

**Y NEUROPEPTID ANTAGONISTÁK**

ÉS EZEKET TARTALMAZÓ  
GYÓGYSZEREI KÉSZÍTMÉNYEK  
**Kivonat**

ÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány az (I) általános képletű difenilacetanilid-származékok - a képletben R jelentése dietilamino-, metil- vagy etoxikarbonilcsoport - és gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazására vonatkozik olyan, az Y neuropeptid fölöslegével jellemezhető vagy ezzel összefüggő patológiás állapotok vagy fiziológiai rendellenességek, így például táplálkozásbeli rendellenességek, kardiovaszkuláris rendellenességek és más fiziológias rendellenességek kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállításánál. A találmány továbbá ezekre a gyógyászati készítményekre is vonatkozik.

jellemezhető (I)

Stewart

Képviseelő:

**DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.**

**Budapest**

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

## **Y NEUROPEPTID ANTAGONISTÁK**

ÉS EZEKET TÁPLÁLMAIÓ GYÓGYÁSDATI  
KÉSZÍTMÉNYEK

A találmány difenilacetanilid-származékok alkalmazására vonatkozik, amelyek szelektíven kötődnek emlősöknél neuropeptid-receptorokhoz. A találmány továbbá ilyen vegyületeknek olyan gyógyászati készítmények előállításában való alkalmazására vonatkozik, amelyek felhasználhatók az úgynevezett Y neuropeptid fölöslegéhez rendelhető állapotok, például táplálkozási rendellenességek és bizonyos kardiovaszkuláris megbetegedések kezelésére.

Az először 1982-ben izolált Y neuropeptid előfordul széles körben a központi idegrendszeri és perifériális neuronokban, illetve az agyban és a perifériákon a legkülönbözőbb biológiai hatásokért felelős. Különböző állatokkal végzett kísérletekben megállapították, hogy a neuropeptid Y1 receptorok aktiválása összefügg az erek összehúzódásával [Wahlestedt és munkatársai: Regul. Peptides, 13, 307-318 (1986); McCauley és Westfall: J. Pharmacol. Exp. Ther., 261, 863-868 (1992); valamint Grundemar és munkatársai: Br. J. Pharmacol., 105, 45-50 (1992)], valamint a táplálkozási viselkedés stimulálásával [Flood és Morley: Peptides, 10, 963-966 (1989); Leibowitz és Alexander: Peptides, 12, 1251-1260 (1991); valamint

Stanley és munkatársai: Peptides, 13, 581-587 (1992)].

Grundemar és Hakanson a TIPS, 15, 153-159 (1994. május) szakirodalmi helyen megállapítják, hogy állatoknál az Y neuropeptid a táplálékfelvétel vonatkozásában erősen stimulál, továbbá magas vérnyomáshoz vezető érösszehúzódást vált ki. Az említett szerzők kiemelik, hogy az Y neuropeptid (angolszász rövidítéssel: NPY) alacsony szintjei étvágy-csökkenéshez vezetnek. Ezek a publikációk egyértelműen jelzik, hogy ennek a fehérjének az aktivitását inhibáló vegyületek csökkentik a magas vérnyomást és az étvágyat állatoknál.

A 759 441 számú európai szabadalmi leírásból és 5 576 337 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból kitűnik, hogy az Y neuropeptid által okozott fiziológiai rendellenességek közé tartoznak a következők:

a szívhez, véredényekhez vagy a vese-rendszerhez kapcsolódó rendellenességek vagy megbetegedések, így például érgörcs, szívelégtelenség, sokk, szív-hipertrofia, megnövekedett vérnyomás, angina, miokardiális infarktus, hirtelen szívhalál, aritmia, perifériális keringési rendellenesség és abnormális vesefunkciók, például megromlott folyadékáramlás, abnormális tömegtranszport vagy veseelégtelenség; a szimpatikus idegek megnövekedett aktivitásához kapcsolható állapotok, például koszorúérrendszeri műtét alatt vagy után, valamint a gasztrointesztinális traktusban végrehajtott műtéteknél;

agyi megbetegedések és a központi idegrendszer megbetegedései, például agyi infarktus, neurodegeneráció, epilepszia, szélütés, valamint szélütéssel, agyi érgörcsökkel és vérzésekkel kapcsolatos állapotok, továbbá depresszió, szorongás, skizofrénia és időskori elmebaj;

fájdalommal vagy fájdalomérzéssel kapcsolatos állapotok;

abnormális gasztrointesztinális mozgékonyághoz és kiválasztáshoz kapcsolódó megbetegedések, például ileus különböző formái, vizelet-

visszatartási nehézségek és Crohn-megbetegedés;

abnormális folyadék- és táplálékfogyasztással kapcsolatos rendellenességek, például anorexia és metabolikus zavarok;

szexuális diszfunkcióval és reproduktív rendellenességekkel kapcsolatos megbetegedések;

gyulladással kapcsolatos állapotok vagy rendellenességek;

légzőszervi rendellenességek, például asztma és asztmához, illetve hörgőösszehúzódáshoz kapcsolódó állapotok; és abnormális hormonkiválasztással, például a leutinizáló hormon, növekedési hormon, inzulin és prolaktin abnormális kiválasztásával kapcsolatos megbetegedések.

A WO 96/14307 számú nemzetközi közrebocsátási iratban olyan szubsztituált benzilamin-származékokat ismertetnek, amelyek szelektíven kötődnek humán neuropeptid Y1 receptorokhoz.

A találmány az (I) általános képletű difenilacetanilid-származékok - a képletben R jelentése dietilamino-, metil- vagy etoxikarbonilcsoport - és gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazására vonatkozik olyan gyógyászati készítmények előállításánál, amelyek felhasználhatók az Y neuropeptiddel összefüggő patológiás állapotok vagy fiziológiás rendellenességek megelőzésére vagy kezelésére, és pedig az említett peptidet inhibáló mennyiségben az említett (I) általános képletű hatóanyag alkalmazása mellett. A találmány szerinti gyógyászati készítmények felhasználhatók olyan patológiás állapotok vagy fiziológiás állapotok vagy fiziológiai rendellenességek megelőzésére vagy kezelésére, amelyek az említett Y neuropeptid fölöslegének jelenlétével jellemezhetők vagy e fölösleggel függnek össze.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények felhasználhatók táplálkozásbeli rendellenességek, például elhízás vagy bulimia esetében.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények felhasználhatók továbbá a következőkben felsorolt patológiás állapotok vagy fiziológiai



rendellenességek kezelésére:

a szívhez, véredényekhez vagy a vese-rendszerhez kapcsolódó rendellenességek vagy megbetegedések, így például érgörcs, szívelégtelenség, sokk, szív-hipertrofia, megnövekedett vérnyomás, angina, miokardiális infarktus, hirtelen szívhalál, aritmia, perifériális keringési rendellenesség és abnormális vesefunkciók, például megromlott folyadékáramlás, abnormális tömegtranszport vagy veseelégtelenség; a szimpatikus idegek megnövekedett aktivitásához kapcsolható állapotok, például koszorúérrendszeri műtét alatt vagy után, valamint a gasztrointesztinális traktusban végrehajtott műtéteknél;

agyi megbetegedések és a központi idegrendszer megbetegedései, például agyi infarktus, neurodegeneráció, epilepszia, szélütés, valamint szélütéssel, agyi érgörcsökkel és vérzésekkel kapcsolatos állapotok, továbbá depresszió, szorongás, skizofrénia és időskori elmebaj;

fájdalommal vagy fájdalomérzéssel kapcsolatos állapotok;

abnormális gasztrointesztinális mozgékonyághoz és kiválasztáshoz kapcsolódó megbetegedések, például ileus különböző formái, víz viszatartási nehézségek és Crohn-megbetegedés;

abnormális folyadék- és táplálékfogyasztással kapcsolatos rendellenességek, például anorexia és metabolikus zavarok;

szexuális diszfunkcióval és reprodukív rendellenességekkel kapcsolatos megbetegedések;

gyulladással kapcsolatos állapotok vagy rendellenességek;

légzőszervi rendellenességek, például asztma és asztmához, illetve hörgő összehúzódáshoz kapcsolódó állapotok; és abnormális hormonkiválasztással, például a leutinizáló hormon, növekedési hormon, inzulin és prolaktin abnormális kiválasztásával kapcsolatos megbetegedések.

Az R helyén dietilaminocsoportot hordozó (I) általános képletű vegyület bázikus jellegű, így képes a legkülönbözőbb sókat képezni külön-

böző szerves és szervetlen savakkal. Az ilyen (I) általános képletű vegyület gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóinak előállításához hasznosítható savakra megemlíthetünk általában nem mérgező savaddíciós sók előállításához hasznosítható savakat, illetve gyógyászatilag elfogadható anionokat tartalmazó sók, így például hidrokloridok, hidrobromidok, hidrojodidok, nitrátok, szulfátok, hidrogén-szulfátok, foszfátok, hidrogén-foszfátok, izonikotinátok, acetátok, laktátok, szalicilátok, citrátok, hidrogén-citrátok, tartarátok, pantotenátok, bitartarátok, aszkorbátok, szukcinátok, maleátok, fumarátok, glükonátok, glükaronátok, szaccharátok, formiátok, benzoátok, glutamátok, metánszulfonátok, etánszulfonátok, benzolszulfonátok és p-toluolszulfonátok előállításához alkalmas savakat.

Az (I) általános képletű vegyületek a szakirodalomból ismertek, illetve előállíthatók a következőkben felsorolt szakirodalmi helyeken leírt módszerekkel: Muramatsee és munkatársai: Tetrahedron Letters, 23, 2133-2136 (1973); Stevens és French: J. Am. Chem. Soc. 75, 657-660 (1953); valamint Hoerhold és Eibish: Tetrahedron, 25, 4277-4286 (1969).

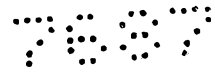
Röviden, az R helyén dietilaminocsoportot hordozó (I) általános képletű vegyület előállítható difenildiazometán és p-dietilaminofenilizonitril mólekvalensnyi mennyiségeinek besugárzása útján. Az így kapott (I) képletű vegyület 145-146 °C olvadáspontú, színtelen szilárd anyag.

E vegyület savaddíciós sói egyszerűen előállíthatók úgy, hogy a megfelelő szabad bázist lényegében ekvivalensnyi mennyiségben vett ásványi vagy szerves savval reagáltatjuk vizes oldószerben vagy egy alkalmas szerves oldószerben, például metanolban vagy etanolban. Az oldószer elpárologtatásakor a kívánt sókat kapjuk.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek farmakológiai hasznossága vizsgálható a következőkben ismertetett, humán NPY1 és NPY5 receptor aktivitás meghatározásán alapuló módszerekkel.

### NPY1 módszer

E módszer végrehajtása során a Gordon és munkatársai által a J. Neurochem., 55, 506-513 (1990) szakirodalmi helyen ismertetett módszerhez hasonló módon járunk el. Az ATCC törzsgyűjteménytől (Rockville, MD, Amerikai Egyesült Államok) SK-N-MC sejteket szerzünk be, majd ezeket 37 °C hőmérsékleten, illetve 5 térfogat% széndioxidot tartalmazó levegő átáramoltatása mellett úgynevezett Dulbecco-féle módosított esszenciális táptalajban (angolszász rövidítéssel: DMEM) tartjuk, mely táptalaj L-glutamint, illetve 110 mg/l koncentrációban nátrium-piruvátot tartalmaz, továbbá ki van egészítve 10 % borjúembrió-szérummal, illetve pH-értéke 7,3-re van beállítva 25 mM HEPES alkalmazásával. A kötési vizsgálatot a Falcon cégtől beszerzett 24-lyukú lemezekon hajtjuk végre, akkor, amikor a sejtek elfolyósodnak. A lyukak fenekén a sejteket nem megzavarva a sejtek fölötti közeget leszívátjuk, majd mindegyik lyukba 0,5-0,5 ml mennyiségben kalciumot és magnéziumot tartalmazó Dulbecco-féle foszfát-pufferelt sóoldatot (angolszász rövidítéssel: DPBS) adagolunk. Ezután a DPBS-t is leszívátjuk, majd további alikvot DPBS-t adagolunk, ezt követően pedig ezt is leszívátjuk. A vizsgálat megkezdése céljából mindegyik lyukba olyan, úgynevezett kötési puffert juttatunk, amely szérummentes DMEM 0,5 % borjúszérum-albumin, 0,1 % bacitracin és 0,1 mM fenilmetilszulfonilfluorid tartalom mellett. A sejteket és a kötési puffert előinkubálásnak vetjük alá 30 percen át szobahőmérsékleten, ekkor végrehajtjuk a hatóanyag hígítását és [<sup>125</sup>I]PYY (a NEN-DuPont cég terméke, 50 000 - 75 000 cpm, illetve körülbelül 50 pM mennyiségben kerül alkalmazásra) adagolását, a végtérfogatot 250 µl-re beállítva. Ezután meghatározzuk a nem specifikus kötést egy nM NPY (sertéstől vagy embertől származik, a Bachem California amerikai egyesült államokbeli cég terméke) alkalmazásával. Szobahőmérsékleten három órán át tartó inkubálást követően a lemezeket jégre helyezzük, majd



a lyukakat leszívátjuk. A sejteket 4-6 alkalommal mossuk 0,5 ml jéghideg DPBS alkalmazásával, majd mindegyik lyukba Triton X-100 1 %-os oldatát juttatjuk. Szobahőmérsékleten közel egy óras állás után mindegyik lyukból a folyadékot 12-75 mm-es kémcsőbe helyezzük át, majd a [<sup>125</sup>I] mennyiségét meghatározzuk gammaszámlálóval (a Laboratory Technologies amerikai egyesült államokbeli cég Genesys 5000 megjelölésű berendezése) 80-85 %-os hatékonysággal. Az IC<sub>50</sub>-értékeket kiszámítjuk RS/1 jelölésű számítógépes illesztőprogram (a BBN Software Products Corp., Cambridge, MA, Amerikai Egyesült Államok cég terméke) segítségével nem-lineáris görbén.

#### NPY-5 kötés meghatározása

**Sf9 sejtekben expresszált humán NPY receptoroknál**

#### **[<sup>125</sup>I]PYY-kötés**

Bacilovírussal fertőzött rekombináns humán NPY 5 receptorokat expresszáló Sf9 sejteket tenyésztünk 48 órán át, majd a sejt-pelleteket újraszuszpendáljuk úgynevezett lízis-pufferben (összetétele: 20 mM Tris-HCl, 7,4 pH, 5 mM EDTA, 0,5 µg/ml leupeptin, 2 µg/ml aprotonin és 200 mM PMSF), majd Polytron márkanévű berendezéssel 3. fokozatban 25-30 másodpercen át homogenizálást végzünk. A homogenizátumokat 4 °C hőmérsékleten 5 percen át 200-g (körülbelül 1,5 fordulat/perc) értéken centrifugáljuk abból a célból, hogy a magok pellettizálódjanak. A felülúszót friss kémcsőbe összegyűjtjük, majd 48 000-g értéken 10 percen át centrifugáljuk. A pelletteket egyszer lízis-pufferrel mossuk, majd centrifugáljuk. Végül a pelletteket PBS-ben újraszuszpendáljuk, majd alikvotokban -80 °C hőmérsékleten tároljuk. Tisztított membránokat megmosunk PBS alkalmazásával, majd újraszuszpendálunk úgynevezett kötési pufferben (összetétele: 50 mM Tris-HCl, 7,4 pH, 5 mM KCl, 120 mM NaCl, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,1 % borjúsérum albumin (BSA)).

20 µg/kémcső mennyiségben membránokat adagolunk olyan poli-

propilén kémcsövekben, amelyek 0,035 nM mennyiségben [<sup>125</sup>I]PYY-t (sertéstől származót), továbbá 10<sup>-12</sup> M és 10<sup>-5</sup> M közötti mennyiségben úgynevezett displacer-t, illetve 0,5 ml végtérfogathoz szükséges mennyiségben puffert tartalmaznak. A nem-specifikus kötést meghatározzuk humán eredetű NPY 1 μM mennyisége jelenlétében, ez a nem-specifikus kötés az összkötés 10 %-áért felelős. Szobahőmérsékleten két órán át tartó inkubálást követően a reakciót megszakítjuk gyors vákuumszűréssel. A mintákat átszűrjük 1 % polietiléniminnel előzetesen átitatott GF/C Whatman-szűrőkön, majd a szűrőket kétszer átöblítjük 5-5 ml, BSA-t nem tartalmazó hideg kötési pufferrel. Gamma számlálót használunk a szűrők aktivitásának meghatározására 85 %-os hatékonysággal. Az IC<sub>50</sub>-értékeket kiszámítjuk RS/1 jelölésű nem-lineáris görbeillesztő program segítségével (SigmaPlot, Jandel).

Az (I) általános képletű vegyületek az NPY<sub>5</sub> vizsgálatban a következő kötési konstansokat mutatják:

<u>R</u>	<u>Ki (nM)</u>
dietilaminocsoport	8
metilcsoport	800
etoxikarbonilcsoport	14

### **Oocitákban kifejezett NPY-receptorok vonatkozásában funkcionális vizsgálat**

A kísérleteket *Xenopus* oocitákkal végezzük. Szokásos módon, azaz Dascal és Lotan által a „Methods in Molecular Biology; Protocols in Molecular Neurobiology” című könyvben (a könyv Longstaff és Revest szerkesztésében a Humana, Clifton, New Jersey, Amerikai Egyesült Államok kiadó gondozásában 1992-ben jelent meg) által ismertett módon oocitákat készítünk és tartunk fenn, éspedig a kísérletsorozathoz hat békától származó oocitákat használunk. Az oocitákat 2-7 napon át vizsgáljuk azt követően, hogy egyidejűleg injektálással összesen 50 nL ösztér-

fogatban 25 ng GIRKI és 25 ng H17 NPY-1 vagy NPY-5 szubtípusú mRNA került beadásra.

A Warner Instruments „Oocyte clamp OC 725B” megnevezésű berendezésével két elektródos feszültségmérő csipesszel vesszük fel az adatokat, amelyeket egy Macintosh típusú mikrokomputerrel rögzítünk, illetve Superscope szoftvert használva elemzünk. A feszültség kialakítására, illetve az áramvezetésre szolgáló elektródokat a Sutter Instruments amerikai cég P-87 típusú modelljét, azaz egy úgynevezett Brown-Flaming mikropipetta-kihúzóberendezést alkalmazva üvegcsőből (1,5 mM O.D.) húzzuk ki. Az elektródok 3M KCl-oldatot tartalmaznak, ellenállásuk 0,5-2 MOhm. Az oocitákat olyan fürdőben tartjuk, amely a következő összetételű normál externális oldatot tartalmazza: 90 mM NaCl, 1 mM KCl, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 5 mM HEPES, pH=7,4. Mielőtt az NPY-agonistákat vagy -antagonistákat beadagolnánk, az úgynevezett tisztító K<sup>+</sup>-áram rögzítése céljából nagy mennyiségű káliumiont tartalmazó, illetve a következő összetételű oldatot adagoljuk: 1 mM NaCl, 90 mM KCl, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 5 mM HEPES. A hatóanyagokat nagy mennyiségű káliumiont tartalmazó közeggel hígítva adagoljuk.

NPY, PP vagy NPY peptid-fragmensek vagy PYY peptid-fragmensek 100 μM mennyiségű törzsoldatait készítjük el vízzel, majd felhasználásig fagyasztva tartjuk.

Az oocitákat -80 mV értéknél feszültség alá helyezzük két elektróddal. Az oocitákon először körülbelül 4 ml/perc átfolyási sebesség mellett normál externális közeget áramoltatunk át. Mielőtt a hatóanyagokat adagolnánk, a sejteken átáramoltatunk nagy mennyiségű káliumiont tartalmazó oldatot, hogy lehetővé tegyük a tisztító K<sup>+</sup>-áram aktiválódását. NPY receptorral és GIRK1 mRNA-val egyidejűleg injekció útján kezelt oocitáknál az NPY agonista további befelé irányuló áramot vált ki a nagy mennyiségben káliumiont tartalmazó közeg által kiváltott maradék K<sup>+</sup>-

-áram mellett. Tekintettel arra, hogy a válaszok deszenzitizálódnak lassú, de változó sebességgel, kumulatív dózisokat alkalmazunk koncentráció-válasz görbék generálása céljából. Mindegyik sejtre 2, 3 vagy 4 dózisban juttatjuk az agonistát. Mindegyik sejtnél az agonista dózisa által kiváltott válaszokat normalizáljuk humán NPY maximális koncentrációjára adott válasszal ellentétben. A dózis-válasz görbéket az Abelbeck Software (Reading, P.A., Amerikai Egyesült Államok) cég által szállított Kaleidagraph szoftvert használva logisztikai egyenlet alapján határozzuk meg.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, azaz a következőkben hatóanyagként említett vegyületek beadhatók orálisan, topikálisan, parenterálisan, inhalálással vagy spray formájában vagy pedig rektálisan olyan dózisegységekben, amelyek a hatóanyagon kívül a gyógyszergyártásban szokásosan használt, gyógyászatilag elfogadható, nem-mérgező hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokat tartalmaznak. Parenterális beadás alatt értjük például a szubkután injekciók formájában való beadást, intravénás, intramuszkuláris vagy intrasternális injekciók formájában való beadást vagy az infúziós módszereket. A találmány szerinti gyógyászati készítmények az (I) általános képletű hatóanyagon kívül tehát egy vagy több, gyógyászatilag elfogadható, nem-mérgező hordozó- és/vagy egyéb segédanyagot és/vagy egyéb adalékanyagot, illetve kívánt esetben további hatóanyagot vagy hatóanyagokat tartalmazhatnak. A találmány szerinti gyógyászati készítmények lehetnek orális beadásra alkalmas formában, így például tabletták, gyógycukrok, ostyás készítmények, vizes vagy olajos szuszpenziók, diszpergálható porok vagy granulátumok, emulziók, kemény vagy lágy kapszulák, szirupok vagy elixírek formájában.

Az orális beadásra szánt készítmények előállíthatók a szakirodalomból az ilyen típusú gyógyászati készítmények előállítására jól ismert módszerek bármelyikével, és az ilyen gyógyászati készítmények segéd-

anyagként tartalmazhatnak például ízesítőszereket, édesítőszereket, színezékeket és konzerválószereket abból a célból, hogy gyógyászatiilag elfogadható, de ugyanakkor kellemes kinézetű és könnyen emészthető készítmények legyenek előállíthatók. A tabletták a hatóanyagot olyan, gyógyászatiilag elfogadható, nem-mérgező segédanyagokkal együtt tartalmazzák, amelyek elősegítik az ilyen tabletták gyártását. Az ilyen segédanyagokra példaképpen megnevezhetünk közömbös hígítóanyagokat, például kalciumkarbonátot, nátriumkarbonátot, laktózt, kalciumfoszfátot vagy nátriumfoszfátot; granulálást elősegítő anyagokat, illetve szétesést elősegítő anyagokat, például kukoricakeményítőt vagy alginátot; kötőanyagokat, például keményítőt, zselatint vagy agar-agar; és csúsztatószerkeket, például magnéziumsztearátot, sztearinsavat vagy talkumot. A tabletták bevonat nélküliek vagy szokásos módszerekkel bevontak lehetnek, a bevonás célja a szétesés késleltetése, illetve a gasztrointesztinális traktusban az abszorpció késleltetése lehet. Ilyen módon előállíthatók hosszabb időn át elnyújtott hatású készítmények. E célra használhatunk például glicerín-monosztearátot vagy gliceril-disztearátot.

Az orális beadásra alkalmas készítmények elkészíthetők kemény zselatinkapszulák formájában, amelyek esetében a hatóanyag össze van keverve egy közömbös szilárd halmazállapotú hígítóanyaggal, például kalciumkarbonáttal, kalciumfoszfáttal vagy kaolinnal, illetve lágy zselatinkapszulákat is készíthetünk, amelyeknél a hatóanyag össze van keverve vízzel vagy egy olajos közeggel, például földimogyoró-olajjal, cseppfolyós paraffinnal vagy olívaolajjal. A vizes szuszpenziók a hatóanyagot vizes szuszpenziók előállítására alkalmas segédanyagokkal összekeverve tartalmazhatják. Az ilyen segédanyagok közé tartoznak szuszpendálószerek, például a nátrium-karboximetilcellulóz, metilcellulóz, hidroxipropilmetilcellulóz, nátrium-alginát, polivinilpirrolidon, tragakantgyanta és agar-agar; diszpergálószerek vagy nedvesítőszerek, például természetben

előforduló foszfatidok, így például a lecitin, vagy pedig zsírsavak alkilénoxidokkal alkotott kondenzációs termékei, például polioxietilén-sztearát; vagy hosszú szénláncú alifás alkoholok etilénoxiddal alkotott kondenzációs termékei, így például heptadekaetilénoxicetanol, vagy zsírsavak és egy hexit alkotta részleges észterek etilénoxiddal alkotott kondenzációs termékei, így például polioxietilénszorbit-monooleát vagy zsírsavak és hexitanhidridek alkotta parciális észterek etilénoxiddal alkotott kondenzációs termékei, például polietilénszorbitán-monooleát. A vizes szuszpenziók tartalmazhatnak továbbá egy vagy több konzerválószeret, így például 4-hidroxibenzoesav-etilésztert vagy 4-hidroxibenzoesav-n-propilésztert; egy vagy több színezéket, egy vagy több ízesítőszeret és egy vagy több édesítőszeret, például szacharózt vagy szacharint.

Az olajos szuszpenziók elkészíthetők úgy, hogy a hatóanyagot egy növényi olajban, például arachidonolajban, olívaolajban, szézámolajban vagy kókuszdióolajban vagy pedig egy ásványi olajban, például cseppfolyós paraffinban szuszpendáljuk. Az olajos szuszpenziók tartalmazhatnak egy sűrítőszeret, például méhviaszt, kemény paraffint vagy cetilalkoholt. Kedvvel fogyasztható orális készítmények előállításához hasznosíthatunk édesítőszereteket, például a korábbiakban említetteket, illetve ízesítőszereteket. Ezek a készítmények is konzerválva lehetnek egy antioxidáns, például aszkorbinsav adagolása útján.

Víz hozzáadása útján vizes szuszpenziók előállítására alkalmas, diszpergálható porok és granulátumok a hatóanyagot diszpergáló- vagy nedvesítőszerrel, szuszpendálószerrel és egy vagy több konzerválószerrel együtt tartalmazzák. A célszerűen alkalmazható diszpergáló- vagy nedvesítőszerre és szuszpendálószerre a korábbiakban már említettünk példákat. További segédanyagként használhatunk például édesítőszereteket, ízesítőszereteket és színezékeket.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények lehetnek olaj-a-

-vízben típusú emulziók formájában is. Ilyen esetekben az olajos fázis lehet egy növényi olaj, például olívaolaj vagy arachidonolaj, vagy pedig egy ásványi olaj, például cseppfolyós paraffin, de hasznosíthatjuk ezek eleget is. A célszerűen alkalmazható emulgeálószerre példaképpen megemlíthetünk természetben előforduló gyantákat, így például az agar-agar vagy a tragakantgyantát, továbbá természetben előforduló foszfátokat, például a szójabab-foszfátot, lecitint, illetve zsírsavakból és hexitből leszármaztatható észtereket vagy parciális észtereket, így például a szorbitán-monooleátot, valamint az említett parciális észterek etilén-oxiddal alkotott kondenzációs termékeit. Ezek a készítmények tartalmazhatnak továbbá édesítőszeret, ízesítőszeret és színezéket.

A szirupok és elixírek előállíthatók édesítőszerrel, például glicerin, propilén-glikol, szorbit vagy szacharóz alkalmazásával. Az ilyen típusú készítmények tartalmazhatnak továbbá konzerválószerrel, gyulladáscsökkentőt, ízesítőszerrel és színezéket. A találmány szerinti gyógyászati készítmények lehetnek továbbá steril injektálható vizes vagy olajos szuszpenziók formájában. Az ilyen szuszpenziók előállíthatók a szakirodalomból e célra jól ismert megfelelő diszpergáló- vagy nedvesítőszerrel és szuszpendálószerrel alkalmazásával, amelyekre példákat már a korábbiakban említettünk. A steril injektálható készítmények lehetnek továbbá nem-toxikus, parenterálisan beadható hígítószerrel vagy oldószerrel, így például 1,3-butándiollal alkotott steril injektálható oldatok vagy szuszpenziók formájában. További hasznosítható hordozóanyagokra és oldószerre megemlíthetjük például a vizet, a Ringer-oldatot és az izotóniás nátriumklorid-oldatot. Oldószerként vagy szuszpendálószerként használhatunk továbbá szokásos módon alkalmazott steril, keményített olajokat. E célra hasznosíthatunk tetszőleges keményített olajkeveréket, beleértve szintetikus mono- vagy digliceridek keverékét. Az injektálható készítmények esetében hasznosíthatunk továbbá zsírsavakat, például oleinsavat is.

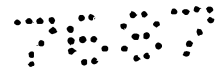
A hatóanyag beadható rektális alkalmazásra alkalmas kúp formájában is. Az ilyen típusú készítmény úgy állítható elő, hogy a hatóanyagot összekeverjük alkalmas, nem irritáló jellegű hordozóanyaggal, amely szokásos hőmérsékleteken szilárd, azonban rektális hőmérsékleten cseppfolyósodik, és így a rektumban feloldódva a hatóanyagot felszabadítja. Ilyen hordozóanyagként megemlíthetjük a kakaóvaját és polietilén-glikolokat.

A hatóanyag beadható parenterálisan steril közegben is. A hatóanyag a hordozóanyagban annak jellegétől, illetve a hatóanyag alkalmazott koncentrációjától függően szuszpendálva vagy oldva lehet. A hordozóanyagban feloldhatunk továbbá előnyösen még olyan adalékanyagokat is, mint a helyi érzéstelenítők, konzerválószeres és pufferolószeres. A fentiekben ismertetett kóros állapotok kezelése esetén naponta a kezelendő egyed testtömegkg-jára vonatkoztatva mintegy 0,1 mg és mintegy 15 mg mennyiségű hatóanyagot hasznosíthatunk, emberek esetén ez a dózis naponta mintegy 7 mg és 1 g közötti lehet. Egyetlen dózisegység előállításához a hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal való kombinálás céljára felhasznált hatóanyag mennyisége függ például a kezelendő egyed állapotától és a beadás konkrét módjától. A dózisegységek általában mintegy 1 mg és mintegy 500 mg közötti mennyiségű hatóanyagot tartalmazhatnak.

Szakember számára azonban érthető, hogy bármely beteg esetében a specifikus dózisszint a legkülönbözőbb tényezők együttesétől függ, így például a konkrét esetben alkalmazott vegyület aktivitásától, a kezelendő egyed korától, testtömegétől, általános egészségi állapotától, nemétől, táplálkozásától, továbbá a beadás módjától, a beadás időpontjától, a hatóanyag kiválasztásának sebességétől, egyéb hatóanyagok együttes alkalmazásától, valamint a terápiának alávetett konkrét megbetegedés súlyosságától.

Következésképpen a találmány szerinti hatóanyag patológiás állapotok kezelésére való alkalmazásakor felhasználható patás állatok, például sertés, szarvasmarha, juh és kecske kezelésére. A találmány szerinti hatóanyag felhasználható továbbá olyan, a háztartásban kedvtelésből tartott állatokra, mint például a kutya és a macska. Az (I) képletű hatóanyag beadható orálisan vagy parenterálisan. A beadás során az (I) képletű hatóanyag mennyiségét úgy választjuk meg, hogy hatásos dózis kerüljön bejuttatásra, általában a napi dózis állatoknak orális beadás esetén testtömegkg-ra vonatkoztatva 0,01 mg és 20 mg közötti, előnyösen 0,05 mg és 10 mg közötti lehet. Előnyösen a hatóanyag beadása az ivóvíz útján történik, miáltal a hatóanyag terápiás dózisa a napi ivóvíz fogyasztással együtt kerül beadásra. A hatóanyagot közvetlenül hozzámérhetjük az ivóvízhez, előnyösen folyékony halmazállapotú, vízdoldható koncentrátum, így például a hatóanyag egy vízdoldható sójának vizes oldata formájában.

Célszerűen a hatóanyag közvetlenül a táplálékhoz keverhető, önmagában vagy állati takarmányadalék, gyakran premixként vagy koncentrátumként említett adalék formájában. A hatóanyagnak a táplálékban való adagolására gyakrabban hasznosítják a hatóanyag egy hordozóanyaggal alkotott premixét vagy koncentrátumát. Az e célra alkalmas hordozóanyagok lehetnek folyékony vagy szilárd halmazállapotúak, példaképpen megemlíthetjük a vizet; különböző lisztféleségeket, így például a lucernalisztet, szójabablisztet, gyapotmagolajlisztet, lenmagolajlisztet, kukoricacsutka lisztet és kukoricalisztet; továbbá a melaszféleségeket, karbamidot, csontlisztet és ásványi keverékeket, így például a baromfifélék tápjához szokásosan alkalmazott ásványi keverékeket. Különösen hatékony hordozóanyag maga az állati táp, azaz ilyen táp egy kis része. A hordozóanyag elősegíti a hatóanyag egyenletes eloszlását a végső soron adagolt tápban, amely összekeverhető a premixszel. Fontos, hogy a ha-



tóanyag a premixbe és így ezt követően magába a tápba egyenletesen, alaposan legyen elkeverve. E célra a hatóanyagot diszpergálhatjuk vagy feloldhatjuk egy alkalmas olajos hordozóanyagban, például szójababolajban, kukoricaolajban vagy gyapotmagolajban, vagy pedig egy illékony szerves oldószerben, majd az így kapott diszperziót vagy oldatot keverjük össze a táppal. Szakember számára érthető, hogy az említett premixben vagy koncentrátumban a hatóanyag aránya számos tényezőtől függ, így például a tápban elérni kívánt hatóanyag-koncentrációtól, és ez beállítható a hatóanyag kívánt szintjének biztosítása céljából a premix és a táp megfelelő arányban történő összekeverése útján.

Nagy hatékonyságú koncentrátumok összekeverhetők az állati takarmányozásra szolgáló táp előállítója által fehérjetartalmú hordozóanyagokkal, például szójababolajliszttel vagy más, a korábbiakban említett lisztféleségekkel abból a célból, hogy olyan koncentrált kiegészítőket kapjunk, amelyek alkalmasak az állatok közvetlen etetésére. Ilyen esetekben az állatok szokásos tápot kapnak. Alternatív módon az ilyen koncentrált kiegészítők közvetlenül hozzákeverhetők a táphoz tápértékben kiegyensúlyozott, a találmány szerinti hatóanyagból terápiásan hatásos mennyiséget tartalmazó táp mint végtermék előállítása céljából. Ezek a keverékek szokásos módon alaposan elkeverendők például dupla falú keverőben homogenitás biztosítása céljából.

Ha a kiegészítőt a táplálék bevonására használjuk, akkor is lehetőség van a hatóanyag egyenletes elosztásának biztosítására a bevonatos táp adagolása útján.

Az ivóvizet és a háziállatok kezelésére alkalmas tápoknál általában úgy állítjuk elő, hogy a találmány szerinti vegyületet összekeverjük megfelelő mennyiségű állati táppal úgy, hogy a beadásra kerülő táp vagy ivóvíz a hatóanyagból mintegy  $10^{-3}$  ppm és 500 ppm közötti mennyiséget tartalmazzon.

Sertés, szarvasmarha, juh és kecske tápok előállítása esetén 1 t táp előnyösen 1 g és 400 g közötti hatóanyagot tartalmaz, az említett állatok esetén az optimális mennyiség 1 t tápra vonatkoztatva mintegy 50 g és 300 g közötti. Baromfifélék és a háztartásban kedvtelésből tartott állatok esetén 1 t tápra vonatkoztatva általában mintegy 1 g és 400 g, előnyösen 10 g és 400 g közötti mennyiségű hatóanyagot alkalmazunk.

Állatok parenterális kezelése céljából a találmány szerinti vegyület elkészíthető paszta vagy pellett formájában, és hasznosítható például implantátumként, rendszerint az állat fején vagy fülén a bőr alatt, amelynek eredményeképpen növekedés biztosítható sovány hús képződésében, illetve az ilyen hús és a zsír közötti arány javulásában.

Általában a parenterális beadás során a találmány szerinti vegyületből olyan mennyiséget injektálunk, hogy a hatóanyagból az állat szervezetébe naponta testtömegkg-onként mintegy 0,01 mg és 20 mg közötti mennyiség kerüljön. Baromfifélék, sertés, szarvasmarha, juh, kecske és a háztartásban kedvtelésből tartott állatok esetén az előnyös dózis a hatóanyagból naponta testtömegkg-ra vonatkoztatva 0,05 mg és 10 mg közötti.

**Szabadalmi igénypontok:**

1. Az (I) általános képletű vegyületek - a képletben R jelentése dietilamino-, metil- vagy etoxikarbonilcsoport - vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása az Y neuropeptid fölöslege következtében jelentkező patológiás állapot vagy fiziológiai rendellenesség meggátlására vagy gyógyítására alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a patológiás állapot vagy fiziológiai rendellenesség táplálkozásbeli rendellenesség, például elhízás vagy bulimia.

3. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a patológiás állapot vagy fiziológiai rendellenesség a következők valamelyike:

a szívhez, véredényekhez vagy a vese-rendszerhez kapcsolódó rendellenességek vagy megbetegedések, így például érgörcs, szívelégtelenség, sokk, szív-hipertrofia, megnövekedett vérnyomás, angina, miokardiális infarktus, hirtelen szívhalál, aritmia, perifériális keringési rendellenesség és abnormális vesefunkciók, például megromlott folyadékáramlás, abnormális tömegtranszport vagy veseelégtelenség; a szimpatikus idegek megnövekedett aktivitásához kapcsolható állapotok, például koszorúérrendszeri műtét alatt vagy után, valamint a gasztrointesztinális traktusban végrehajtott műtéteknél;

agyi megbetegedések és a központi idegrendszer megbetegedései, például agyi infarktus, neurodegeneráció, epilepszia, szélütés, valamint szélütéssel, agyi érgörcsökkel és vérzésekkel kapcsolatos állapotok, továbbá depresszió, szorongás, skizofrénia és időskori elmebaj;

fájdalommal vagy fájdalomérzéssel kapcsolatos állapotok;

abnormális gasztrointesztinális mozgékonyághoz és kiválasztáshoz kapcsolódó megbetegedések, például ileus különböző formái, vizelet-visszatartási nehézségek és Crohn-megbetegedés;

abnormális folyadék- és táplálékfogyasztással kapcsolatos rendellenességek, például anorexia és metabolikus zavarok;

szexuális diszfunkcióval és reprodukív rendellenességekkel kapcsolatos megbetegedések;

gyulladással kapcsolatos állapotok vagy rendellenességek;

légzőszervi rendellenességek, például asztma és asztmához, illetve hörgőösszehúzódáshoz kapcsolódó állapotok; és abnormális hormonkiválasztással, például a leutinizáló hormon, növekedési hormon, inzulin és prolaktin abnormális kiválasztásával kapcsolatos megbetegedések.

4. Gyógyászati készítmény, főleg emlősöknél az Y neuropeptid főlegével jellemezhető vagy azzal összefüggő patológiás állapot vagy fiziológiai rendellenesség gátlására vagy kezelésére, amely hatóanyagként valamely (I) általános képletű vegyületet - a képletben R jelentése dietil-amino-, metil- vagy etoxikarbonilcsoport - vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját tartalmazza.

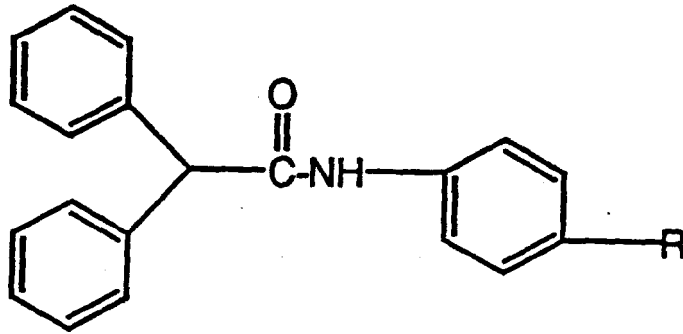
A bejelentő helyett  
a meghatalmazott:  
DANUBIA  
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.  
1.

  
Molnár Imre  
szabadalmi ügyvivő

Aktaszámunk: 91319-4185a - JG

1 lap nje  
50.

ÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(I)