1600/95

2566

60.688/SZE

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Tieno[1,5]benzodiazepin felhasználása

Eli Lilly and Company, INDIANAPOLIS, Indiana,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1995. 06. 01.

Elsőbbsége: 1994. 06. 03. (08/253,658)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány tárgya ~~új eljárás~~ bizonyos gyomor- és bélállapotok 2-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno-[2,3-b][1,5]benzodiazepin vegyülettel történő ~~kezelésére~~.

A találmány szerinti ~~kezelési eljárás~~ a bélműködési rendellenességek közül a túlérzékeny bél szindróma, a fokozott gyomor- és bélmozgékonyság, a nyelési képtelenség, a nyelőcső alsó záróizmának fokozott tónusa, a fokozott gyomorműködés, a székrekedés, az fokozottan ingerlékeny bél szindrómával összefüggő hipermobilitás rendellenességei esetében alkalmazható.

(I)

Az alkalmazott beadási módtól függően, a gyomor- és bélállapotok kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények kiszerelhetők tabletták, kapszulák, parenterális felhasználás céljából injekciós oldatok, bőrön keresztül felszívódó gélek vagy szuszpenziók, szájon át adható vagy kúpként alkalmazható szuszpenziók vagy elixírek formájában. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények előnyösen egységnyi, egyenként 0.25 mg és 30 mg közötti mennyiségű, még gyakrabban 1 mg és 20 mg közötti mennyiségű aktív hatóanyagot tartalmazó dózisok formájában kerülnek kiszerelésre. Amennyiben hosszantartó, elnyújtott hatású készítmény előállítására van szükség az egységnyi dózis az aktív hatóanyag 0.25 mg és 200 mg közötti mennyiségét tartalmazza.A találmány szerinti megoldás előnyös készítményei a gyógyszerészetileg elfogadott hígítószerek mellett 0.25 mg és 30 mg közötti mennyiségű, előnyösen 1 mg és 20 mg közötti mennyiségű aktív hatóanyagot tartalmazó kapszulák vagy tabletták.

1600/95

2966

60.688/SZE

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Tieno[1,5]benzodiazepin felhasználása

Eli Lilly and Company, INDIANAPOLIS, Indiana,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltalálók: GREENWOOD Beverley (NMN), OKLAHOMA CITY, Oklahoma,
NELSON David Lloyd Garver, CARMEL, Indiana,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1995. 06. 01.

Elsőbbsége: 1994. 06. 03. (08/253,658)
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány tárgya új eljárás bizonyos gyomor- és bélállapotok 2-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno-[2,3-b][1,5]benzodiazepin vegyülettel történő kezelésére.

A 2-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno-[2,3-b][1,5]benzodiazepin vegyület alkalmas lehet bizonyos gyomor- és bélállapotok kezelésére. Az ilyen gyomor- és bélállapotok egyike a fokozottan ingerlékeny bél szindróma, amelyet abdomilnalis (hasi) fájdalom, bél habitus változása vagy ennek a kettőnek a kombinációja jellemez. Ahogyan arról a Gastroenterology, 591 - 595, 100 (1991) irodalmi helyen beszámolnak, a fokozottan ingerlékeny bél szindróma kezelése igen költséges és a betegség a népesség 14 - 22 %-ának körében fordul elő.

A jelen találmány a bélműködési rendellenességre hajlamos vagy ebben a betegségben szenvedő emlősök, ideértve az embert is, kezelésére szolgáló eljárásra vonatkozik, amelynek során a 2-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno-[2,3--b][1,5]benzodiazepint vagy annak savaddíciós sóját hatásos mennyiségben beadjuk.

A bejelentők arra a felismerésre jutottak, hogy a 2-metil-10-(4-metil-1--piperazinil)-4H-tieno-[2,3-b][1,5]benzodiazepin alkalmazható bélműködési rendellenességek és a gyomor vonatkozó fokozott mozgékonysági rendellenességeinek kezelésére. A vegyület kémiai szerkezetét az (I) képlet mutatja.

A 2-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno-[2,3-b][1,5]benzodiazepin vegyület az 5 229 382 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban kerül ismertetésre, amely teljes egészében a jelen találmány szerinti technika állásának részét képezi.

A jelen leírásban használt "kezelés" kifejezés a nevezett állapot megelőzését vagy a már fennálló állapot javítását vagy gyógyítását foglalja magában.

A jelen leírásban használt "bélműködési rendellenesség" kifejezés olyan funkcionális gyomor- és bél rendellenességre vonatkozik, amely (1) abdominalis (hasi) fájdalom és/vagy (2) rendezetlen székletürítés (azaz hirtelen ingerre történő, erőltetett, székletvisszamaradás érzésével járó székletürítés, megváltozott széklet

forma [konzisztencia] és megváltozott bélműködési frekvencia/emésztési idő) és/vagy (3) felfúvódás (puffadás). A "bélműködési rendellenesség" elnevezés magában foglalja, de nem korlátozódik csupán a fokozottan ingerlékeny bél szindróma, a fokozott mozgékonyság (hipermobilitas), a nyelési képtelenség, a nyelőcső alsó záróizmának fokozott tónusa, a fokozott gyomorműködés, székrekedés, a fokozottan ingerlékeny bél szindrómával összefüggő hipermobilitás rendellenességeire.

A bélműködési rendellenességeket a normálistól eltérő bélműködés jellemzi anélkül, hogy kimutatható a szerkezeti elváltozást állapíthatnánk meg. A szokásostól eltérő bélműködésre jellemző tünetek a hasmenés, a székrekedés, a nyákos széklетürítés vagy a colon sigmoideum (szigma alakú bél) tájéki fájdalom vagy kellemetlen érzés. Ezeket a rendellenességeket pszichológiai tényezők és a mindennapi stressz helyzetek befolyásolják.

A bélműködési rendellenesség, a fokozottan ingerlékeny bél szindróma (IBS = Irritable Bowel Syndrome) egyike a leggyakrabban előforduló gyomor- és bél rendellenességeknek. A gyomor- és bélműködési panaszokkal foglalkozó klinikák jelentései szerint a betegek 20 % és 50 % közötti arányban szenvednek az IBS-ben. Az egyébként látszólag teljesen egészséges embereknek körülbelül 14 %-ánál lép fel az IBS tünetegyüttese. Az IBS egy komplex állapot, részben mert az nem egy betegség, hanem egy hasonló megnyilvánulással rendelkező számos állapotból összetevődő tünetegyüttes.

A 2-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno-[2,3-b][1,5]benzodiazepin vegyület antimuscarin aktivitással és 5-HT_{2B} receptor aktivitással rendelkezik, továbbá bizonyos gyomor- és bél állapotok kezelésére használható fel. Mindezek alapján a vegyület alkalmas a bélműködési rendellenességek kezelésére ideértve a fokozottan ingerlékeny bél szindrómát, a fokozott gyomorműködést és az ezzel járó problémákat, bár a kezelhető rendellenésségek köre nem korlátozódik csupán ezekre.

Még előnyösebben a 2-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno-[2,3-b][1,5]--benzodiazepint a fokozottan ingerlékeny bél szindróma vagy a gyomor hipermobilitási rendellenesség kezelése során alkalmazzuk. Legelőnyösebben pedig a 2-metil--10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno-[2,3-b][1,5]benzodiazepin a fokozottan ingerlékeny bél szindróma kezelése során kerül alkalmazásra.

A 2-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno-[2,3-b][1,5]benzodiazepin vegyület előállítási eljárása a fentiekben említett, a technika állásához tartozó 5 229 382 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban kerül ismertetésre.

A 2-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno-[2,3-b][1,5]benzodiazepin vegyület a gyomor- és bélműködési zavarok kezelésére szabad bázis és savaddíciós sók formájában egyaránt felhasználható. A savadíciós sók előnyösen gyógyszerészetileg elfogadható, nem mérgező addíciós sók az arra alkalmas szervetlen savakkal, például hidrokloriddal, hidrobromiddal, salétromsavval, kénsavval vagy foszforsavval, vagy szerves savakkal, így szerves karboxil savakkal, mint például glikolsavval, maleinsavval, hidroxi-maleinsavval, fumársavval, almasavval, borkősavval, citromsavval vagy tejsavval, illetve szerves szulfonsavakkal, például metán-szulfonsavval, etán-szulfonsavval, 2-hidroxi -etán-szulfonsavval, toluol-p-szulfonsavval vagy naftalin-2-szulfonsavval kerülnek előállításra.

Ahogyan azt a fentiekben említettük a 2-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H--tieno-[2,3-b][1,5]benzodiazepin hasznos, a központi idegrendszerre irányuló aktivitással rendelkezik. Ezt az aktivitást állatkísérletekkel részletesen kidolgozott eljárásokkal igazoltuk. Ezen túlmenően a 2-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno-[2,3--b][1,5]benzodiazepinnal végzett számos *in vitro* végzett, az idegi receptorokhoz való kapcsolódás fokának meghatározását célzó kémiai kötés vizsgálat során azt állapítottuk meg, hogy az kedvező aktivitási profillal rendelkezik.

Yamamura, HI valamint Snyder, SH a Proc. Nat. Acad. Sci. USA **71:** 1725 (1974) irodalmi helyen ismertetik, hogy a vegyület ^{3}H-QNB kötésvizsgálattal mért IC_{50} értéke kevesbb, mint 1 mM jelezve azt, hogy antimuscarrin-anticholinerg aktivitással rendelkezik. Emellett a vegyület a legnagyobb aktivitást az 5-HT-2 receptorok esetében mutatja, amikor is a patkány frontális agykérgében található kötési helyek H spiperonjainak helyére lép kis nanomoláris koncentrációban, ahogyan azt Peroutka, SJ és Snyder, SH ismertetik a Mol. Pharmacol. **16:** 687 (1979) irodalmi helyen. A vegyület aktivitást mutat 5-HT-1C receptorokkal szemben is.

Radioligandum kötés vizsgálatok:

Membrán preparáció az átalakított sejtekből.

Klónozott emberi 5-HT_{2B} receptorból expresszáltatott sejt szuszpenziót állítunk elő úgy, ahogyan azt korábban az irodalomban már leírták a klónozott patkány 5-HT_{2B} receptor esetében. Ez utóbbi eljárást Kursar, J. D., D.L. Nelson, D. B. Wainscott, M. L. Cohen és M. Baez írják le a Mol. Pharmacol **42:** 549-557 (1992) irodalmi helyen. A sejteket 4 °C-os hőmérsékleten 15 perces 2200 x *g* centrifugációval állították elő. A kötésvizsgálatokhoz szükséges membránokat pedig a pellet 50 mM-nyi 7.4 -es pH-jú Tris-HCl-ban történő kevertetésével (koncentráció: 0.5 x 10^9 sejt/ 30 ml oldószer) állították elő. Ezt követően a szövet szuszpenziót 4 °C-os hőmérsékleten 10 percig 39 800 x *g* -vel centrifugálták. Ezt az eljárást ismételték összesen három mosásig 37 °C-os hőmérsékleten történő inkubációval az első és harmadik mosás között. A végső pelletet 67 mM 7.4 pH-jú Tris-HCl-ben homogenizálták (koncentráció: 20 - 40 és 12.5 millió sejt/ml), az eredeti cella számot pedig 15 másodpercenként 65 értékre beállított Tissumizer (Tekmar, Cincinnati, OH) alkalmazásával határozták meg.

[^{3}H]5-HT kötésvizsgálatok. A kötésvizsgálatokat Biomek 1000 (Beckman Instruments, Fullerton, CA) készülék segítségével automatizáltuk és egymásután háromszor 0.8 ml-nyi össztérfogatban hajtottuk végre. 200 ml (0.04 - 0.27 mg protein) membrán szuszpenziót és 200 ml vizes gyógyszer oldatot adtunk 400 ml 67 mM 7.4 pH-jú [^{3}H]5-HT-t, pargyline-t, kalcium(II)-kloridot és L-aszkorbinsavat tartalmazó Tris-HCl-hoz. Az oldat végső pargyline koncentrációja 10 mM, kalcium(II)-klorid koncentrációja 3 mM és L-aszkorbinsav koncentációja 0.1 tömeg % volt. A mintákat tartalmazó kémcsöveket 37 °C-os hőmérsékleten 15 percig inkubáltuk (a kötés egyenértékeket mindkét állapot esetében ellenőriztük), majd Brandel sejt gyűjtő (Model MB-48R; Brandel Gaithersburg, MD) alkalmazásával előzőleg 0.5 tömeg %-os polietilénimin oldattal átitatott és 50 mM jéghideg 7.4 pH-jú Tris-HCl-al előhűtött Whatman GF/B szűrőkkel gyorsan leszűrtük. A szűrőket ezt követően gyorsan 1 ml-nyi 50 mM 7.4 pH-jú Tris-HCl-el négyszer mostuk. A szűrőn fennmaradt [^{3}H]5-HT mennyiségét folyadék szcintillációs spektrofotométerrel határoztuk meg (Ready Protein and Beckman LS-6000 IC, Beckman Instruments). A [^{3}H]5-HT kötés telítési görbéit parciális F-teszttel határoztuk meg az egy kötési helyre vagy két kötési helyre legjobban illeszkedő modell esetében. A módszert De Lean, A., A.A. Hancock és R.J. Lefkowitz ismertetik a Mol. Pharmacol. **21:** 5 - 16 (1981) irodalmi helyen. Az alábbi egyenletet az egy kötési helyre illeszkedő modell esetében alkalmaztuk:

$$\text{Kötés} = \frac{K_{max} \times [L]}{K_d + [L]}$$

amely képletben Kötés = a [^{3}H]5-HT specifikus kötések száma; K_{max} = a kötési helyek maximális száma, K_d = egyensúlyi disszociációs állandó és [L] = a szabad [^{3}H]5-HT koncentráció,

illetve a két kötési helyre illeszkedő modell esetében a következő egyenletet használtuk:

$$\text{Kötés} = \frac{K_{max\,1} \times [L]}{K_{d\,1} + [L]} + \frac{K_{max\,2} \times [L]}{K_{d2} + [L]}$$

amely képletben Kötés = a [^{3}H]5-HT specifikus kötések száma; K_{max1} = a nagy affinitású kötési helyek maximális száma; K_{max2} = a kis affinitású kötési helyek maximális száma; K_{d1} = egyensúlyi disszociációs állandó a nagy affinitású kötési helyek esetében; K_{d2} = egyensúlyi disszociációs állandó a kis affinitású kötési helyek esetében; [L] = a szabad [^{3}H]5-HT koncentráció. A párhuzamos vizsgálatokból származó IC_{50} értékek, az IP_3 standard görbe felvételéhez szükséges kötési paraméterek és az IP_3 vizsgálatokból származó EC_{50} és E_{max} értékek a négy paraméteres logisztikai egyenlet (Systat, Systat Inc. Evanston, IL) nem lineáris regresszió analízise útján kerülnek meghatározásra, ahogyan azt De Lean, A., A. A. Hancock valamint R. J. Lefkowitz a Mol. Pharmacol. **21:** 5 -16 (1981) irodalmi helyen leírják. Az IC_{50} értékeket a Cheng-Prusoff egyenlet alapján K_i értékekké konvertáltuk. (Lásd Cheng, Y. és W. H. Prusoff által a Biochem. Pharmacol. **22:** 3099-3108 (1973) irodalmi helyen.)

In vitro 5-HT_{2B} receptor vizsgálati eljárások szövetekben:

Hím Wistar patkányokat (150 - 375 g; Laboratory Supply, Indianapolis, IN) nyakukat eltörve megölünk, majd az *in vitro* vizsgálat céljára a gyomorfenék hosszirányú metszetét állítjuk elő. Egy patkány gyomorfenekéből négy preparátumot kapunk, ahogyan azt Cohen, M. L. a J. Pharmacol. Exp. Ther. **233:** 75 - 79 (1985) irodalmi helyen ismerteti. A szöveteket 10 ml módosított Krebs-féle oldatot tartalmazó

szervesanyag fürdőbe helyezzük. Az oldat összetételét tekintve a következőkből áll: 118.2 mMol NaCl, 4.6 mMol KCl, 1.6 mMol $CaCl_2 \cdot H_2O$, 1.2 mMol KH_2PO_4, 1.2 mMol $MgSO_4$, 10.0 mMol dextróz és 24.8 mMol $NaHCO_3$. A szöveteket tartalmazó fürdő oldatokat 37 °C-os hőmérsékleten tartjuk és 95 % oxigént és 5 % szén-dioxidot tartalmazó gázeleggyel hozzuk egyensúlyba. A szöveteket optimális, nyugvó erő hatásának (4 g) tesszük ki és mielőtt a vizsgált vegyülettel kezelnénk hagyjuk, hogy körülbelül egy óra alatt egyensúlyba kerüljön. Az izometrikus koncentráció értékeket az erő grammokban kifejezett változásaiként rögzítjük egy Statham UC-3 transzduktorokkal (átalakítókkal) rendelkező Beckman Dynographon.

Látszólagos antagonista disszociációs állandó meghatározása:

A gyomorfenék szerotoninja és egyéb antagonistáinak nem összegező (nem kumulálódó) összehúzódási koncentráció-válasz görbéit oly módon kapjuk, hogy az előző koncentrációk kimosását követően a koncentrációkat minden 15 - 20. percben lépésenként, fokozatosan növeljük. Az összes agonista koncentráció a szövettel körülbelül 2 percig marad kapcsolatban és minden egyes vegyület esetében a koncentrációra adott válaszmaximumot mérjük. Az ED_{50} értékek azokat az agonista koncentráció értékeket jelentik, amelyek a maximális kontrakció felét idézik elő. Miután a kontroll válaszokat meghatározzuk a szöveteket a megfelelő összetételű és koncentrációjú pufferrel vagy antagonistával 1 órán keresztül inkubáljuk. A szerotoninra adott válaszokat azután valamely antagonista jelenlétében ismételten meghatározzuk. A koncentráció válaszok meghatározásához csak egy agonista és egy antagonista koncentráció szükséges szövetenként. Általában az egymást követő agonista válaszok a puffer felhasználásával történő kezelés során nem változnak meg (átlagos dózis arány 1.28 +/- 0.21).

A látszólagos antagonista disszociációs állandók (K_B) minden egyes antagonista koncentráció esetében a következő egyenlet alapján kerülnek meghatározásra:

$$K_B = [B]/(\text{dózisarány} - 1)$$

amely képletben [B] jelentése az antagonista koncentráció, valamint a 'dózis arány' azonos az antagonista jelenlétében meghatározott antagonista ED_{50} érték és a kontroll ED_{50} érték hányadosával. Általában az antagonisták jelenlétében a a koncentráció-válasz görbék párhuzamosan eltolódnak. Az eredményeket a K_B negatív logaritmusa formájában (azaz i.e., -log K_B) fejezzük ki. A számításokat ismert eljárások alkalmazásával végezzük el.

Funkcionális *in vitro* vizsgálat:

Sprague-Dawley patkányokat (200 - 250 g; Laboratory Supply, Indianapolis, IN) nyakukat eltörve megölünk, majd a vastagbél hátulsó szakaszának 8 cm-es szegmensét eltávolítjuk és jéghideg módosított Krebs-féle oldattal mossuk, amelynek összetétele a következő: 118.2 mMol NaCl, 4.6 mMol KCl, 1.6 mMol $CaCl_2 \cdot H_2O$, 1.2 mMol KH_2PO_4, 1.2 mMol $MgSO_4$, 10.0 mMol dextróz és 24.8 mMol $NaHCO_3$. A belet egy üvegbotra visszük fel és a hosszanti izomréteget a hozzá kapcsolódó myenteron hálózattal együtt eltávolítjuk, majd szerves oldószeres fürdőbe helyezzük. Ez utóbbi 37 °C-os hőmérsékletű fentiekben ismertetett Krebs-féle oldat, melyet 95 % oxigént és 5 % szén-dioxidot tartalmazó gázeleggyel hozunk egyensúlyba. A szöveteket 2 g-os erő hatásának tesszük ki és 1 órán keresztül hagyjuk stabilizálódni. Az egyenlő mértékű (izometrikus) kontrakciókat (összehúzódásokat) az erő

grammokban mért változásának függvényében rögzítjük FTO3 grass transzduktorok és MI^{2-} számítógépesített dynográf rendszer alkalmazásával.

A szerotonin nem összegező (nem kumulálódó) koncentráció-válasz görbéit oly módon kapjuk, hogy az előző koncentrációk kimosását követően a koncentrációkat minden 10 - 15. percben lépésenként, fokozatosan növeljük. Az összes agonista koncentráció 5 percig marad kapcsolatban a szövettel. Minden egyes vegyület esetében a koncentrációra adott válaszmaximumot mérjük és alakítjuk digitális jelekké. Az ED_{50} értékek azokat az agonista koncentráció értékeket jelentik, amelyek a maximális kontrakció felét idézik elő. Miután a kontroll válaszokat meghatározzuk a szöveteket a megfelelő összetételű és koncentrációjú antagonistával 15 percen keresztül inkubáljuk. A szerotoninra adott válaszokat azután valamely antagonista jelenlétében ismételten meghatározzuk. A koncentráció válaszok meghatározásához csak egy antagonista koncentráció szükséges szövetenként. A látszólagos antagonista disszociációs állandók (K_B) minden egyes antagonista koncentráció esetében a következő egyenlet alapján kerülnek meghatározásra:

$$K_B = [B]/(\text{dózis arány} - 1)$$

amely képletben [B] jelentése az antagonista koncentráció, valamint a 'dózis arány' azonos az antagonista jelenlétében meghatározott antagonista ED_{50} érték és a kontroll ED_{50} érték hányadosával. Az eredményeket a K_B negatív logaritmusa formájában (azaz i.e., -log K_B) fejezzük ki. Az ismertett módszer a Br. J. Pharmacol. Methods **4:** 4165, (1980) irodalmi helyen kerül ismertetésre.

A vizsgálatok azt mutatják, hogy a 5-HT_{2B} receptor antagonista vegyületek a szerotonin által indukált bélösszehúzódások potenciális szóbajövő inhibitorai. Ezek a

vegyületek a gyomor- és béltraktus mozgékonyságára normalizálólag hathatnak és a bélműködési rendellenességek kezelésére felhasználhatók.

Az *in vitro* receptor kötődési vizsgálatok során megfigyelt aktivitási profil azt mutatja, hogy a vegyület a bélműködési rendellenességek kezelése során hatásosan alkalmazható.

A 2-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno-[2,3-b][1,5]benzodiazepin vegyület széles dózis tartományon belül hat, az aktuálisan beadott dózis a kezelt beteg állapotától függ. Például felnőtt emberek kezelése során 0.25 - 0.30 mg közötti, előnyösen 1 - 20 mg közötti dózisok alkalmazhatók naponta. A naponta egyszeri adagolás rendszerint hatásos, jóllehet a dózis elosztva is beadható. A gyomor- és bélrendellenességek kezelésére az 1 - 20 mg közötti dózis mennyiség, előnyösen a 2.5 - 15 mg közötti dózis mennyiség naponta megfelelő. A hatásvizsgálatok során izotóppal jelölt 2-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno-[2,3-b][1,5]benzodiazepin vegyületet alkalmaznak és a gyököket a nyálban határozzák meg, ily módon a vegyület hatása a paciensek szervezetére potenciálisan megfigyelhető és annak hatása ellenőrizhető.

A 2-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno-[2,3-b][1,5]benzodiazepin vegyület normál esetben szájon át vagy injekció formájában kerül beadásra, általában gyógyszerkészítmény formájában alkalmazzuk.

Ennek megfelelően ezek az aktív hatóanyagként 2-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno-[2,3-b][1,5]benzodiazepint vagy annak gyógyszerészetileg elfogadott savaddíciós sóját tartalmazó gyógyszerészeti készítmények az aktív hatóanyagokhoz kapcsolódó gyógyszerészetileg elfogadott hordozók, illetve vivőanyagok hozzáadásával készíthetők el.

A találmány szerinti készítmények elkészítése során a gyógyszerészeti készítmények előállításakor hagyományosan használt technikák alkalmazhatók. Például az aktív hatóanyag összetevőt általában a hordozóval elkeverik, vagy a hordozóval hígítják vagy hordozóba zárják, amely lehet kapszula, ostya, papírzacskó vagy egyéb tartó. Amikor a hordozóanyag egyben hígítószerként is szolgál, az olyan szilárd, fél szilárd vagy folyékony anyag lehet, amely az aktív hatóanyag vivőanyagaként, kötőanyagaként vagy közvetítő közegeként működik. Az aktív hatóanyag adszorbeálható valamely granulált szilárd tartón, például ostyán.

A találmány szerinti megoldás céljára alkalmas hordozók sorába tartozik például a laktóz, a dextróz, a szacharóz, szorbitol, mannitol, keményítők, gumiarábikum, kalcium-foszfát, alginátok, tragantmézga, zselatin, szirup, metil-cellulóz, metil- és propil-hidroxi-benzoát, talkum, magnézium-sztearát vagy ásványi olaj.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények - amennyiben az kívánatos - formázhatók oly módon, hogy azok aktív hatóanyag kibocsátása a betegeknek történő beadást követően gyors, hosszantartó vagy késleltetett legyen.

Az alkalmazott beadási módtól függően, a gyomor- és bél állapotok kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények kiszerelhetők tabletták, kapszulák, parenterális felhasználás céljából injekciós oldatok, bőrön keresztül felszívódó gélek vagy szuszpenziók, szájon át adható vagy kúpként alkalmazható szuszpenziók vagy elixírek formájában. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények előnyösen egységnyi, egyenként 0.25 mg és 30 mg közötti mennyiségű, még gyakrabban 1 mg és 20 mg közötti mennyiségű aktív hatóanyagot tartalmazó dózisok formájában kerülnek kiszerelésre. Amennyiben hosszantartó, elnyújtott hatású készítmény előállítására van szükség az egységnyi dózis az aktív hatóanyag 0.25 mg és 200 mg közötti mennyiségét tartalmazza.A találmány szerinti megoldás előnyös készítményei a gyógyszerészetileg elfogadott hígítószerek mellett 0.25 mg és 30 mg közötti mennyiségű, elő-

nyösen 1 mg és 20 mg közötti mennyiségű aktív hatóanyagot tartalmazó kapszulák vagy tabletták.

1. Példa

Poralakú gyógyszerkészítményt állítunk elő az aktív hatóanyagnak szilikon keményítővel történő elegyítésével, majd a keverék kemény zselatin kapszulákba töltésével.

2-metil-10-(4-metil-piperazinil)-	
-4H-tieno-[2,3-b][1,5]benzodiazepin	5.0 mg
Szilikon	2.9 mg
Ömlesztett keményítő	292.1 mg
Összes tömeg:	300.0 mg

2. Példa

Tabletta alakú gyógyszerkészítményt állítunk elő az aktív hatóanyag megfelelő hígítószerrel, síkosítóanyaggal, dezintegrálószerrel (lebomlást javító anyaggal) és kötőanyaggal együtt történő granulálásával és az azt követő préseléssel.

2-metil-10-(4-metil-piperazinil)-	
-4H-tieno-[2,3-b][1,5]benzodiazepin	5.0 mg
Magnézium-sztearát	0.9 mg
Mikrokristályos cellulóz	75.0 mg
Povidon	15.0 mg
Keményítő, közvetlenül préselhető	204.1 mg
Összes tömeg:	300.0 mg

3. Példa

Az aktív hatóanyagból vizes alapú injekciót állítunk elő fagyasztva szárított porhenger formájában. Ezt a felhasználás előtt oly módon rekonstruáljuk, hogy egy arra alkalmas 25 ml-es steril ampullában 10 ml össztérfogatú hígítószerben oldjuk.

A 2-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin hatóanyaghoz mannitolt, 1 N-os sósavat és/vagy 1 N-os nátrium-hidroxidot adunk az injekció oldat pH-jának 5 - 5.5 közötti értékre történő beállítása céljából.

2-metil-10-(4-metil-piperazinil)-	
-4H-tieno-[2,3-b][1,5]benzodiazepin	20.0 mg
Mannitol	20.0 mg
1 N-os HCl és/vagy 1 N-os NaCl oldatok	
az oldat pH-jának 5 - 5.5 közötti beállításához	

4. Példa

Kontrollált hatóanyag kibocsátású, izomba adható injekciót állítunk elő a finomszemcsés hatóanyag olajos vivőanyaggal készített steril szuszpenziójából.

2-metil-10-(4-metil-piperazinil)-	
-4H-tieno-[2,3-b][1,5]benzodiazepin	65.0 mg
Mannitol	0.04 mg
Szezámmag olaj	2.0 ml

5. Példa

Kapszulázott gyógyszerkészítményt állítunk elő az aktív hatóanyagnak szilikon keményítővel történő elegyítésével, majd ennek a keveréknek kemény zselatin kapszulákba töltésével.

2-metil-10-(4-metil-piperazinil)-	
-4H-tieno-[2,3-b][1,5]benzodiazepin	2.5 mg
0.96 tömeg % Szilikont tartalmazó	
ömlesztett keményítő	217.5 mg
Ömlesztett keményítő	70.0 mg
Összes tömeg:	290.0 mg

Törölve
99.09.07.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Kezelési eljárás bélműködési rendellenességben szenvedő vagy arra hajlamos emlősök, ideértve az embert is, esetében, azzal jellemezve, hogy gyógyszerhatóanyagként a 2-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin vegyületet vagy annak savaddíciós sóját használjuk fel.

2. Az 1. igénypont szerinti kezelési eljárás a bélműködési rendellenességben szenvedő vagy arra hajlamos emlősök, ideértve az embert is, esetében, azzal jellemezve, hogy a bélműködési rendellenesség fokozottan ingerlékeny bél szindróma, fokozott gyomor- és bélmozgékonyság, nyelési képtelenség, nyelőcső alsó záróizmának fokozott tónusa, fokozott gyomorműködés, székrekedés, fokozottan ingerlékeny bél szindrómával összefüggő hipermobilitás rendellenességeire.

3. A 2. igénypont szerinti kezelési eljárás a bélműködési rendellenességben szenvedő vagy arra hajlamos emlősök, ideértve az embert is, esetében , azzal jellemezve, hogy a bélműködési rendellenesség fokozottan ingerlékeny bél szindróma és a fokozottan ingerlékeny bél szindrómával összefüggő hipermobilitás rendellenességeire.

A meghatalmazott

ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G & K Nemzetközi
Szabadalmi Iroda vezetője
H-1062 Budapest, Andrássy út 113
Telefon 34-24-950, Fax 34-24-323

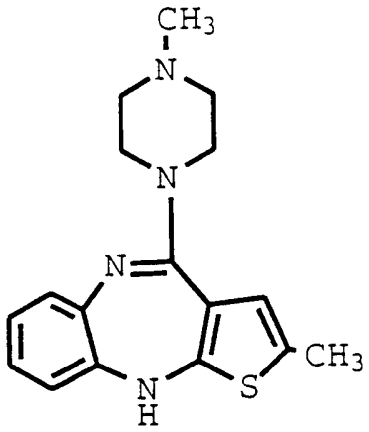
1600/95

2506

71598

1/1

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(I)

ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G & K Nemzetközi
Szabadalmi Iroda vezetője
H-1062 Budapest, Andrássy út 113
Telefon 34-24-950, Fax 34-24-323