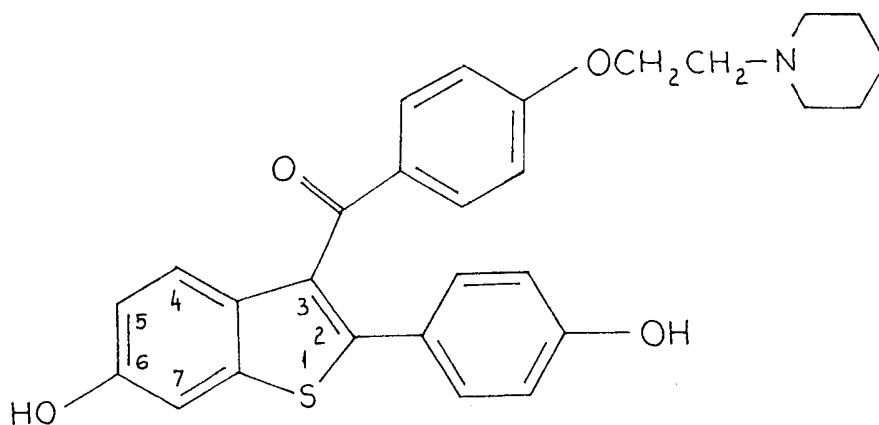
71466

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1/1



(1)



(1)

Hj. Szentpéteri Ádám
Szabványügyi Osztály
c/o M.H.Á. 2. K. Budapesti Szabványügyi
Központ
1139 Budapest, Szabványos u. 10.
Tel: +36 3720, Fax: +36 3664