

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

207 949 B

(21) A bejelentés száma: 5910/90
(22) A bejelentés napja: 1990. 09. 14.
(30) Elsőbbségi adatok:
G 89 21 029 1989. 09. 16. DE

(51) Int. Cl.⁵

A 61 K 31/52

(40) A közzététel napja: 1991. 03. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 07. 28. SZKV 93/07

(72) Feltaláló:

Jukna, Johannes, Hildesheim (DE)

(73) Szabadalmas:

Beecham-Wülfig GmbH., Neuss (DE)

(74) Képviselő:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

**Eljárás agyi iszkémiás eseményekből származó idegkárosodás
megelőzésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány emlősöknél előforduló agyi iszkémiás
esemény következtében fellépő idegkárosodás meg-
előzésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítási
eljárására vonatkozik. A készítmény gyógyászatilag

elfogadható, hatásos és nem mérgező mennyiségű,
1,3-di-n-butyl-7-(2-oxo-propil)-xantin hatóanyagot és
gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

Találmányunk agyi iszkémiás eseményekből származó idegkárosodás megelőzésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására vonatkozik.

Az EP-A-0005015 számú szabadalmi leírásban az 1,3-di-n-butil-7-(2-oxo-propil)-xantin, a továbbiakban „a hatóanyag” perifériás érrendszeri betegségek elleni hatását ismertetik. Az EP-A-0173039 számú szabadalmi leírásban bizonyos xantin- és tioxantinszármazékok, köztük „a hatóanyag” agyérrendszeri rendellenességek és/vagy agyi szenilitáshoz kapcsolódó rendellenességek kezelésére és/vagy megelőzésére való alkalmazhatóságát ismertetik, azonban nem ismertetik annak idegvédő (idegkárosodást megelőző) hatását.

„A hatóanyag” elsősorban az agyi iszkémiás eseményt követő megzavart agytevékenységből származó funkcionális zavarok kezelésére alkalmas. A találmány szerinti eljárással előállított készítménnyel az EP-A-0173039 számú szabadalmi leírásban ismertetett típusú, de ebben a szabadalmi leírásban nem specifikált rendellenességek előzhetők meg. A jelen találmányunk kidolgozása során végzett farmakológiai vizsgálatok azt bizonyítják, hogy „a hatóanyag” idegvédő hatású, ezért hatásosan alkalmazható az agyi iszkémiás esemény következtében fellépő idegkárosodáshoz kapcsolódó rendellenességek megelőzésére.

A fentieknek megfelelően találmányunk emlősök-nél, elsősorban ember-nél agyi iszkémiás esemény miatt fellépő idegkárosodás következtében jelentkező megzavart agytevékenység miatti rendellenességek, elsősorban funkcionális zavarok megelőzésére alkalmas, 1,3-di-n-butil-7-(2-oxo-propil)-xantint tartalmazó gyógyszerkészítmény előállítására vonatkozik. A kezelés során az emlősnek szükség esetén gyógyszerileg elfogadható, hatásos és nem mérgező mennyiségű 1,3-di-n-butil-7-(2-oxo-propil)-xantint adunk.

Az agyi iszkémiás eseményeket szív-megállás, elsősorban szív-roham okozhatja, de ide tartoznak a sebészeti beavatkozásból származó agyi iszkémiás események is. Itt kell megemlíteni az újszülötteknél születés közben előforduló agyi iszkémiát is.

Az agyi iszkémiás eseményekből eredő rendellenességek közé tartoznak az agyi iszkémiás eseményt követő megzavart agytevékenységből származó funkciós zavarok, mint például a beszéd- és mozgászavar, érzékszervi rendellenességek vagy társadalmi értékvesztést eredményező zavarok. Ide tartoznak még a posztisztkémiás periódushoz kapcsolódó viselkedészavarok is.

Agyi iszkémiás eseményből származó rendellenesség az iszkémiás eseményt követő idegkárosodással kapcsolatos zavar is.

A találmány szerinti eljárással előállított készítmény egyértelműen alkalmazható az agyi iszkémiás esemény megelőzésére vagy az esemény bekövetkezése után fellépő rendellenességek kezelésére egyaránt alkalmazható. Az idegkárosodással kapcsolatos rendellenességek előnyösen megelőző, úgynevezett idegvédő kezeléssel gyógyíthatók.

Az emlősök kezelését szájon át vagy parenterálisan végezzük.

A fentiekben ismertetett rendellenességek kezeléséhez szükséges, találmányunk szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítmény hatásos mennyisége a szokásos tényezők, mint például a kezelendő betegség természete, súlyossága, valamint az emlős tömege függvénye. Egy egység adag általában 1–1000 mg, hatáso-
5 san 1–500 mg, például 2–100 mg, mint például 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50 és 100 mg hatóanyagot tartalmaz. Az egység adagok beadagolása napi egy vagy több alkal-
10 lommal történhet úgy, hogy egy 70 kg-os felnőtt esetében a teljes napi mennyiség 1–1000 mg, például 50–500 mg legyen, ami azt jelenti, hogy a beadott mennyiség 0,01–15 mg/kg/nap.

Általában előnyös ha a kezelést egységadag készítménnyel, például szájon át vagy parenterálisan alkalmazható egységadaggal végezzük.

Az ilyen készítményeket a komponensek összekeverésével állítjuk elő szájon át való vagy parenterális
15 kezelésre alkalmas tabletta, kapszula, szájon át alkalmazható folyékony készítmény, por, granulátum, pasztilla, alkalmazásakor hígítandó por, injektálható és infúziós oldat vagy szuszpenzió vagy kúp formában. Előnyösk a szájon át alkalmazható készítmények, elsősorban a szokásos felhasználási területeken kény-
25 meesen alkalmazható formált készítmények.

A szájon át való alkalmazásra szánt tablettákat és kapszulákat általában egység adag formában állítjuk
30 elő. Ezek a készítmények hagyományos adalékanyagokat, mint például töltőanyagokat, kötőanyagokat, hígító szereket, tablettázó és csúsztató szereket tartalmaznak, és a tablettákon valamilyen, jól ismert eljárással bevo-
natot is kialakíthatunk.

Töltőanyagként cellulózt, mannitolt, laktózt és egyéb, hasonló anyagokat alkalmazhatunk. Tapadásgátló szerként keményítőt, poli(vinil-pirrolidon)-t és keményítő-származékokat, mint például keményítő-
35 nátrium-glikolátot, csúsztató szerként például magnézium-szterátot alkalmazhatunk. A gyógyszerileg elfogadható nedvesítő szer pedig például nátrium-lauril-szulfát lehet.

A szájon át alkalmazható szilárd készítményeket hagyományos eljárásokkal, például keveréssel, töltéssel, tablettázással állíthatjuk elő. A nagy mennyiségű töltő-
40 anyagokat tartalmazó készítményekben többször megismételt keveréssel oszlatjuk szét egyenletesen a hatóanyagot. Ezek az eljárások a szakterületen jól ismertek.

A szájon át alkalmazható folyékony készítményeket például vizes vagy olajos szuszpenzió-, oldat-, emulzió-, szirup- vagy elixírformában állíthatjuk elő, vagy olyan száraz porformában, amelyből a felhasználás előtt, vízzel vagy egyéb oldószerrel állítjuk elő a megfelelő készítményt. Ezek folyékony készítmények, tartalmazhatnak hagyományos adalékanyagokat, mint például szorbitolt, szirupot, metil-cellulózt, zselatint, hidroxietil-cellulózt, karboxi-metil-cellulózt, alumíni-
55 um-sztearát gél vagy hidrogénezett chetó zsírokat, emulgálószerkeket, például lecitint, szorbitán-mono-olcátot vagy akácmézket; nemvizes oldószereket (amelyek lehetnek etető olajok is), például mandulaolajat, frakcionált kókuszolajat, olajos észtereket, mint példá-
60

ul glicerín-észtereket, propilén glikolt vagy etil-alkoholt; tartósítószerket, mint például p-hidroxibenzoesav-metil- vagy propil-észtert vagy szorbinsavat és, szükség esetén, hagyományos ízesítő és színező anyagokat.

A szájon át alkalmazható szerek hagyományos készletetett hatásidejű készítmények, például olyan tableták vagy granulátumok is lehetnek, amelyek megfelelő bevonatot tartalmaznak.

A parenterális alkalmazásra szánt készítményeket folyékony egység adag formában állítjuk elő. Ezek a készítmények a fentiekben ismertetett hatóanyagot és valamilyen steril oldószert tartalmaznak. A hatóanyag az oldószer természetétől, valamint a hatóanyag koncentrációjától függően feloldott vagy szuszpendált formában van jelen. A parenterális készítményeket általában úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot feloldjuk az oldószerben, majd a megfelelő fiolába vagy ampullába való töltés előtt sterilizáló szűrőn leszűrjük. A készítmény előnyösen tartalmazhat még különböző hatásjavító szereket, mint például helyi érzéstelenítőt, tartósító szereket és puffereket. A készítmény stabilitását úgy is javíthatjuk, hogy a fiolába való töltés után megfagyaszthatjuk, és víztartalmát vákuumban eltávolítjuk.

A parenterális szuszpenziókat lényegében ugyanígy állítjuk elő, azzal a különbséggel, hogy a hatóanyagot nem feloldjuk, hanem szuszpendáljuk az oldószerben, és úgy sterilizáljuk, hogy a steril oldószerben való szuszpendálás előtt etilén-oxiddal kezeljük. A hatóanyag készítményben való egyenletes eloszlásának elősegítésére előnyösen felületaktív anyagot vagy nedvesítő szert adunk a készítményhez.

A készítmények tartalmazhatnak további hatóanyagokat, mint például vérnyomáscsökkentő és vízhajtó szereket.

A készítményeket a szokásos gyakorlat szerinti használati utasítással látjuk el.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítmények olyan készítmények is lehetnek, amelyek gyógyászati lág elfogadható, hatásos, nem mérgező mennyiségű hatóanyagot és gyógyászati lág elfogadható hordozóanyagot tartalmaznak, és iszkémiás esemény következtében fellépő rendellenességek, elsősorban agyfunkció zavarból származó funkciók zavarok kezelésére alkalmazhatók.

A találmányunk szerinti eljárásban a hatóanyag alkalmazásával iszkémiás esemény következtében fellépő rendellenességek, elsősorban megzavart agytevékenységből származó funkcionális zavarok megelőzésére alkalmas gyógyszerkészítményeket állítunk elő.

A találmányunk szerinti eljárással előállított, fentiekben ismertetett hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmények gyógyászati hatásvizsgálatát a következőkben ismertetjük.

Gyógyszer hatásvizsgálat

Egerek előagyi tranzien iszkémiája utáni késői idegelhalás és funkciózavar

Eljárás

Felnőtt, hím egereket halotánnal és nitrogén-

oxiddal elaltattunk, majd 3 percig elzártuk mindkét közös nyaki artériájukat, és így iszkémiát idéztünk elő. A sebészeti beavatkozás alatt az állatokat meleg takaróban tartottuk. Az állatok viselkedéséből ideg elhalást és zavart agytevékenységet állapítottunk meg.

A hatóanyag idegelhalásra kifejtett hatása

Két hét múlva eltávolítottuk az állatok agyát, és 12 µm vastag koronaszeleteket vágunk ki, amelyeket az idegelhalás meghatározására fénymikroszkóppal vizsgáltunk.

A vizsgált állatokat a következő három csoportba osztottuk:

1. nem lekötött erű kontroll állatok
2. oldószerekkel kezelt lekötött erű állatok
3. hatóanyaggal kezelt lekötött erű állatok.

A hatóanyagot a lekötés előtt 1 órával alkalmaztuk.

A kapott eredmények:

A hippocampal CA1 mezőben bekövetkező idegkárosodás fokát a következő hisztopatológus skála (HPS) átlag ± SEM (n) (standard deviáció) értékben határoztuk meg:

- 0 = nincs károsodás
1 = közepes elhalás
2 = mérsékelt elhalás
3 = súlyos elhalás
4 = teljes elhalás

	Dózis mg/kg	HPS	az állatok száma
nem lekötött erű kontroll állatok	–	0	4
lekötött erű állatok			
oldószerekkel kezelt		3,4±0,13	21
hatóanyaggal kezelt	5,0 i.p.	1,5*±0,5	14

* az eredményből látható az oldószerekkel kezelt állatok állapotától való lényeges különbség (p ≤ 0,05).

Következtetés

A hatóanyag károsodás előtti adagolása nagy mértékben megakadályozza az iszkémiás eredetű idegkárosodás kialakulását.

A hatóanyag funkciók zavarokra kifejtett hatása

Megvizsgáltuk az állatok viselkedését a tranzien iszkémiás előidézése előtt és után, és megfigyeltük az iszkémiás következtében fellépő agyi funkciók zavarok viselkedésére kifejtett hatását.

Eredmények

A lekötött erű állatok mozgási tevékenysége (futás) az iszkémiás után számottevően nőtt, míg stacioner aktivitásuk (rágás) csökkent.

Azoknál az állatoknál, amelyeket az iszkémiás után 1 órával 5 mg/kg i.p. hatóanyaggal kezeltünk, nem alakult ki funkciók zavar.

Az aktivitás mérőszáma: átlag ±SEM; idő érték: [s]-ban.

	elő-	utó-	elő-	utó-
	érlekedés		érlekedés	
kontroll (n = 9)	74*±9	109*±11	215±46	130±36
hatóanyag 5 mg/kg i.p. (n = 7)	70±5	68±7	185±39	198±43

* Lényeges különbség az elő-értékhez képest

Következtetés

A hatóanyag hatására a funkciók zavar egy úgynevezett iszkémiás periódus után helyreállt.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás emlősöknél előforduló agyi iszkémiás csemény következtében fellépő idegkárosodás meg-

előzésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy gyógyászatilag elfogadható, hatásos és nem mérgező mennyiségű 1,3-din-butil-7-(2-oxo-propil)-xantint gyógyászatilag elfogadható hordozó és/vagy vivőanyagokkal összekeverve a tárgyi körben megadott hatású gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerint eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő komponensekből szájon át vagy parenterálisan alkalmazható készítményt állítunk elő.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő komponensekből egységadag formájú készítményt állítunk elő.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 1–1000 mg hatóanyagot tartalmazó készítményt állítunk elő.

5. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 2–100 mg hatóanyagot tartalmazó készítményt állítunk elő.