

3662/94

1994. 12. 19.

59.662/SZE

71478

K I V O N A T

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

klimaxszal
~~Eljárás post-menopauzális szindrómával~~ összefüggő vasomotorikus
szimptómák és ~~ezekkel kapcsolatos~~ pszichológiai zavarok gátlására
alkalmas 2. fenil-3-aróil - benzotiofen - marmareldiol tartalmú
gyógyszerkészítmények és eljárás előállításukra

ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, Indiana,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1994. 12. 19.

Elsőbbsége: 1993. 12. 21. (08/173,502),

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány tárgya eljárás gyógyszerkészítmény előállítására, mely abban áll, hogy valamely (I) általános képletű vegyületet, - ahol

R^1 és R^3 jelentése egymástól függetlenül metilcsoport,

O
"

O
"

-C-(1-6 szénatomos)-alkilcsoport vagy -C-Ar csoport, ahol

Ar jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport,

R^2 jelentése pirrolidino-, hexametilén-imino- vagy piperidinocsoport -

annak gyógyszerészetileg elfogadható sóját vagy

szolvátját hordozóanyagokkal keverik össze, és a keveréket ~~post-~~
klimaxszal
~~menopauzális szindrómával~~ összefüggő vasomotorikus szimptómák és

ezzel kapcsolatos pszichológiai zavarok gátlására használható
gyógyszerkészítménnyé formázzák.

Buzásné

Jellemező képlet: (I)

3662/94

~~59.662/SZE~~

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-383



A

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Klimaxszal
~~Eljárás post-menopauzális szindrómával~~ összefüggő vasomotorikus
szimptómák és ~~ezekkel kapcsolatos~~ pszichológiai zavarok gátlására
alkalmas 2-felül-3- aról-kezelőcsepp - stármazékot.
tartalmú szappan- és krémformájú és egyéb előállításokra

ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, Indiana,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltalálóló:

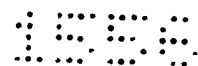
CULLINAN George Joseph, TRAFALGAR, Indiana,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

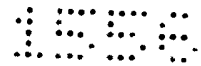
A bejelentés napja: 1994. 12. 19.

Elsőbbsége: 1993. 12. 21. (08/173,502),

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK



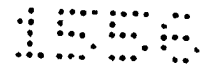
Az emberiség története folyamán megfigyelték, hogy a menstruáció elmaradásának korát elért nők egy sor olyan szimptomától szenvednek, amelyek a petefészek funkciójának hanyatlásával függnek össze. Bár e szimptomák etiológiáját világosan nem értjük, úgy tűnik, hogy az a természetes hormonok, különösen a nemi hormonok, közelebről az ösztrogén hormonok termelésének csökkentésével és egyensúlyának felborulásával függ össze. Sok ilyen szimptomát kapcsoltak egybe a "post-menopauzális szindróma" elnevezésen. Ezek a szimptomák gyakran nagyon idioszinkratikusak, különböző mértékben súlyosak és különböző ideig tartanak úgy más-más betegeknél, mint ugyanannál a betegnél. E szimptomák közül sok a komoly és néha életveszélyes betegség, például az osteoporosis, hiperlipidemia és II típusú diabetes. Német szimptomák kevésbé komolyak, de sok fájdalmat és/vagy szenvedést okoznak, például a hőhullámok, reszketés, atropusos vaginitis, ízületi fájdalmak, és izomgyengeség. Ismét más szimptomák pszichológiai természetűek, például a fejfájás, szédülés, koncentrációhiány, álmatlanság, apátia, bágyadtság, depresszió és a használhatatlanság érzete. Valamennyi post-menopauzális szindrómába tartozó jelenség közül valószínűleg a pszichológiai szimptomák a leg-idioszinkratikusabbak és legkevésbé érthetők. Sokan úgy vélekednek, hogy post-menopauzális szindróma, mint valódi pszichiátriai szindróma nem létezik, de tagadhatatlan, hogy ezek a menstruáció-elmaradás korát megért nőknél sűrűn előfordulnak és a menstruáció elmaradásakor jelentkeznek. Nem világos, hogy ezek a pszichológiai szimptomák a központi vagy perifériás



idegrendszer ösztrogén csökkenésének közvetlen következményei vagy a szimptomák az ösztrogéncsökkenés vasomotorikus hatásának az eredményei, például az alvást zavaró hóhullámok okozhatják az oly gyakran tapasztalható fáradékonyságot és apátiát.

E találmány tárgya a menstruáció elmaradásaival kapcsolatos vasomotorikus és pszichológiai szimptomák kezelése. A legnagyobb és legelterjedtebb vasomotorikus szimptóma a hóhullám és/vagy kipirulás és ezt követő izzadás. A hóhullámok zavaróak, kényelmetlenek, zavarják az alvási képességet. Egy valamivel kevésbé elterjedt szimptóma a szívritmus-reszketés, ami bár nem patológiás, igen ijesztő lehet és kényelmetlen érzést okozhat. A legkevésbé elterjedt vasomotorikus szimptóma az ízületi fájdalom és izomgyengeség. A kapcsolódó pszichológiai szimptomák kezelése szintén a jelen találmány tárgyát képezi, noha az nem világos, hogy ez a kezelés az idegrendszerre gyakorolt közvetlen hatásának vagy a vasomotor abnormalitásokra gyakorolt közvetett hatásának tulajdonítható-e.

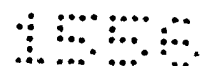
A menstruáció elmaradása utáni kort megérett nők fent említett szimptomáinak kezelésére jelenleg csak egy elfogadott módszer van, és ez exogén ösztrogének adagolása, vagyis hormonpótló terápia alkalmazása. Bár ez a terápia igen hatásos, vannak bizonyos komoly hiányosságai. Az ösztrogének adagolásával összefüggő legkomolyabb hiányosság az endometriális rák fenyegetettség, és ezért a kockázat csökkentése céljából vagy az ösztrogénnel együtt vagy azt követően egy progesztinális szert is adagolni kell. A progesztin bekapcsolása a hormonpótlási gyógy-



módba, a nők többsége számára nem teszi vonzóvá ezt a terápiát a progesztin negatív pszichológiai mellékhatásai miatt. Ezen túlmenően a progesztinek az ösztrogének némely pozitív hatását, például a hiperlipidémia ellenőrzését is megszüntetik. Sok nő nem kedveli a hormonpótlási terápia egyéb mellékhatásait sem, például a menstruáció újrafellépését, a hízást, az emlőszövetek elpuhulását. Az össz-eredmény az, hogy bár a hormonpótlási terápia a menstruáció elmaradásával kapcsolatos vasomotorikus és pszichológiai szimptómák kezelésénél hatásos, a betegek nem kedvelik. Ideálisan e szimptómák kezelésére egy jobb módszer volna hasznos.

A hormonok, mint az ösztrogén farmakológiai hatásait nem értjük eléggé, azok sok esetben ellentmondóak, például az endometriosis esetében, amelyet bizonyos szövetek az ösztrogén adagolás hatására okoznak, ami bizonyos esetekben ösztrogén adagolással, más esetekben androgének adagolásával kezelhető. Gyakran nem világos, hogy egy betegség kezelésénél hormonadagolásra mi lesz a válasz, ezért minden betegséget esetenként külön-külön kell vizsgálni.

A szteroid hormon működésének molekuláris mechanizmusát valamivel jobban értjük, amennyiben ismeretes az, hogy a hormon a sejtnevel egy speciális receptorába kapcsolódik be. A hormonreceptor komplex a célsejt magjába helyeződik át, ahol a génműködést szabályozza. Ezért elmondható, hogy a hormon egy génszabályozó molekula. Nem ismerjük pontosan, hogy mely gének aktíválódnak vagy dezaktíválódnak a sejtben vagy, hogy ugyanaz a hormon minden



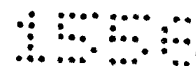
célsejtkben ugyanúgy működik-e. Valószínűleg ez az ismerethiány okozza azt a rengeteg meglepő és ellentmondásos hatást, amelyet minden hormon farmakológiailag kifejt.

Ez a találmány módszert szolgáltat menstruáció elmaradása után fellépő vasomotorikus szimptomák és ezekkel összefüggő pszichológiai zavarok megszüntetésére, mely abban áll, hogy a kezelésre szoruló nőknek (I) általános képletű - mely képletben R^1 és R^3 jelentése egymástól függetlenül metilcsoport,

$\begin{matrix} O \\ " \end{matrix}$ $\begin{matrix} O \\ " \end{matrix}$
-C-(1-6 szénatomos)-alkilcsoport vagy -C-Ar csoport, ahol
Ar jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport,
 R^2 jelentése pirrolidino-, hexametilén-imino- vagy
piperidinocsoport -

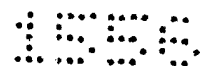
vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja hatásos mennyiségét adjuk be.

A jelen találmány alapját az a felismerés képezi, hogy a 2-fenil-3-aroil-benzotiofének (benzotiofének) (I) általános képletű csoportja használható anyagok a post-menopauzális szindrómával kapcsolatosan fellépő vasomotorikus szimptomák és ezeket kísérő pszichológiai zavarok gátlására. A jelen találmány által szolgáltatott kezelési módszereket úgy gyakoroljuk, hogy az (I) általános képletű vegyület vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja olyan dózist adjuk be, amely alkalmas a post-monopauzális szindrómával kapcsolatosan fellépő vasomotorikus szimptomák és ezeket kísérő pszichológiai zavarok gátlására. "Gátlás" kifejezés alatt annak általánosan elfogadott



jelentését értjük, ami azt foglalja magában, hogy a leírt szimp-tómákban szenvedő emberi alanyt profilaktikusan kezeljük, a leírt jellemzőket keltjük és azokat megfékezzük, és/vagy a meglévő jellemzőket kezeljük. A jelen módszerbe beletartozik mind a terápiás orvosi, mind a profilaktikus kezelés.

A Raloxifen, a jelen találmány szerinti azon (I) általános képletű vegyület hidroklorid sója, melynek képletében R^1 és R^3 jelentése hidrogénatom és R^2 jelentése 1-piperidinil-csoport egy nukleáris szabályozó molekula. Kimutatták, hogy a Raloxifen az ösztrogén-receptorhoz kötődik, és eredetileg azt gondolták, hogy egy olyan molekula, melynek szerepe és farmakológiai hatása ugyanaz, mint egy anti-ösztrogénnek, amennyiben blokkolja az ösztrogénnek azt a képességét, hogy aktiválja az uterin szövetet és ösztrogénfüggő emlőrákokat. A Raloxifen valóban blokkolja az ösztrogén hatását egyes sejtekben; más sejttípusokban azonban a Raloxifen ugyanazokat a géneket aktiválja, mint az ösztrogén, és ugyanazokat a farmakológiai hatásokat fejti ki, például oszteoporozist, hiperlipidémiát. Ennek eredményeként a Raloxifent úgy írták le, mint vegyes agonista-antagonista tulajdonságokkal rendelkező anti-ösztrogén anyagot, Most úgy gondolják, hogy a aspeciális profil, melyet a Raloxifen kifejt és, melynek tekintetében az ösztrogéntől különbözik, a Raloxifen ösztrogén receptor-komplex különböző génaktiválási és/vagy -elnyomási génfunkciónak tudható be, szemben az ösztrogén-ösztrogén receptorkomplex okozta génaktiválással és/vagy elnyomással. Ezért, bár a Raloxifen és az ösztrogén ugyanazt a receptort használja és ugyanazért a recepto-



rért vetekszik egymással, a kettő génszabályozásának farmakológiai kimenetele nem egykönnyen jósolható meg és mindegyiknek az esetében speciális.

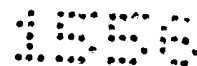
A vegyületeket a szokásos segédanyagokkal, hígítószerekkel és hordozóanyagokkal recepturálják, tablettákká sajtolják vagy orális adagolásra alkalmas elixírekké vagy oldatokká recepturálják vagy intramuszkuláris vagy intravénás úton adagolják. A vegyületek bőrön keresztül is adagolhatók és késleltetett formában adagoló alakban is készírelhetők.

A jelen találmány szerinti módszerekben használt vegyületek bevált eljárások szerint állíthatók elő, mint amelyeket részletesen a 4 133 814, a 4 418 068 és a 4 380 635 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások írnak le, melyek mindegyikét itt hivatkozásként említjük. Általában az eljárás egy 6-helyzetű hidroxilcsoportot és egy 2-(4-hidroxi-fenil)-csoportot tartalmazó benzo[b]tiofénből indul. A kiindulási vegyületet védjük, acilezzük, majd a védőcsoportot az (I) általános képletű vegyületek kialakítása céljából eltávolítjuk. Az ilyen vegyületek előállítási példáit a fentiekben tárgyalt szabadalmi leírások közlik. Szubsztituált fenilcsoport alatt 1-6 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, nitrocsoporttal, klór-, fluor-atommal, vagy tri(klór vagy fluor)-metil-csoporttal egyszeresen vagy kétszeresen szubsztituált fenilcsoportot értünk.

A jelen találmány szerinti módszereknél használt vegyületek a szerves és szervetlen savak és bázisok nagy választékával gyógyszerészetileg elfogadható sav- és bázisaddíciós sókat képez-



nek és magukba foglalják a gyógyszerkémiában gyakran használt fiziológiailag elfogadható sókat. Az ilyen sók szintén a találmány tárgyát képezik. Ilyen sók képzésére használt tipikus szervetlen sók közé tartoznak a hidrokloridok, hidrobromidok, hidrojodidok, nitrátok, szulfátok, foszfátok, hipofoszfátok és hasonlóak. Szerves sav eredetű sók, mint alifás mono- és dikarboxilsavak, fenilcsoporttal szubsztituált alkánsavak, hidroxialkánsavak és hidroxialkándisavak, aromás savak, alifás és aromás szulfonsavak sói szintén használhatók. Így ezek a gyógyszerészetileg elfogadható sók magukba foglalják az acetátot, fenilacetátot, trifluoracetátot, akrilátot, aszkorbinsavas sót, benzoátot, klórbenzoátot, dinitrobenzoátot, hidroxibenzoátot, metoxibenzoátot, metilbenzoátot, o-acetoxibenzoátot, naftalin-2-benzoátot, bromidot, izobutirátot, fenilbutirátot, β -hidroxibutirátot, butin-1,4-dioátot, hexin-1,4-dioátot, kaprotátot, kaprilátot, kloridot, fahéjsavas sót, citrátot, formiátot, fumarátot, glikolátot, heptanoátot, hippurátot, laktátot, maleátot, hidroximaleátot, malonátot, mandulasavas sót, mezilátot, nikotinánót, izonikotinánót, nitrátot, oxalátot, ftalátot, tereftalátot, foszfátot, monohidrogénfoszfátot, dihidrogénfoszfátot, metafoszfátot, pirofoszfátot, propiolátot, propionátot, fenilpropionátot, szalicilátot, szebekátot, szukcinátot, szuberátot, szulfátot, biszulfátot, piroszulfátot, szulfitet, biszulfitet, szulfonátot, benzolszulfonátot, p-bróm-fenilszulfonátot, klórbenzol-szulfonátot, etánszulfonátot, 2-hidroxietánszulfonátot, metánszulfonátot, naftalin-1-szulfonátot, naftalin-2-szulfoná-



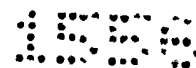
tot, p-toluolszulfonátot, xilol-szulfonátot, tartarátot és hasonlókat. egy előnyös só a hidroklorid-só.

A gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sókat úgy képezzük, hogy az (I) általános képletű vegyületet ekvimoláris mennyiségű vagy fölös mennyiségű savval reagáltatjuk. A reagenseket általában valamilyen közös oldószerükben, mint dietil-éterben vagy benzolban reagáltatjuk egymással. A só normális körülmények között körülbelül egy órától 10 napig terjedő idő alatt kicsapódik az oldatból és szűréssel elkülöníthető vagy az oldószer szokásos módon ledesztillálható.

A sóképzésre általában használt bázisok közé tartoznak az ammónium-hidroxid, az alkálifém- és alkáliföldfém-hidroxidok, karbonátok, valamint alifás és primer, szekunder és terciér aminok, alifás diaminok. Az addíciós sók előállítására különösen alkalmas bázisok többek között az ammónium-hidroxid, kálium-karbonát, metil-amin, dietil-amin, etilén-diamin és ciklohexil-amin.

A gyógyszerészetileg elfogadható sóknak az oldékonysága általában jobb, mint azoké a vegyületeké, amelyekből származnak és ily módon alkalmasabbak folyadék vagy emulzió formájában történő recepturálásra.

A gyógyszerészeti készítmények a szakterületen ismert módszerekkel állíthatók elő. A vegyületek a szokásos segédanyagokkal, hígítószerekkel vagy hordozóanyagokkal alakíthatók tablettákká, kapszulákká, szuszpenziókká, porokká és hasonló készítményekké. Az ilyen receptúrák céljára alkalmas segédanyagok,



hígítószeres és hordozóanyagok közé tartoznak a töltőanyagok és nyújtószeres, mint a keményítő, a cukrok, a mannitol és szilícium-származékok; kötőanyagok, mint a karboxi-metil-cellulóz és más cellulóz-származékok, alginátok, zselatin és polivinil-pirro-lidon; nedvesítőszere, mint a glicerín; dezintegráló szere, mint a kalcium-karbonát és nátrium-bikarbonát; az oldódást késleltető szere, mint a paraffin; reszorpció gyorsítószere, mint a kvaterner ammóniumvegyületek; felületaktív anyagok, mint a cetilalkohol, glicerín-monosztearát, abszorptív hordozóanyagok, mint a kaolin és bentonitok; és kenőanyagok, mint a talkum, kalcium- és magnézium-sztearát és a szilárd polietilén-glikolok.

A vegyületek orális adagolásra szánt elixírként vagy paren-terális alkalmazásra szánt, intramuszkuláris, szubkután vagy intravénás úton végzett adagolásra szánt oldatokként is receptu-rálhatók. A vegyületek igen alkalmasak késleltetett adagolásra szánt készítményformák és hasonló előállítására is. A receptúrák úgy állíthatók össze, hogy a hatóanyagot csupán vagy előnyösen az emésztőrendszer egy bizonyos helyén, egy bizonyos időtartam alatt adják le. A bevonatok, burkolatok és védőmatrixok például polimer anyagokból vagy viaszokból készíthetők.

Az (I) általános képletű vegyület post-menopauzális szindró-más vasomotorikus szimptomákat és ezekhez kapcsolódó pszichológias zavarokat a jelen találmány szerint gátló, alkal-mazandó dózisa függ a beteg állapotától, az adagolás módjától, valamint a kezelőorvos által meghatározott tényezőktől. Az elfo-gadott és hatásos napi dózis általában körülbelül 0,1-1000 mg/nap,

tipikusabban körülbelül 50-200 mg/nap. Ezt a dózist a kezelésre szoruló betegnek napi egytől háromig terjedő alkalommal vagy szükség szerint gyakrabban adagoljuk a szimptomák hatásos kezelése érdekében.

Általában előnyös az (I) általános képletű vegyületet egy savaddíciós só alakjában adagolni, amint ez olyan gyógyszerek adagolásánál szokásos, amelyek egy bázikus csoportot, mint piperidin-gyűrűt tartalmaznak. Az is előnyös, ha az ilyen vegyületet idős embereknek (például post-menopauzális korban lévő nőknek) orálisan adagoljuk.

Készítmények

A következő készítményeknél "hatóanyag" alatt valamely (I) általános képletű vegyületet értünk.

1. receptúra: zselatin kapszulák

Az alábbi komponensek felhasználásával kemény zselatin kapszulákat állítunk elő:

komponens	mennyiség (mg/kapszula)
-----	-----
hatóanyag	0,1-1000
keményítő, NF	0-650
keményítő, szóródó por	0-650
szilikon folyadék, 350 centistock	0-15.

A komponenseket összekeverjük, 45 számú, USA sszabvány

szitán átszitáljuk és kemény zselatin kapszulákba töltjük.

Olyan speciális kapszula receptúrák közé, melyek (I) általános képletű vegyületében R² jelentése piperidionocsoport (Raloxifen) tartoznak az alábbi receptúrák.

2. receptúra: Raloxifen kapszula

komponens	mennyiség (meg/kapszula)
Raloxifen	1
keményítő, NF	112
keményítő, szóródó por	225,3
szilikon folyadék, 350 centistock	1,7.

3. receptúra: Raloxifen kapszula

komponens	mennyiség (meg/kapszula)
Raloxifen	5
keményítő, NF	108
keményítő, szóródó por	225,3
szilikon folyadék, 350 centistock	1,7.

4. receptúra: Raloxifen kapszula

komponens	mennyiség (meg/kapszula)
Raloxifen	10
keményítő, NF	103
keményítő, szóródó por	225,3
szilikon folyadék, 350 centistock	1,7.

5. receptúra: Raloxifen kapszula

komponens	mennyiség (meg/kapszula)
Raloxifen	50
keményítő, NF	150
keményítő, szóródó por	397
szilikon folyadék, 350 centistock	3,0.

Az egyes, fenti receptúrák a megadott ésszerű variációk keretein belül változtathatók.

A tablettá receptúrákhoz az alábbi komponenseket használjuk fel.

6. receptúra: tabletták

	mennyiség (mg/tabletta)

hatóanyag	0,1-1000
cellulóz, mikrokristályos	0-650
szilícium-dioxid	0-650
sztearinsav	0-15.

A komponenseket összekeverjük és tablettákká sajtoljuk.

Alternatív módon egyenként 0,1-1000 mg hatóanyagot tartalmazó tablettákat a következő komponensekből állítunk elő.

7. receptúra: tabletták

komponens	mennyiség (mg/tabletta)

hatóanyag	0,1-1000
keményítő	45
cellulóz, mikrokristályos	35
polivinil-pirrolidon (10 %-os vizes oldat)	4
karboxi-metil-cellulóz-nátrium	4,5
magnézium-sztearát	0,5
talkum	1.

A hatóanyagot, a keményítőt és cellulózt 45 számú USA szabvány szitán szitáljuk át és alaposan összekeverjük őket. A

polivinil-pirrolidon oldatot összekeverjük a kapott porral és ez utóbbit 14 számú USA szabvány szitán törjük át. Az így nyert granulumokat 50-60°C-on szárítjuk és 18 számú USA szabvány szitán szitáljuk át. A karboxi-metil-cellulóz-nátriumot, magnézium-sztearátot és talkumot 60 számú USA szabvány szitán szitáljuk át, a port a granulumokhoz adjuk és összekeverés után tablettázó présen tablettákká sajtoljuk.

Az 5 ml-es dózisban 0,1-1000 mg gyógyszert tartalmazó szuszpenziókat a következőképpen készítjük.

8. receptúra: szuszpenziók

komponens	mennyiség (mg/5 ml)
hatóanyag	0,1-1000 mg
karboxi-metil-cellulóz-nátrium	50 mg
szirup	1,25 mg
benzoesav oldat	0,10 ml
ízesítő anyag	tetszés szerint
színezőanyag	tetszés szerint
tisztított víz	ad. 5 ml.

A gyógyszert 45 számú USA szabvány szitán szitáljuk át, összekeverjük a karboxi-metil-cellulóz-nátriummal és a sziruppal síma pasztává. A benzoesav oldatot, ízesítő- és színezőanyagot kevés vízzel hígítjuk és keverés közben a pasztához adjuk. Ezután hozzáadjuk a kívánt térfogathoz szükséges víz-

mennyiséget.

Vizsgálati módszer

A klinikai vizsgálathoz 5-40 nőt választunk ki. A nők post-menopauzális korban vannak, vagyis menstruációjuk 6-12 hónappal a vizsgálatot megelőzően elmaradt, jó általános egészségi állapotban vannak, és a fentiekben említett vasomotorikus és/vagy pszichológias szimptómák egyikében vagy többjében szenvednek. Ezek a post-menopauzális szimptómák az idioszinkratikus és szubjektív természetük miatt a vizsgálatnak egy ellenőrző, placebo csoportja, vagyis a nőket két csoportra osztjuk, az egyik csoport tagjai a jelen találmány szerinti hatóanyagot, a másik csoport tagjai a placebot kapják. A vizsgálati csoport nőtagjai napi 50-200 mg gyógyszert kapnak orálisan. Ezt a gyógymódot 3-12 hónapig folytatják. Mindkét csoportban pontosan jegyezzük a szimptómák számát és súlyosságát, és a vizsgálat végén ezeket az eredményeket összehasonlítjuk. Az eredmények összehasonlítását az egyes csoportok tagjai között és minden paciensenél a kezelés előtti és kezelés utáni szimptómák szerint is elvégezzük.

A találmány szerinti vegyületek használhatóságát az a pozitív hatás illusztrálja, amelyet ezek a fenti vizsgálat során egy vagy több szimptomára kifejtene.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás gyógyszerkészítmény előállítására, azzal j e l l e m e z v e, hogy valamely ismert módon előállított (I) általános képletű - ahol

R^1 és R^3 jelentése egymástól függetlenül metilcsoport,

$$\begin{array}{c} O \\ | \\ -C-(1-6 \text{ szénatomos})-alkilcsoport \text{ vagy } -C-Ar \text{ csoport, ahol} \end{array}$$

Ar jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport,

R^2 jelentése pirrolidino-, hexametilén-imino- vagy piperidinocsoport -

vegyületet, annak gyógyszerészetileg elfogadható sóját vagy szolvátját alkalmas hordozóanyagokkal keverjük össze, és a keveréket post-menopauzális szindrómával összefüggő vasomotorikus szimptómák és ezekkel kapcsolatos pszichológiai zavarok gátlására használt gyógyszerkészítménnyé formázzuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű vegyület hidroklorid sóját használjuk.


3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy profilaktikus adagolásra alkalmas készítményt állítunk elő.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy (I) általános képletű vegyületként (II) képletű vegyületet vagy annak hidroklorid sóját használjuk.

5. Post-menopauzális szindrómával összefüggő vasomotorikus

szimptómák és pszichológiai zavarok gátlására használatos gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként valamely 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmaz.

A meghatalmazott


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

Birtásné!
+ kiegészítő

3662/94

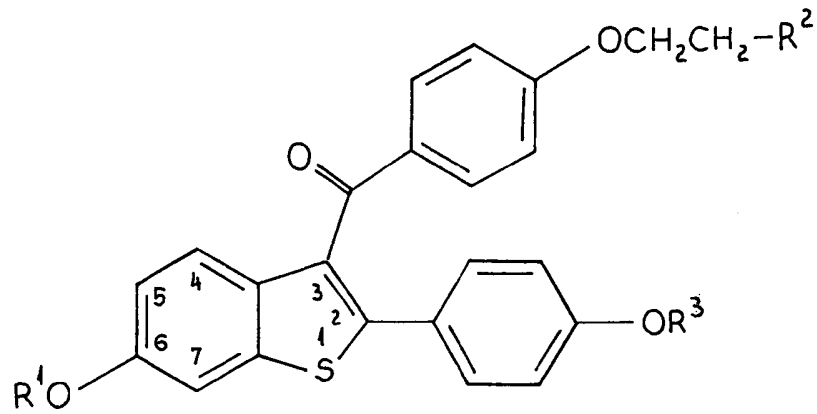
1 5 5 5

59662

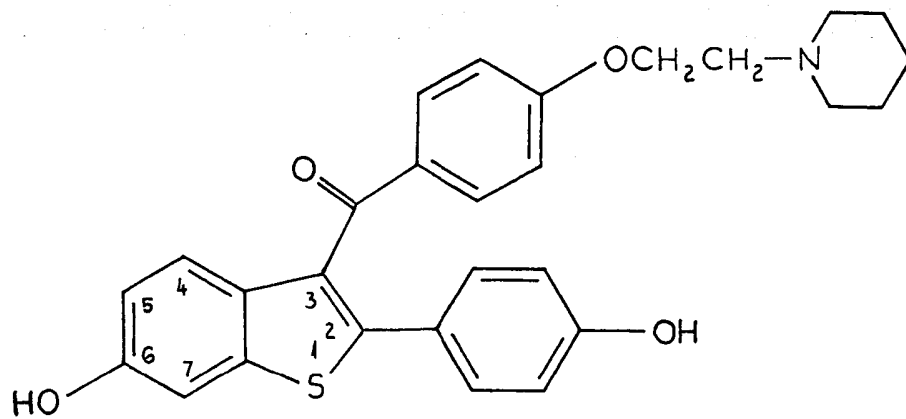
71478

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1/1



(I)



(II)

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