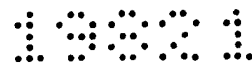


1500/97



76854

63.452/SZE

K I V O N A T KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Benzotiofen-származékok alkalmazása

Eljárás az elsődleges endometrium túltengés gátlására
alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására

ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, Indiana,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1995. 08. 21.

Elsőbbsége: 1994. 08. 22. (08/294,121),

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US95/10619

A nemzetközi közzététel száma: WO 96/05832

Eljárás az elsődleges endometrium túltengés gátlására,
alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására, amely
~~amely abban áll, hogy egy ilyen kezelést igénylő embernek va-~~
~~lamegy~~ ^{egy} (I) általános képletű vegyületnek, gyógyászatilag el-
fogadható sójának vagy szolvátjának a hatás kifejtéséhez szük-
séges mennyiségét tartalmazza, ahol az (I) általános képletben
 R^1 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, metil-
csoport, (a) vagy (b) általános képletű csoport,
ahol

Ar jelentése adott esetben helyettesített fenil-
csoport; és
R² jelentése pirrolidinocsoport, hexametilén-imino-
-csoport vagy piperidinocsoport.

Buzdovics

jellemző képlet: (1) (a); (b)

1500/97

1997

A

63.452/SZE

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

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Benztiofen-~~származékok~~ alkalmazása
Eljárás az elsődleges endometrium túltengés gátlására
alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására

ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, Indiana,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltaláló:

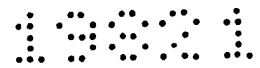
FUCHS-YOUNG, Robin, TRAFALGAR, Indiana,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1995. 08. 21.

Elsőbbsége: 1994. 08. 22. (08/294,121),
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US95/10619

A nemzetközi közzététel száma: WO 96/05832



A méh belső nyálkahártyája (az endometrium) olyan szövetekből, véredényekből és mirigyekből áll, amelyek az ösztrogén hormonok serkentő hatására megnövekednek. A normális havi ciklus során a nőkben a hormonszintek változása minden hónapban az endometrium megvastagodását, illetve leelőkődését idézi elő. Megtermékenyülés esetén az endometrium táplálja a fejlődő magzatot.

Ha az ösztrogén hormonok szintje folyamatosan magas, akkor az endometrium mindvégig növekedési állapotban van, és ez egyes esetekben az endometriális szövetek túlburjánzásához, vagyis endometrium hiperpláziához vezet. Az endometriumnak a normálisnál nagyobb mértékű növekedése gyakran jóindulatú állapot, de endometriális eredetű méhrákot megelőző állapot is lehet. E kockázat miatt az orvosok azt tanácsolják a nőknek, ne vállaljanak hosszantartó ösztrogén kezelést, mert ez az endometrium túlzott növekedését okozhatja, továbbá, hogy közvetlen kezelési módokat keressenek az olyan állapotok befolyásolására, amelyek az ösztrogén hormonok túl nagymérvű termeléséhez vezetnek.

Ha az endometrium folyamatos ösztrogén befolyás alatt áll, anélkül, hogy ezt a progeszteron nevű hormon hatása ellensúlyozná, akkor az endometrium túlzott mértékben növekszik, és ez esetenként az endometriális eredetű méhrák kialakulásához vezethet. Ez a probléma a következő esetekben merülhet fel: ha a változás kora után ösztrogén helyettesítési kezelést kezdenek,

progeszteron egyidejű alkalmazása nélkül; ha valaki számottevő mértékben túlsúlyos, miután a test túl nagy zsírtartalma megnövekedett ösztrogén termeléshez vezet; vagy pedig valamely olyan állapotban (például policisztás petefészek-betegségben), amelyben a szervezet nem képes megfelelő hormon-egyensúlyt tartani.

Az endometriális eredetű méhrákot a legtöbb esetben megelőzi egy olyan elváltozás, amelyet "endometrium hiperpláziának (túltengésnek)" nevezünk. Az endometrium hiperplázia egyes fajtáit a sejttani atípiá (rendellenesség), a fejlődési rendellenességek fellépése és a szöveti felépítés összetettségének mértéke alapján osztályozzuk. A sejttani atípiá az a jelenség, amelynek megléte a leginkább valószínűsíti a rák kialakulását.

Az egyszerű vagy cisztás hiperplázia a sejttani atípiával együtt azt jelenti, hogy a rák kialakulásának a valószínűsége körülbelül 8 %. Összetett vagy adenómás (mirigydagatos) hiperplázia a sejttani atípiával együtt már 29 %-os valószínűséget jelent. Ha a sejttani atípiá nem lép fel, akkor 1 % az egyszerű, és 3 % az összetett hiperplázia kialakulásának aránya.

A nőgyógyászok úgy határozzák meg a rendellenesség kórisméjét, hogy megvizsgálják egy endometriumból származó szövetmintát. E szövetmintát vagy biopszia (mintakimetszés), vagy egy olyan eljárás útján nyernek, amelyet tágítás plusz méhkaparás néven ismernek. Ez az eljárás abban áll, hogy a méhnyakat kitágítják, és egy éles, görbe eszközzel kikaparják

a teljes endometriumot. A fenti eljárásokat nem gyakorolják rutinszerűen. Az orvosok ezeket csak olyan személyeknek ajánlják, akik az endometrium túlzott növekedésére utaló tüneteket mutatnak, vagy akiknél fennáll ennek a veszélye, beleértve az ösztrogén hormonokkal kezelt, változás kora után levő nőket, az elhízott nőket, továbbá, akiknek megtermékenyülési problémáik vannak.

Az orvosok a kezelési módszereket több tényező alapján választják ki. Először megvizsgálják a biopszia (mintakimetszés) útján vagy a tágítás plusz méhkaparás során elkülönített sejteket. Ha a sejtek normálisak, egyszerűen csak a mennyiségük nagyobb a szokásosnál, akkor a rák jövőbeni kifejlődésének a valószínűsége kisebb, mint abban az esetben, ha a sejtek atípusosak, sejtmagvuk megnagyobbodott, és más, szokatlan tulajdonságokat mutatnak. Egyes esetekben maga a tágítás plusz méhkaparás is jelzi, hogy a rák már kialakult.

A nők életkora és gyermekszülési szándékaik olyan tényezők, amelyeket szintén figyelembe kell venni. Egyes orvosok a túlzott endometrium növekedést mutató, változás kora után levő nőknek azt javasolják, hogy sebészeti úton távolíttassák el a méhüket, még akkor is, ha az endometrium sejtjei nem atípusosak. Mások hagyományosabb kezelési módszereket alkalmaznak, ilyenek például a tágítás plusz méhkaparás (amelyet gyógyítás vagy a kórisme felállítása céljából is alkalmaznak), vagy a hormonkezelés. Az orvosok ritkán javasolják a méh eltávolítását

fiatalabb nőknek, hacsak nincs már jelen ténylegesen a rák, vagy az endometrium sejtjei nem szélsőségesen atípusosak.

Azoknak a nőknek, akiknél az endometrium túlzott mértékű növekedése az ösztrogén kezelés eredménye, minden hónap utolsó 12 napjában a hormonkezelést progeszteronnal kell kiegészíteniük. Hat havi ilyen kezelés után az orvos újabb endometrium mintát vesz. Ha továbbra is fennáll a hiperplázia, akkor vagy abba lehet hagyni az ösztrogén kezelést, vagy pedig a hónap során végig az ösztrogént és progeszteront együtt kell szedni. Ha a túlzott mértékű növekedés továbbra is megmarad, akkor szükséges lehet a méh sebészeti eltávolítása.

A jelenleg alkalmazott kezelési módszerekkel járó problémák azonban azt jelzik, hogy szükség van új módszerekre az elsődleges endometrium hiperplázia, és esetlegesen ennek az endometriális eredetű méhrákká való átalakulása gátlására.

A jelen találmány tárgya eljárás az elsődleges endometrium hiperplázia gátlására, amely abban áll, hogy egy ilyen kezelést igénylő emlősnek valamely (I) általános képletű, ahol R^1 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, metilcsoport, (a) vagy (b) általános képletű csoport, ahol

Ar jelentése adott esetben helyettesített fenilcsoport; és

R^2 jelentése pirrolidinocsoport, hexametilén-iminocsoport vagy piperidinocsoport;

vegyületnek, gyógyászatiilag elfogadható sójának vagy szolvátjának a hatás kifejtéséhez szükséges mennyiségét adagoljuk.

A jelen találmány alapját az a felismerés képezi, hogy a benzotiofének egy meghatározott csoportját, mégpedig az (I) általános képletű 2-fenil-3-aroil-benzotioféneket az elsődleges endometrium hiperplázia gátlására lehet használni.

A jelen találmány szerinti gyógyító vagy megelőző kezelési eljárást a gyakorlatban úgy valósítjuk meg, hogy egy ilyen kezelést igénylő embernek valamely (I) általános képletű vegyületnek, gyógyászatiilag elfogadható sójának vagy szolvátjának olyan mennyiségét adagoljuk, amely hatékonyan meggátolja az elsődleges endometrium hiperpláziát vagy ennek tüneteit.

A "meggátolja" kifejezés magában foglalja a szó általánosan elfogadott jelentéseit, vagyis a meggátolást, megakadályozást, korlátozást, valamint a betegség előrehaladásának, súlyosbodásának vagy valamely ezzel kapcsolatos tünet megjelenésének a lelassítását, leállítását vagy visszafordítását. Így a jelen találmány szerinti eljárás magában foglalja a hatóanyag-nak mind az orvosi gyógyítás céljára és/vagy a megelőzés céljára szolgáló adagolását, a szükségleteknek megfelelően.

A jelen találmány szerinti előnyös vegyület a raloxifen, vagyis azon (I) általános képletű vegyület hidroklorid-sója, ahol R^1 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, és R^2 jelentése 1-piperidinil-csoport.

Általában úgy járunk el, hogy legalább egy (I) általános képletű vegyületet a szokásos töltőanyagokkal, hígítószerekkel vagy vivőanyagokkal együtt formázzuk, és a keveréket tablettákká préseljük, vagy elkészíthetünk a kényelmes orális (szájon át való) adagolás céljára szolgáló szörpöket vagy oldatokat, vagy adagolhatjuk a hatóanyagot intramuszkulárisan (izomba) vagy intravénásan (vénába) is. Adhatjuk e vegyületeket a bőrön át is, és készíthetünk belőlük elnyújtott kioldódást biztosító gyógyszerformákat és más, hasonlókat is.

A jelen találmány szerinti eljárásban használt vegyületeket ismert eljárásokkal, például a 4,133,814, a 4,418,068 és a 4,380,635 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban részletesen ismertetett eljárásokkal állíthatjuk elő, e leírásokra itt utalunk. Egy ilyen eljárás során általában valamely olyan benzo[b]tiofénből indulunk ki, amely a 6-os helyzetben hidroxilcsoportot, és a 2-es helyzetben 4-hidroxi-fenil-csoportot visel. A kiindulási vegyületet megvédjük, acilezzük, majd a védőcsoportot lehasítva alakítjuk ki az (I) általános képletű vegyületeket. Az ilyen vegyületek előállítását a fentiekben említett amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások példákkal szemléltetik. Az "adott esetben helyettesített fenilcsoport" kifejezés jelentése: fenilcsoport vagy egy vagy két 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal, hidroxilcsoporttal, nitrocssoporttal, klóratommal, fluoratommal,

triklór-metil-csoporttal és/vagy trifluor-metil-csoporttal helyettesített fenilcsoport.

A jelen találmány szerinti eljárásban használt vegyületek nagyszámú szerves és szervetlen savval és bázissal gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sókat, illetve bázisokkal alkotott sókat képeznek, ilyen sók például a gyógyszerkémiában gyakran használt, élettanilag elfogadható sók. E sók ugyancsak a jelen találmány oltalmi körébe tartoznak. Az ilyen sók előállításához jellemző módon használt szervetlen savak például a sósav, bróm-hidrogénsav, jód-hidrogénsav, salétromsav, kénsav, foszforsav, hipofoszforsav és más, hasonlók. Használhatunk szerves savakból leszármaztatott sókat is, mint például alifás, egyértékű és kétértékű karbonsavakból, fenilcsoporttal helyettesített alkánsavakból, hidroxialkánsavakból vagy hidroxialkán-dikarbonsavakból, továbbá aromás savakból, alifás vagy aromás szulfonsavakból leszármaztatható sókat is. Ilyen, gyógyászatilag elfogadható só például az acetát, fenilacetát, trifluoracetát, akrilát, aszkorbát, benzoát, klórbenzoát, dinitrobenzoát, hidroxibenzoát, metoxibenzoát, metilbenzoát, o-acetoxibenzoát, naftalin-2-benzoát, bromid, izobutirát, fenilbutirát, β -hidroxibutirát, butin-1,4-dioát, hexin-1,4-dioát, kaprát, kaprilát, klorid, cinnamát, citrát, formiát, fumarát, glikollát, heptanoát, hippurát, laktát, malát, maleát, hidroximaleát, malonát, mandelát, mezilát, nikotinát, izonikotinát, nitrát, oxalát, ftalát, tereftalát, foszfát, monohidro-

gén-foszfát, dihidrogén-foszfát, metafoszfát, pirofoszfát, propiolát, propionát, fenil-propionát, szalicilát, szebacát, szukcinát, szuberát, szulfát, hidrogén-szulfát, piroszulfát, szulfit, hidrogén-szulfit, szulfonát, benzol-szulfonát, p-bróm-fenil-szulfonát, klór-benzol-szulfonát, etán-szulfonát, 2-hidroxi-etán-szulfonát, metán-szulfonát, naftalin-1-szulfonát, naftalin-2-szulfonát, p-toluol-szulfonát, xilol-szulfonát, tartarát és más, hasonlók. Az előnyös só a hidroklorid-só.

A gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sókat jellemző módon úgy készítjük el, hogy valamely (I) általános képletű vegyületet egy sav molárisan azonos vagy fölös mennyiségével reagáltatunk. A reagenseket általában egy olyan oldószerben egyesítjük, amely mindkét reakciópartnert oldja, ilyen oldószerek például a dietil-éter és a benzol. A só általában 1 óra és 10 nap közötti idő alatt kiválik az oldatból, és ki lehet szűrni, vagy pedig az oldószert valamely szokásos módszerrel eltávolíthatjuk.

A sóképzéshez szokásosan használt bázisok például az ammónium-hidroxid, az alkálifémek és alkáli-földfémek hidroxidjai, illetve karbonátjai, továbbá az alifás és primer, szekunder vagy terciér aminok, valamint az alifás diaminok. Az addíciós sók készítéséhez különösen jól használható bázisok például az ammónium-hidroxid, kálium-karbonát, metil-amin, dietil-amin, etilén-diamin és a ciklohexil-amin.

A gyógyászatilag elfogadható sóknak általában kedvezőbb oldhatósági jellemzői vannak ahhoz a vegyülethez képest, amelyből leszármaztatjuk azokat, és ezáltal gyakran alkalmasabbak a folyadék vagy emulzió formájú gyógyszerformák elkészítésére.

A gyógyászati készítményeket önmagában ismert módszerekkel készíthetjük el. Formázhatjuk például e vegyületeket a szokásos töltőanyagokkal, hígítószerekkel vagy vivőanyagokkal, és kialakíthatunk belőlük tablettákat, kapszulákat, szuszpenziókat, porokat és más, hasonló formákat. Az ilyen gyógyszerformázási eljáráshoz használható töltőanyagok, hígítószerek és vivőanyagok például a következők: töltőanyagok vagy hígítószerek, mint például a keményítő, a különböző cukrok, mannit és a szilícium-tartalmú származékok; a kötőanyagok, mint például a karboxi-metil-cellulóz és más cellulóz-származékok, továbbá az alginátok, zselatin és a polivinil-pirrolidon; a nedvesítőszerek, mint például a glicerin; a szétesést elősegítő anyagok, mint például a kalcium-karbonát és a nátrium-hidrogén-karbonát; a feloldódást késleltető anyagok, mint például a paraffin; a felszívódást meggyorsító anyagok, mint például a kvaterner ammónium-vegyületek; a felületaktív anyagok, mint például a cetil-alkohol és a glicerin-monosztearát; adszorptív (a hatóanyagot a felületükön megkötni képes) hordozók, mint például a kaolin és a bentonit; valamint a csúsztatószerek, mint például

a talkum, kalcium-sztearát, magnézium-sztearát és a szilárd halmazállapotú polietilén-glikolok.

Formázhatjuk e vegyületeket a kényelmes orális adagolásra alkalmas szörpök vagy oldatok formájában, továbbá a parenterálisan (a gyomor- és bélrendszer megkerülésével), például intramuszkulárisan (izomba), szubkután (bőr alá) vagy intravénásan (vénába) adagolható oldatok formájában. Ezenkívül e vegyületek alkalmasak arra is, hogy azokból elnyújtott kioldódást biztosító gyógyszerformákat és más, hasonlókat készítsünk. Kialakíthatjuk a készítményeket oly módon is, hogy azokból a hatóanyag csak (vagy előnyösen) a bélrendszer egy meghatározott részén, és lehetőleg meghatározott idő alatt szabaduljon fel. A bevonatokat, védőrétegeket és a védómátrixokat például polimer anyagokból vagy viaszokból készíthetjük el.

Egy (I) általános képletű vegyületnek a jelen találmány szerinti eljárásban használt, az elsődleges endometrium hiperplázia gátlásához szükséges, konkrét dózisa a beteg állapotának súlyosságától, az adagolás módjától és más, ezekkel kapcsolatos tényezőktől függ, amelyeket a kezelőorvos határoz meg. Az elfogadott és hatásos napi dózisok általában körülbelül 0,1 mg/nap és körülbelül 1000 mg/nap között, és jellemzőbb módon körülbelül 50 mg/nap és körülbelül 200 mg/nap között vannak. E dózisokat egy ilyen kezelést igénylő egyednek naponta körülbelül 1 - 3-szor, vagy szükség esetén ennél többször adjuk be, olyan hosszú időn

át, amely szükséges a betegség vagy tünetei hatékony kezeléséhez vagy kialakulásának megelőzéséhez.

Általában előnyös, ha valamely (I) általános képletű vegyületet annak savaddíciós sója formájában adagolunk, amint ez szokásos a bázikus csoportokat, például piperidinocsoportot tartalmazó gyógyszerhatóanyagok adagolása esetében. Ilyen célokat szolgálnak az alábbi, orálisan adagolható gyógyszerformák.

Gyógyászati készítmények

Az alábbi készítményekben a "hatóanyag" kifejezés valamely (I) általános képletű vegyületet jelent.

1. készítmény

Zselatin kapszulák

Kemény zselatin kapszulákat az alábbi összetevők felhasználásával készítünk.

Ö s s z e t e v ő	Mennyiség (mg/kapszula)
hatóanyag	0,1 - 1000
keményítő (az Amerikai Egyesült Államok Szabványos Vényminta Gyűjteménye szerint)	0 - 650
keményítő, önthető por formájában	0 - 650
szilikon-olaj, viszkozitása: 350 centistokes (3,5 m ² /sec)	0 - 15

Az összetevőket összekeverjük, átnyomjuk egy 45 mesh nyílásméretű, amerikai egyesült államokbeli szabvány szerinti szitán, és a keveréket kemény zselatin kapszulákba töltjük.

Az alábbiakban példaképpen megadjuk néhány, raloxifen tartalmazó kapszula formájú készítmény összetételét.

2. készítmény

Raloxifen kapszula

Ö s s z e t e v ő	Mennyiség (mg/kapszula)

raloxifen	1
keményítő (az Amerikai Egyesült Államok Szabványos Vényminta Gyűjteménye szerint)	112
keményítő, önthető por formájában	225,3
szilikon-olaj, viszkozitása: 350 centistokes (3,5 m ² /sec)	1,7

3. készítmény

Raloxifen kapszula

Ö s s z e t e v ő	Mennyiség (mg/kapszula)

raloxifen	5
keményítő (az Amerikai Egyesült Államok Szabványos Vényminta Gyűjte- ménye szerint)	108
keményítő, önthető por formájában	225,3
szilikon-olaj, viszkozitása: 350 centistokes (3,5 m ² /sec)	1,7

4. készítmény

Raloxifen kapszula

Ö s s z e t e v ő	Mennyiség (mg/kapszula)

raloxifen	10
keményítő (az Amerikai Egyesült Államok Szabványos Vényminta Gyűjteménye szerint)	103
keményítő, önthető por formájában	225,3
szilikon-olaj, viszkozitása: 350 centistokes (3,5 m ² /sec)	1,7

5. készítmény

Raloxifen kapszula

Ö s s z e t e v ő	Mennyiség (mg/kapszula)

raloxifen	50
keményítő (az Amerikai Egyesült Államok Szabványos Vényminta Gyűjteménye szerint)	150

(5. készítmény - folytatás)

keményítő, önthető por formájában	397
szilikon-olaj, viszkozitása: 350 centistokes (3,5 m ² /sec)	3,0

A fenti, különösképpen megadott készítmények összetételét szükség esetén az ésszerű változtatásoknak megfelelően módosítani lehet.

Tabletta formájú készítményt az alábbi összetevők felhasználásával készítünk.

6. készítmény

Tabletták

Ö s s z e t e v ő	Mennyiség (mg/tabletta)
hatóanyag	0,1 - 1000
cellulóz, mikrokristályos	0 - 650
szilícium-dioxid, kolloid	0 - 650
sztearinsav	0 - 15

Az összetevőket összekeverjük, és a keveréket tablettákká préseljük.

Egy másik lehetőség abban áll, hogy 0,1 - 1000 mg hatóanyagot tartalmazó tablettákat az alábbi összetevők felhasználásával készítünk.

7. készítmény

Tabletták

Ö s s z e t e v ő	Mennyiség (mg/tabletta)
-----	-----
hatóanyag	0,1 - 1000
keményítő	45
cellulóz, mikrokristályos	35
polivinil-pirrolidon (10 %-os, vizes oldat)	4
nátrium-karboxi-metil-cellulóz	4,5
magnézium-sztearát	0,5
talkum	1
-----	-----

A hatóanyagot, keményítőt és a cellulózt átnyomjuk egy 45 mesh nyílásméretű, amerikai egyesült államokbeli szabvány szerinti szitán, és alaposan összekeverjük. A kapott porkeverékhez hozzákeverjük a polivinil-pirrolidon oldatát, és a kapott

keveréket átnyomjuk egy 14 mesh nyílásméretű, amerikai egyesült államokbeli szabvány szerinti szitán. Az így kapott granulátumot 50 - 60°C hőmérsékleten megszáritjuk, és átnyomjuk egy 18 mesh nyílásméretű, amerikai egyesült államokbeli szabvány szerinti szitán. A nátrium-karboxi-metil-keményítőt, magnézium-sztearátot és a talkumot átnyomjuk egy 60 mesh nyílásméretű, amerikai egyesült államokbeli szabvány szerinti szitán, majd a keveréket hozzáadjuk a fenti granulátumhoz, és összekeverés után az így elkészített keveréket egy tablettázógépen tablettákká préseljük.

5 ml-es adagonként 0,1 - 1000 mg hatóanyagot tartalmazó szuszpenziókat az alábbi összetevők felhasználásával készitünk.

8. készítmény

Szuszenziók

Ö s s z e t e v ő	Mennyiség (mg/5 ml)
hatóanyag	0,1 - 1000 mg
nátrium-karboxi-metil-cellulóz	50 mg
szirup	1,25 mg
benzoesav-oldat	0,10 ml
ízesítőszer	a szükséges mennyiség
szinező anyag	a szükséges mennyiség
tisztított víz	5 ml össztérfogatig

A hatóanyagot átnyomjuk egy 45 mesh nyílásméretű, amerikai egyesült államokbeli szabvány szerinti szitán, és a nátrium-karboxi-metil-cellulózzal és a sziruppal összekeverve egyenletes, kenőcs-szerű keveréket készítünk. Utána keverés közben hozzáadjuk a benzoésav-oldatot, a kevés vízzel felhígított ízesítőszeret és színező anyagot. Végül a kívánt térfogat eléréséhez szükséges mennyiségű vizet adunk a keverékhez.

BIOLÓGIAI VIZSGÁLATOK

1. vizsgálat

I. Elsődleges tenyésztés

Sérült emberi vagy állati endometrium szövetmintákat gyűjtünk, és in vitro körülmények között primer tenyészetben tartjuk. A sebészeti úton kapott mintákat átnyomjuk egy csíra-mentes szitán vagy szűrőn, vagy pedig mechanikusan vagy mosás segítségével elválasztjuk a körülvevő szövetrészekről, hogy így egyetlen sejttípust tartalmazó szuszpenziót kapjunk. Eljárhatunk úgy is, hogy a tenyészeteket átültetett szövetmintákból szélesztjük. A sejteket szérumot és antibiotikumokat tartalmazó táptalajon tartjuk.

Meghatározzuk a növekedés mértékét ösztrogén jelenlétében és anélkül. Meghatározzuk továbbá az in vitro tenyészetekben a sejtburjánzási válaszreakciót az ösztrogénnel, progesztinokkal, valamint az (I) általános képletű vegyületekkel

való kezelés után. Kimérjük a szteroid hormon receptorok szintjét, hogy így megállapíthassuk: megmaradtak-e in vitro körülmények között a sejt fontos jellemzői. 1 - 10 betegből való szövetmintákat használunk. Ha nem kapunk sejtburjánzási válaszreakciót, akkor az ösztrogén és az antiösztrogén hatásokat úgy határozzuk meg, hogy az ösztrogén hormonok által szabályozott gének transzkripcióját követjük.

II. Folyamatos tenyésztés

Endometrium hiperpláziát és/vagy endometriális eredetű méhrákot jelző, átalakult endometriális sejteket folytonos tenyészetben tartunk. Meghatározzuk, milyen mértékben burjánzanak az ösztrogén receptorokat tartalmazó sejtek (például az Ishikawa-sejtvonal sejtjei) az ösztrogének és az (I) általános képletű vegyületek hatására. A válaszreakciót úgy határozzuk meg, hogy ismert ösztrogén/antiösztrogén hormonok által szabályozott gének, például a progeszteron receptor, PS2 és más gének transzkripcióját folyamatosan követjük.

2. vizsgálat

Állatkísérletes modell mesterségesen előidézett rákot hordozó állatokkal

I. Endometrium hiperpláziát és méhrákot idézünk elő oly módon, hogy az újszülöttkori fejlődés során ösztrogén anyagokat, például 17 β -ösztradiolt vagy DES-t (diethylstilbösztrolt) injek-

tálunk. A felnőtt állatokban azután a hiperplázia vagy a rák jelenlétéről úgy győződünk meg, hogy a kezelt állatokból biopsziás mintát veszünk, és/vagy a genetikailag azonos állományból származó és azonos módon kezelt állatokat leöljük, és felboncoljuk. Az elváltozások kiértékelése után a kezelt állatoknak 1 - 8 héten át ösztrogént, valamely (I) általános képletű vegyületet vagy progesztineket adunk. E kezelést követően megvizsgáljuk, hogy a túlélő állatokban az elváltozások mértéke növekedett, csökkent, vagy változatlan maradt-e.

II. Xenograft modell, emberből vagy más állatokból származó, sérült endometrium minták, vagy átalakult sejteket tartalmazó sejttenyészet mintájának átültetése immunhiányos rágcsálókba

Nemileg érett, kasztrált, immunhiányos nőtény rágcsálókba a hashártya alá vagy bőrük alá sérült endometrium szövetmintákat ültetünk. Az átültetett szövet növekedésének serkentése céljából külső ösztrogént adagolunk. Egyes esetekben az összegyűjtött endometrium sejteket az átültetés előtt in vitro körülmények között tenyésztjük. Az állatokat 3 - 16 héten át naponta ösztrogénnel, valamely (I) általános képletű vegyülettel vagy vivőanyaggal kezeljük, a gyomor átöblítése (lavage) útján. A kezelés után meghatározzuk, hogy a beültetett szövetminták növekedtek, vagy visszafejlődtek-e. Végül az állatokat

leöljük, méhüket kivesszük, és meghatározzuk az érintetlen endometrium állapotát.

3. vizsgálat

A klinikai vizsgálatokhoz 5 - 50 olyan nőt választunk ki, akiknek elsődleges endometrium hiperpláziájuk van. A vizsgálatban placebo kontroll csoportot is képezünk, vagyis a nőket két csoportba osztjuk, az egyik csoport hatóanyagként valamely (I) általános képletű vegyületet, míg a másik csoport placebot (hatóanyagot nem tartalmazó készítményt) kap. A vizsgálati csoportba tartozó nőknek orálisan naponta 50 - 200 mg hatóanyagot adagolunk. Ezt a kezelést 3 - 12 hónapon át folytatjuk. Mindkét csoportban pontosan feljegyezzük a tünetek számát és súlyossági fokát, majd a vizsgálat végén ezeket az eredményeket összehasonlítjuk. E célból egyrészt a csoportok egyes tagjainak adatait vetjük össze, másrészt minden egyes beteg esetében összehasonlítjuk a betegnek a vizsgálat megkezdése előtti és utáni tüneteit.

Az (I) általános képletű vegyületek hasznosságát az a jótékony hatásuk szemlélteti, amelyet a fent leírt vizsgálatok közül legalább az egyikben mutatnak.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az elsődleges endometrium túltengés gátlására, azzal j e l l e m e z v e, hogy egy ilyen kezelést igénylő embernek valamely (I) általános képletű, ahol

R^1 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, metilcsoport, (a) vagy (b) általános képletű csoport, ahol

Ar jelentése adott esetben helyettesített fenilcsoport; és

R^2 jelentése pirrolidinocsoport, hexametilén-iminocsoport vagy piperidinocsoport;

vegyületnek, gyógyászatilag elfogadható sójának vagy szolvátjának a hatás kifejtéséhez szükséges mennyiségét adagoljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett vegyületnek a hidroklorid-sóját használjuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kezelést megelőző jelleggel végezzük.

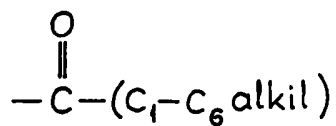
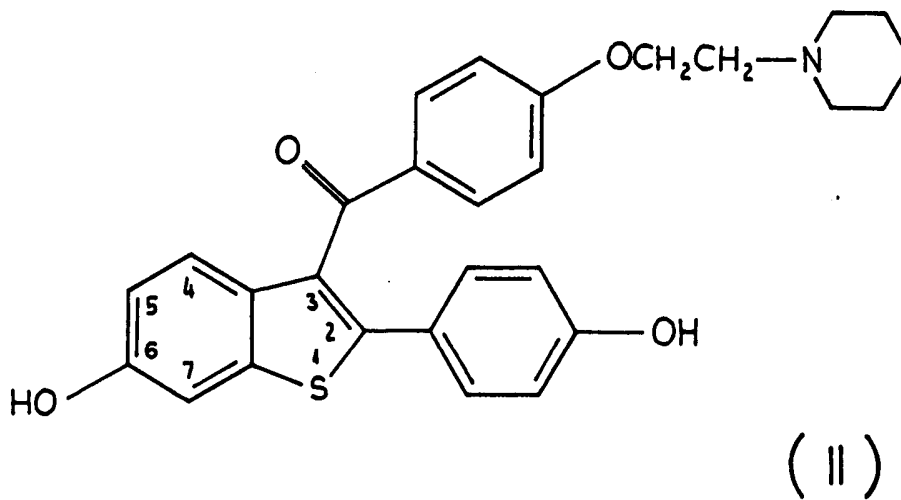
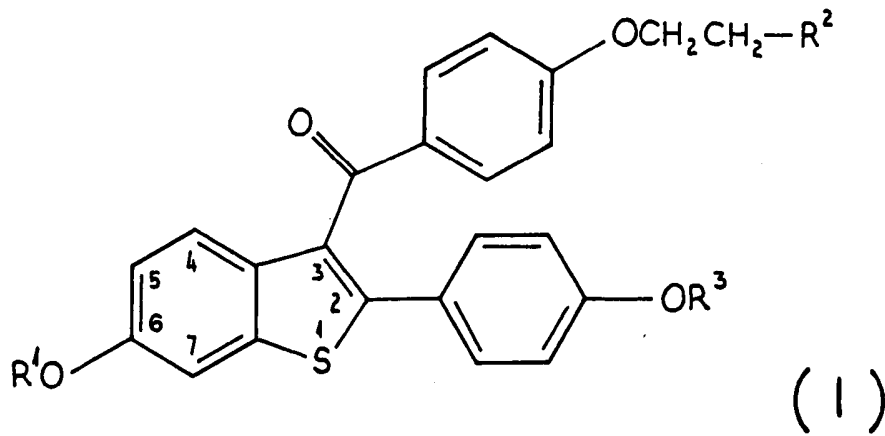
4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett vegyület a (II) képletű vegyület, vagy ennek hidroklorid-sója.

A meghatalmazott

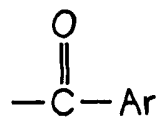
ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.H.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmiroda tagja
H-1052 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950; Fax: 34-24-323

Buzásné

+1 rajz



(a)



(b)