



HU000231525B1

(19) **HU**MAGYARORSZÁG
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **231 525**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 19 00190**(51) Int. Cl.: **A61K 31/454** (2006.01)(22) A bejelentés napja: **2019. 05. 31.****A61P 25/00** (2006.01)(40) A közzététel napja: **2020. 12. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2024. 08. 28.**(72) Feltaláló(k):
dr. Román Viktor, Érd (HU)
dr. Lévay György István, Budakeszi (HU)(73) Jogosult(ak):
Richter Gedeon Nyrt., Budapest (HU)(54) **Szelektív hisztamin H3 receptor antagonisták autizmus spektrum betegség kezelésére**

(57) Kivonat

A jelen találmány tárgya szelektív hisztamin H3 receptor antagonisták/inverz agonisták közé tartozó 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidin-1-il]-etan-1-on, annak gyógyszerészetileg elfogadható sói, származékai, gyógyszerkészítményei, aktív metabolitjai és kombinációi alkalmazása autizmus spektrum betegség (ASD) tüneteinek kezelésében.

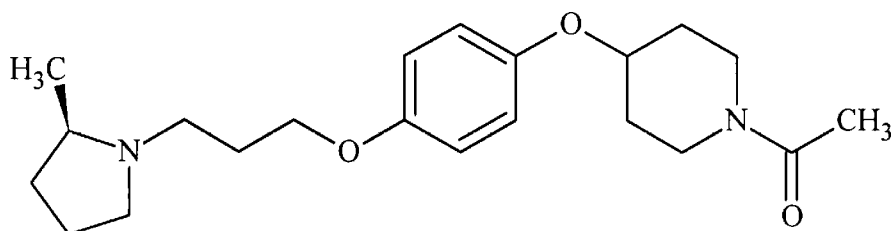
SZELEKTÍV HISZTAMIN H3 RECEPTOR ANTAGONISTÁK AUTIZMUS SPEKTRUM BETEGSÉG KEZELÉSÉRE

5 A TALÁL MÁNY TÁRGYA

A jelen találmány tárgya szelektív hisztamin H3 receptor antagonisták/inverz agonisták közé tartozó 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidin-1-il]-etan-1-on, annak gyógyszerészetileg elfogadható sói, származékai, gyógyszerkészítményei, aktív metabolitjai és kombinációi alkalmazása autizmus spektrum betegség (ASD) tüneteinek
10 kezelésében.

A TECHNIKA ÁLLÁSÁNAK ISMERTETÉSE

A WO 2014/136075 A1 számú nemzetközi szabadalmi bejelentés a fenoxipiperazin származékokat és az azok előállítására szolgáló eljárást, valamint azok hisztamin H3 receptorok
15 módosítását igénylő állapotok kezelésére szolgáló terápiás alkalmazásait ismerteti. A WO 2014/136075A1 dokumentum szerint az 1 képletnek megfelelő 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidin-1-il]-etan-1-on



1 képlet

20 nagy aktivitással rendelkező igen szelektív hisztamin H3 receptor ligandum. Ez a vegyület a WO 2014/136075 számú nemzetközi közzétételi iratban szereplő 11. példa szerint előállított termék diklórmétán oldatának bepárlásával, vagy a hidroklorid só elkülönítése után bázis felszabadítással állítható elő – amely szakember által nyilvánvalóan ismert.

A vegyület *in vitro* funkcionálisan receptor antagonistaként/inverz agonistaként viselkedik, és
25 *in vivo* patkányokban hisztamin H3 receptor antagonizmust mutat.



SZTNH-100257574

Az autizmus spektrum betegség (ASD) komplex, komoly kihívást jelentő és elterjedt kóros idegrendszeri állapot, amely a gyermeknek és a felnőtteknek egyaránt hozzávetőlegesen az 1%-át érinti (Brugha et al., *Arch. Gen. Psychiatry.* 2011, 68:459-465; Murphy et al., *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2016, 12:1669-1686). A betegséget két vezető tünetegyüttessel jellemzik:

- 1) szocio-kommunikációs diszfunkciókkal (több összefüggésben tartós hiányosságok mutatkoznak a társas kommunikációban és a társas interakcióban), valamint a
- 2) korlátozott (ismétlődő, sztereotípiás) viselkedés és gondolkodásmód (korlátozott, ismétlődő viselkedési minták, érdeklődések, vagy tevékenységek)

10 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, pp. 50-59*).

A szociális fogyatékoságok abnormális társas közeledést jelentenek, a normális oda-vissza kommunikáció megghiúsulását okozzák, hiányzik az interakciókezdeményezés és annak kölcsönössége. A kommunikációs hiányosságok közé tartozhat a rosszul integrált verbális és nonverbális kommunikáció, a szokatlan szemkontaktus és testbeszéd, a gesztusok megértésének hiánya, az arckifejezések hiánya. Általánosságban elmondható, hogy hiányosságok tapasztalhatók a kapcsolatok kialakításában, azok fenntartásában és megértésében, a társas helyzetekhez való alkalmazkodásban, a képzelet megosztásában és a társakkal szembeni érdeklődés hiányában. A fennmaradó vezető-tüneti domén tekintetében sztereotípiás vagy ismétlődő motoros mozgások, egyformasághoz és rutin cselekvésekhez való ragaszkodás, intenzitását és fókuszát tekintve rendellenes, erősen rögzült érdeklődések és abnormális érzékszervi reaktivitás azonosíthatók be.

A fenti kardinális tünetek mellett az ASD gyakran együtt jár járulékos vagy komorbid tünetekkel, mint például az értelmi fogyatékoság, a figyelemhiány, a hiperaktivitás, a hangulati zavarok, a rohamok, az alvási problémák stb. (Lai et al., *Lancet* 2013, 383(9920):896-910).

25 További gyakori velejáró tüneti domén az ingerlékenység/irritabilitás, amely dühkitöréseket, mások ellen irányuló agressziót, önkárosító magatartást és hangulatingadozásokat foglal magában. Ezenkívül az ASD az adaptív viselkedés jelentős károsodásaival jár. Az ASD tünetei már korai gyermekkorban fennállnak, és jelentős mértékben lerontják a mindennapi, társadalmi beilleszkedési, foglalkozási és egyéb fontos emberi funkciókat.

A hisztamin H3 receptor antagonistákat széles körben vizsgálták különféle betegségek, például Alzheimer-kór, elhízás, szkizofrénia, miokardiális ischaemia, migrén, orrdugulás kezelésére szolgáló gyógyszerek kifejlesztése céljából (Leurs et al., *Nat. Rev. Drug Disc.* 2005, 4:107-120; Berlin et al., *J. Med. Chem.* 2011, 54:26-53). Ezek a vegyületek nagy számban ígéretes preklinikai eredményeket mutattak, és a fejlesztésük klinikai szakaszba lépett olyan indikációkban, mint a Parkinson-kórhoz társuló túlzott nappali álmoság (EDS), obstruktív alvási apnoe-hez kapcsolódó másodlagos EDS, epilepszia, szkizofrénia, demencia és figyelemhiányos/hiperaktivitás zavar (Kuhne et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs* 2011, 20:1629-1648). A hisztamin H3 receptor antagonistákat/inverz agonistákat potenciális farmakoterápiás szereknek tekintik az alvási rendellenességek kezelésében (Barbier and Bradbury, *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 2007, 6:31-43). Eddig azonban csak egy hisztamin H3 receptor antagonista, a Pitolisant (Wakix márkanev alatt), kapott engedélyt az Európai Gyógyszerügynökségtől (EMA) kataplexiás vagy anélküli narkolepsziában szenvedő felnőttek kezelésére (Kollb-Sielecka et al. *Sleep Med.* 2017, 33:125-129). Nevezetesen, az ASD tüneteinek kezelésére nincs szelektív hisztamin H3 receptor antagonista hatásmechanizmussal rendelkező gyógyszer klinikai fejlesztés alatt vagy a piacon.

Baronio és munkatársai arról számoltak be, hogy a hisztamin H3 receptor antagonista ciproxifán 3 mg/kg dózisban intraperitoneálisan adagolva javította a szociális hiányosságokat és a túlzott ismétlődő viselkedést az ASD prenatális valproát modelljében egerekben (Baronio et al., *PLOS One* 2015, 10:1). Ugyanebben a modellben a ciproxifan nem volt hatással a prenatális VPA expozíció által károsodott szociális újdonság preferálására. A ciproxifan a hisztamin H3 receptor nem-szelektív antagonistája. A hisztamin H3 receptorral szembeni antagonizmusán túl, a ciproxifan a humán és patkány monoamin-oxidáz A-t és B-t is gátolja mikromoláris koncentrációtartományban enyhén előnyben részesítve a B monoamin-oxidázt (Hagenow et al., *Sci. Rep.* 2017 7:40541). Az intraperitoneálisan 3 mg/kg dózisban adott ciproxifán a mikromoláris tartományban lévő plazma expozíciót hoz létre (Ligneau et al., *J. Pharm. Exp. Ther.* 1998, 287:658-666). Ezért a Baronio et al. (2015) által leírt viselkedési hatások vagy a monoamin-oxidáz gátlásával, vagy a monoamin-oxidáz és a hisztamin H3 receptor antagonizmus kombinációjával magyarázhatók.

Az autizmus spektrum betegség széles körben elfogadott preklinikai modellje a rágcsló prenatális valproát (valproinsav, VPA) expozíció. Ismert, hogy a prenatális valproát expozíció növeli az ASD kockázatát emberben (Christensen et al, *JAMA* 2013, 309) és az is ismeretes,

hogy a rágsálók intrauterin életében a VPA expozíció az utódokban autisztikus fenotípusú egyedeket eredményez (Rouillet et al, *Neurotox. Teratol.* 2013, 36, 45-56). A VPA-t jellemző módon az embriófejlődés 12. napján adják be a rágsálóknak, amikor az idegcső bezáródik, és az agyidegmagvak kialakulnak, valamint a kisagy kifejlődik. A VPA hiszton-dezacetiláz-gátló hatása zavarja meg a fent említett fejlődési lépéseket, és ezáltal a megszülető utódok autista-szerű fenotípust fognak mutatni (Kataoka et al., *Int. J. Neuropsychopharm.* 2011 16:91-103). Az autista-szerű fenotípus, bár nem kizárólagosan, a a patkány kölykök károsodott kommunikációját, serdülő patkányokban a sérült szociális játék viselkedést, felnőtt patkányokban pedig a háromkamrás vizsgálatban látható hibás szociabilitást jelenti. Mivel a prenatális VPA modell fiziológiás eredete és a tapasztalt tünetek jól összekapcsolhatók az emberi betegséggel, ez az ASD nagy transzlációs értékkel bíró és széles körben elfogadott rágsáló modellje.

Orvosi oldalról az ASD esetében óriási kielégítetlen igény létezik, mivel jelenleg nem áll rendelkezésre farmakológiai kezelés az ASD vezető tünetek kezelésére. Jóllehet nincs engedélyezett gyógyszer a vezető tünetek (szocio-kommunikációs diszfunkciók, valamint korlátolt és ismétlődő viselkedések) kezelésére, a sok rendelkezésre álló ugyanabba a gyógyszer osztályba tartozó hatóanyag közül mindösszesen két antipszichotikum - a riszperidone és az aripirazole – kapta meg az amerikai FDA (USA Food & Drug Administration) engedélyét az ASD-vel együtt járó irritabilitás kezelésére 5-16 éves korú (riszperidone) vagy 6-17 éves korú (aripirazole) gyermekek esetében. Az aripirazole-t erre a célra Japánban is engedélyezték. Noha a klinikai kutatás ezirányban komoly erőfeszítéseket tett, eddig nem sikerült hatékony farmakológiai kezelést kidolgozni az ASD vezető tünetinek enyhítésére.

25 A TALÁLMÁNY RÖVID ISMERTETÉSE

A jelen találmány tárgya az 1 képletű vegyület, annak gyógyszerészetileg elfogadható sói, származékai, gyógyszerkészítményei, metabolitjai és kombinációi alkalmazása autizmus spektrum betegség tüneteinek a kezelésében.

AZ ÁBRÁK RÖVID ISMERTETÉSE

1. **ábra** 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidin-1-il]-etan-1-on dicitrát só (CMPD) ismételt (8 napon át naponta egyszeri) *per os* adagolása megfordította a prenatális valproát-kezelés által kiváltott szociális játék defektust a születést követő 30. napon.
- 5 2. **ábra** 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidin-1-il]-etan-1-on dicitrát só ismételt (8 napon át naponta egyszeri) *per os* adagolása megfordította a prenatális valproát-kezelés által kiváltott szociális preferencia zavarát a születést követő 59. napon.
- 10 3. **ábra** 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidin-1-il]-etan-1-on dicitrát só ismételt (9 napon át naponta egyszeri) *per os* adagolása megfordította a prenatális valproát-kezelés által kiváltott szociális felismerési defektust a születést követő 60. napon.

A TALÁLMÁNY RÉSZLETES ISMERTETÉSE

Az 1 képletű vegyület potenciáljának felmérése céljából azt ASD prenatális valproát modellben vizsgáltuk. Meglepő módon azt találtuk, hogy az 1 képletű vegyület hatása nagyon kedvezőnek bizonyult az említett állatmodellben, amely az ASD számos tünetét megjeleníti. A példákban leírtak szerint a vegyület képes volt megfordítani a viselkedési hiányosságokat azokban a patkányokban, amelyek intrauterin életükben valproát expozíciónak voltak kitéve. Ezek az eredmények azt jelzik, hogy az 1 képletű vegyület és annak származékai terápiásan alkalmazhatók az ASD tünetei ellen humán betegekben.

20 Ennek megfelelően a jelen találmány tárgya az 1 képletű vegyület és/vagy annak származékai és/vagy annak metabolitjai és/vagy azok gyógyászatilag elfogadható sói alkalmazása az ASD tüneteinek kezelésében.

Egy másik előnyös megvalósítási mód szerint a jelen találmány tárgya az 1 képletű vegyület vagy annak gyógyászatilag elfogadható sói alkalmazása az ASD tüneteinek a kezelésében.

25 Egy másik előnyös megvalósítási mód szerint a jelen találmány tárgya az 1 képletű vegyület és/vagy annak származékai és/vagy annak metabolitjai és/vagy azok gyógyászatilag elfogadható sói alkalmazása az ASD vezető tüneteként jelentkező szocio-kommunikációs zavarok kezelésében.

Egy másik előnyös megvalósítási mód szerint a jelen találmány tárgya az 1 képletű vegyület és/vagy annak származékai és/vagy annak metabolitjai és/vagy azok gyógyászatilag elfogadható sói alkalmazása az ASD vezető tüneteként jelentkező korlátozott és ismétlődő viselkedések kezelésében.

- 5 Egy másik előnyös megvalósítási mód szerint a jelen találmány tárgya az 1 képletű vegyület és/vagy annak származékai és/vagy annak metabolitjai és/vagy azok gyógyászatilag elfogadható sói alkalmazása az ASD-hez társuló irritabilitás kezelésében.

- 10 Ugyancsak a jelen találmány tárgyat képezi az 1 képletű vegyületet és/vagy annak származékait és/vagy annak metabolitjait és/vagy azok gyógyászatilag elfogadható sóit, valamint gyógyszerészetileg elfogadható excipienseket tartalmazó gyógyszerkészítmény alkalmazása az ASD tüneteinek a kezelésében.

- 15 Szintén a jelen találmány tárgyat képezi az 1 képletű vegyületet és/vagy annak származékait és/vagy annak metabolitjait és/vagy azok gyógyászatilag elfogadható sóit, valamint gyógyszerészetileg elfogadható excipienseket tartalmazó gyógyszerkészítmény alkalmazása az ASD vezető tüneteinek a kezelésében.

Egy másik előnyös megvalósítási mód szerint a jelen találmány tárgya olyan fentiekben említett gyógyszerkészítmény, ahol az ASD vezető tünete szocio-kommunikációs zavarokban nyilvánul meg.

- 20 Egy másik előnyös megvalósítási mód szerint a jelen találmány tárgya olyan fentiekben említett gyógyszerkészítmény, ahol az ASD vezető tünete korlátozott és ismétlődő viselkedésekben nyilvánul meg.

Egy másik előnyös megvalósítási mód szerint a jelen találmány tárgya olyan fentiekben említett gyógyszerkészítmény, ahol a kezelendő állapot ADS-hez társuló irritabilitás.

- 25 Szintén a jelen találmány tárgyat képezi az ASD kezelésére szolgáló eljárás, amely az 1 képletű vegyület és/vagy annak származékai és/vagy annak metabolitjai és/vagy azok gyógyászatilag elfogadható sói terápiásan hatásos mennyiségének az arra rászoruló alanynak történő beadásából áll.

Szintén a jelen találmány tárgyat képezi az ADS tüneteinek a kezelésére szolgáló eljárás, amely az 1 képletű vegyület és/vagy annak származékai és/vagy annak metabolitjai és/vagy azok

gyógyászati lag elfogadható sói terápiásan hatásos mennyiségének az arra rászoruló alany nak történő beadásából áll.

Egy másik előnyös megvalósítási mód szerint a találmány tárgyát képezi az ADS vezető tüneteként megnyilvánuló szocio-kommunikációs zavarok kezelésére szolgáló eljárás, amely az 1 képletű vegyület és/vagy annak származékai és/vagy annak metabolitjai és/vagy azok gyógyászati lag elfogadható sói terápiásan hatásos mennyiségének az arra rászoruló alany nak történő beadásából áll.

Egy másik előnyös megvalósítási mód szerint a találmány tárgyát képezi az ADS vezető tüneteként megnyilvánuló korlátozott és ismétlődő viselkedések kezelésére szolgáló eljárás, amely az 1 képletű vegyület és/vagy annak származékai és/vagy annak metabolitjai és/vagy azok gyógyászati lag elfogadható sói terápiásan hatásos mennyiségének az arra rászoruló alany nak történő beadásából áll.

Egy másik előnyös megvalósítási mód szerint a találmány tárgyát képezi ADS-hez társuló irritabilitás kezelésére szolgáló eljárás, amely az 1 képletű vegyület és/vagy annak származékai és/vagy annak metabolitjai és/vagy azok gyógyászati lag elfogadható sói terápiásan hatásos mennyiségének az arra rászoruló alany nak történő beadásából áll.

Szintén a jelen találmány tárgyát képezi az ADS tüneteinek a kezelésére szolgáló eljárás, amely az 1 képletű vegyületet és/vagy annak származékait és/vagy annak metabolitjait és/vagy azok gyógyászati lag elfogadható sóit terápiásan hatásos mennyiségben tartalmazó gyógyszerkészítménynek az arra rászoruló alany nak történő beadásából áll.

A jelen bejelentés szerinti készítmények beadhatók szájon át, bőrön keresztül, parenterálisan, orron keresztül vagy rektálisan. A készítmények az arra alkalmas formuláció alakjában különösen szájon át adhatók be. A 1 képletű vegyület vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sói, származéka vagy metabolitja dózissai a bejelentés szerinti készítményekben olyan módon állíthatók be, hogy annyi aktív hatóanyagot biztosítsanak, amely a kívánt terápiás választ eredményezi. Ezért a dózis szint függ a kívánt terápiás választól, a beadás módjától, a kezelés várható időtartamától és egyéb olyan tényezőktől, mint a beteg életkora, neme vagy testtömege. A dózisok napi 0,01 mg-tól 40 mg-ig terjednek, és az elvárt hatás elérése érdekében titrálhatók. A napi dózisok előnyösen 0,01 mg és 20 mg közötti értékek, előnyösebben a napi dózis 0,01 mg és 1 mg közötti.

Az 1 képletű vegyület legalább egy másik olyan hatóanyag összetevővel kombinációban is alkalmazható, amely már ez idáig is használatos az ASD járulékos tüneteinek kezelésére (például pszichostimulánsok, antipszichotikumok, az oxitocin/vazopresszin receptor rendszerre ható vegyületek, antidepresszánsok, szorongásgátlók, vérnyomáscsökkentők, antiepileptikumok, narkotikumok, spazmolitikumok vagy más szerek).

A jelen találmány tárgyát képezik azok a gyógyszerkészítmények, amelyek a fentiekben definiált 1 képletű vegyületből és egy vagy több egyéb hatóanyag összetevő kombinációjából állnak. A gyógyszerkészítmény a legalább egy találmány szerinti vegyületet tartalmazhatja egy vagy több egyéb hatóanyag összetevőt együtt egyetlen vagy különálló dózis formában kiszerelve. A kombinációs készítmény adagolható egyidejűleg, külön-külön vagy egymás után.

A találmány tárgyát képezik továbbá olyan gyermekgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerkészítmények, bár nem kizárólagosan, mint az oldatok, szirupok, elixírek, szuszpenziók, szuszpenziók készítésére szolgáló porok, diszpergálódó vagy pezsgőtabletták, rágótabletták, szájban diszpergálódó tabletták, tabletták vagy bevonattal ellátott tabletták, orális pezsgő porok vagy granulák, kapszulák.

A pszichostimulánsok közé tartoznak, de nem kizárólagosan, a központi idegrendszerre ható szimpatomimetikumok (amfetamin, metilfenidát, modafinil, atomoxetin), nootropikumok vagy más pszichostimulánsok (vinpocetin, donepezil, memantin).

Az antipszichotikumok közé tartoznak, de nem kizárólagosan, a tipikus és atipikus antipszichotikumok, mint például a haloperidol, a pimozid, a klozapin, az olanzapin, a kvetiapin, a sertindol, a ziprazidon, a lurazidon, a riszperidon, az aripiprazol, a brexpiprazol, az iloperidon, a paliperidon, a lítium.

Az antidepresszánsok közé tartoznak, de nem kizárólagosan, a nem szelektív monoamin újrafelvétel inhibitorok (deipramin, imipramin, klomipramin, amitriptilin, nortriptilin), szerotonin modulátor és stimulátorok (vilazodon, vortioxetin), szelektív szerotonin visszavétel gátlók (fluoxetin, paroxetin, szertralin, fluvoxamin, citalopram, eszscitalopram), nem-hidrazid-monoamin-oxidáz gátló (moklobemid) vagy más szerek (mianserin, trazodon, nefazodon, mirtazapin, tianeptin, venlafaxin, milnacipran, reboxetin, duloxetin, agomelatin, bupropion, gepiron).

A szorongásgátlók közé tartoznak, de nem kizárólagosan, a benzodiazepinek (diazepam, klorodiazepoxid, oxazepam, lorazepam, alprazolam), azaspirod-dionok (buspiron).

A vérnyomáscsökkentők közé tartoznak, de nem kizárólagosan, az imidazolin receptor agonisták (klonidin, guanfacin) és ezeknek az anyagoknak a kombinációja diuretikummal.

Az antiepileptikumok közé tartoznak, de nem kizárólagosan, a barbiturátok és származékaik (fenobarbitál), hidantoin-származékok (fenitoin), szukcinimid-származékok (etoszuximid),
 5 benzodiazepin-származék klonazepam, karboxamidszármazékok (karbamazepin, oxkarbazepin), zsírsav-származékok (valproinsav, valpromid, vigabatrin, tiagabin) és más antiepileptikumok (lamotrigin, topiramát, gabapentin, levetiracetám, zonisamid, pregabalin).

A narkotikumok közé tartoznak, de nem kizárólagosan, a barbiturátok (pentobarbitál), benzodiazepinek (midazolám), ciklopirrolon-benzodiazepin-származékok (zopiklon,
 10 zolpidem), melatonin receptor agonisták (melatonin, ramelteon).

Spazmolitikus vagy görcsoldó szerek közé tartoznak, de nem kizárólag, a centrálisan ható szerek (baclofen, arbaclofen, tolperizon) és papaverin.

Más szerek közé tartoznak, de nem kizárólagosan, bizonyos gyógyhatású szerek (probiotikumok, emésztési elősegítő anyagok/emésztőanyagok, gyógynövény kivonatok),
 15 vitaminok (mind vízben oldódó, mind zsírban oldódó, például, de nem kizárólag, A-vitamin, D3, E, K, B1), B5, B6, B12, C vagy ezek származékai) és a táplálékkiegészítők (koenzimek, pl. Q10, flavonoidok, pl.: resveratrol, lecitin, telítetlen zsírsavak, beleértve a $\omega 3$ és $\omega 6$ zsírsavakat is).

Ennek megfelelően a találmány tárgyát képezi olyan autizmus spektrum betegség kezelésére
 20 szolgáló gyógyszerkészítmény is, amelyet

1) 1 képletű vegyület és/vagy annak származékai és/vagy annak metabolitjai és/vagy azok gyógyszerészetileg elfogadható sói

és

2) legalább egy, a pszichostimulánsok/nootropikumok, antipszichotikumok, antidepresszánsok, szorongásgátlók, vérnyomáscsökkentők, antiepileptikumok,
 25 narkotikumok és spazmolitikus szerek által alkotott csoportból kiválasztott adjuváns terápiás szer,

és

3) egy vagy több gyógyszerészetileg elfogadható hordozó, hígítószer és segédanyag alkotnak.

Ezzel egyidejűleg a jelen találmány tárgyát képezi az 1 képletű vegyületből és/vagy annak származékaiból és/vagy annak metabolitjaiból és/vagy azok gyógyszerészetileg elfogadható sóiból, valamint legalább egy adjuváns terápiás szerből álló gyógyszerkészítmény alkalmazása az ASD tüneteinek kezelésében.

Egyik előnyös megvalósítási mód szerint a bejelentés olyan fentiekben meghatározott kombinációs gyógyszerkészítmény alkalmazásra vonatkozik, ahol a legalább egy adjuváns terápiás szer a pszichostimulánsok/nootropikumok, antipszichotikumok, antidepresszánsok, szorongásgátlók, vérnyomáscsökkentők, antiepileptikumok, narkotikumok és spazmolitikumok által alkotott csoportból kerül kiválasztásra.

Egy másik előnyös megvalósítási mód szerint a bejelentés olyan fentiekben meghatározott kombinációs gyógyszerkészítmény alkalmazásra vonatkozik, ahol a pszichostimulánsok/nootropikumok az amfetamin, metilfenidát, modafinil, atomoxetin, vinpocetin, donepezil és memantin által alkotott csoportból kerülnek kiválasztásra.

Egy másik előnyös megvalósítási mód szerint a jelen bejelentés olyan fentiekben meghatározott kombinációs gyógyszerkészítmény alkalmazásra vonatkozik, ahol az antipszichotikumok a haloperidol, pimozid, klozapin, olanzapin, kvetiapin, sertindol, ziprazidon, lurazidon, riszperidon, aripiprazol, Kariprazin, brexpiprazol, iloperidon, paliperidon és lítium által alkotott csoportból kerülnek kiválasztásra.

Egy másik előnyös megvalósítási mód szerint a jelen bejelentés olyan fentiekben meghatározott kombinációs gyógyszerkészítmény alkalmazásra vonatkozik, ahol az oxitocin/vazopresszin receptor rendszerre ható vegyületek az oxitocin, carbetocin, arginin-vazopresszin, balovaptan, relcovaptan, conivaptan, selepressin, nelivaptan, tolvaptan és atosiban által alkotott csoportból kerülnek kiválasztásra.

Egy másik előnyös megvalósítási mód szerint a jelen bejelentés olyan fentiekben meghatározott kombinációs gyógyszerkészítmény alkalmazásra vonatkozik, ahol az antidepresszánsok a deipramin, imipramin, klomipramin, amitriptilin, nortriptilin, vilazodon, vortioxetin, fluoxetin, paroxetin, szertralin, fluvoxamin, citalopram, eszscitalopram, moklobemid, mianserin, trazodon, nefazodon, mirtazapin, tianeptin, venlafaxin, milnacipran, reboxetin, duloxetin, agomelatin, bupropion és gepiron által alkotott csoportból kerülnek kiválasztásra.

Egy másik előnyös megvalósítási mód szerint a jelen bejelentés olyan fentiekben meghatározott kombinációs gyógyszerkészítmény alkalmazásra vonatkozik, ahol a szorongásoldók a diazepam, klorodiazepoxid, oxazepam, lorazepam, alprazolam és a buspiron által alkotott listából kerülnek kiválasztásra.

- 5 Egy másik előnyös megvalósítási mód szerint a jelen bejelentés olyan fentiekben meghatározott kombinációs gyógyszerkészítmény alkalmazásra vonatkozik, ahol a vérnyomáscsökkentő szer a klonidin és a guanfacin közül kerül kiválasztásra.

- 10 Egy másik előnyös megvalósítási mód szerint a jelen bejelentés olyan fentiekben meghatározott kombinációs gyógyszerkészítmény alkalmazásra vonatkozik, ahol az antiepileptikumok a fenobarbitál, fenitoin, etoszuximid, klonazepam, karbamazepin, oxkarbazepin, valproinsav, valpromid, vigabatrin, tiagabin, lamotrigin, topiramát, gabapentin, levetiracetám, zonisamid és pregabalin által alkotott csoportból kerülnek kiválasztásra.

- 15 Egy másik előnyös megvalósítási mód szerint a jelen bejelentés olyan fentiekben meghatározott kombinációs gyógyszerkészítmény alkalmazásra vonatkozik, ahol a narkotikumok a pentobarbitál, midazolam, zopiklon, zolpidem, melatonin és ramelteon által alkotott csoportból kerülnek kiválasztásra.

- 20 Egy másik előnyös megvalósítási mód szerint a jelen bejelentés olyan fentiekben meghatározott kombinációs gyógyszerkészítmény alkalmazásra vonatkozik, ahol a spazmolitikus szerek a baclofen, arbaclofen, tolperizon és papaverin által alkotott csoportból kerülnek kiválasztásra.

Gyógyszerkészítmények előállítás

- 25 Az alábbi formulációs példák a jelen találmány szerinti jellegzetes gyógyászati készítményeket szemléltetik. Ugyanakkor a jelen találmány nem korlátozódik az alábbi gyógyszerkészítményekre.

A) Szilárd orális dózis formák

Tabletták

Hatóanyag(ok)	0,005 – 90%
Töltőanyag	1 – 99,9%
Kötőanyag	0 – 20%
Szétesést elősegítő adalék	0 – 20%
Síkosítószer	0 – 10%
Egyéb specifikus excipiens(ek)	0 – 50%

B) Parenteralis dózis formák

Intravénás injekciók

Hatóanyag(ok)	0,001 – 50%
Oldószer	10 – 99,9%
Társ-oldószer	0 – 99,9%
Ozmotikus szer	0 – 50%
Pufferező szer	q.s.

C) Egyéb dózis formák

Kúpok

Hatóanyag(ok)	0,0003 – 50%
Kúp alapanyagok	1 – 99,9%
Felületaktív anyagok	0 – 20%
Síkosítószer	0 – 20%
Tartósítószer	q.s.

DEFINÍCIÓK

A "hatóanyag" elnevezés az 1 képletű vegyületet, annak gyógyszerészetileg elfogadható sóit, aktív metabolitjait és származékait jelenti.

- 5 Az „aktív metabolit” kifejezés olyan metabolitokat jelent, amelyek különböző biotranszformációs utakon keletkeznek és amelyek biológiai aktivitása az alapvegyülethez hasonló.

Az „affinitás” kifejezés azt mutatja meg hogy egy gyógyszer milyen erős hajlamot mutat acélponttal való kölcsönhatásra.

Az "antagonista" kifejezés olyan vegyületet jelent, amely kapcsolódik az adott receptorhoz, és nem vált ki receptorális választ, vagy megakadályozza a választ, amelyet ugyanannak a receptornak az agonistája generál.

A „származék” kifejezés olyan vegyületeket jelent, amelyek a találmány szerinti vegyület kémiai módosításával jönnek létre, ily módon, de nem kizárólagosan, prodrugok, deuterált vegyületek, stb. előállítására kerül sor.

Az „exapiens” elnevezés olyan kémiai vegyületet határoz meg, amely lehetővé teszi a hatóanyag sejtekbe vagy szövetekbe jutását. A készítményben alkalmazható excapiensek a következő olyan kategóriákból választhatók ki, bár nem kizárólagosan, mint a tabletták és kapszulák töltőanyagai, a tabletták és kapszulák kötőanyagai, módosított hatóanyag kibocsátást biztosító szerek, szétesést elősegítő adalékok, csúsztatószerkezetek, síkosítószerkezetek, édesítőszerkezetek, íz-fedő szerek, aromaanyagok, bevonószerkezetek, felületaktív anyagok, stabilizálószerkezetek, konzerválószerkezetek vagy antioxidánsok, pufferezőszerkezetek, komplexképző szerek, nedvesítő vagy emulgeálószerkezetek, az ozmotikus nyomásbeállítására szolgáló sók, liofilizáló excapiensek, mikrokapszulázó szerek, kenőcs alapanyagok, penetráció fokozók, oldhatóságjavító szerek, oldószerkezetek, kúp alapanyagok, szuszpendálószerkezetek. Megfelelő gyógyszerészeti excapiensek lehetnek például: keményítő, mikrokristályos cellulóz, talkum, glükóz, laktóz, zselatin, szilíciumdioxid, talkum, magnézium-sztearát, nátrium-sztearát, glicerín-monosztearát, cellulóz származékok, nátrium-klorid, glicerín, propilén-glikol, víz, etanol és ehhez hasonló.

Az „inverz agonista” kifejezés olyan ágenszt jelent, amely konstitutívan aktív receptorokhoz kötődik és csökkenti azok aktivitását, ezáltal az agonistával ellentétes farmakológiai választ vált ki.

A „beteg” kifejezés olyan emberre vonatkozik, akinél ASD-t diagnosztizáltak.

A "gyógyszerészetileg elfogadható" kifejezést olyan összetevő esetében használjuk, amely alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására, és teljesen biztonságos, nem toxikus és sem biológiailag, sem más módon nem jár nemkívánatos hatásokkal, és olyan anyagokat foglal magában, amelyek humán gyógyszerészeti felhasználásra elfogadhatók.

A "gyógyszerkészítmény" kifejezés a találmány szerinti vegyületek más kémiai komponensekkel, így gyógyszerészetileg elfogadható segédanyagokkal, például

hígítószerekkel vagy hordozókkal alkotott keverékére vonatkozik. A gyógyszerkészítmény teszi lehetővé a vegyület beadását a kezelés alanyának.

A "gyógyszerészetileg elfogadható só" elnevezés olyan hagyományos savaddíciós só, amely az 1 képletű vegyület biológiai hatékonyságát és tulajdonságait megőrzi, és amely arra alkalmas
 5 nem mérgező szerves vagy szervetlen savakkal képezhető. A savaddíciós sók közé tartoznak például az olyan szervetlen savakkal képezett sók, de nem kizárólagosan, mint (mono- vagy di) hidroklorid sav, (mono- vagy di) hidrobromid sav, hidrogénjodid, kénessav, szulfámsav, foszforsav, salétromsav és perklórsav, valamint az olyan szerves savakkal képezett sók, bár nem kizárólagosan, mint az esetsav, propionsav, benzoosav, glikolsav, fenilecetsav, szalicilsav,
 10 malonsav, maleinsav, oleinsav, pamoinsav, palmitinsav, benzolszulfonsav, toluolszulfonsav, metánszulfonsav, oxálsav, borkősav, borostyánkősav, mono- vagy di-citromsav, almasav, tejsav, glutaminsav, fumársav és ehhez hasonlóak. Ezek a sók gyakran előnyösebb oldhatósági tulajdonságokat mutatnak, mint az azok előállítására szolgáló vegyületek és ezért alkalmasabbak a különféle gyógyszerkészítmények gyártásában való felhasználásra.

15 A „szelektív” elnevezés az jelenti, hogy egy ligandum kielégítő módon preferenciálisabban kapcsolódik egy adott molekulárs célponthoz, mint egyéb célpontokhoz, ami végül eltérő farmakológiai aktivitást eredményezhet.

Ahogy az a jelen leírásban alkalmazzuk, a „kezelés” kifejezés vonatkozik a beteg vagy a betegséggel diagnosztizált vagy abban szenvedő alany egy speciális kóros állapota enyhítésére,
 20 az állapota egy vagy több tünetének megszüntetésére vagy csökkentésére, a betegsége státus progressziójának lassítására vagy megállítására, és a patológias állapota kiújulásának a megelőzésére vagy késleltetésére.

A prenatális valproát modell

25 Ahogy az a technika állásának ismertetésekor leírtuk, a prenatális valproát (VPA) modell kiváló konstrukciós és tüneti validitással bír, ezért az ASD széles körben elfogadott betegségmodellje. Mivel nincs engedélyezett gyógyszer a piacon az ASD vezető tüneteinek kezelésére, a modell prediktív érvényességét csak olyan vegyületek alapján lehet megbecsülni, amelyek hatékonysági jeleket mutattak embereken. Az ASD alanyokban hatékonysági jeleket
 30 kiváltó vegyületek közé tartozik például az oxitocin (Andari et al., *PNAS* 2010, 107:4389-4394). Úgy találták, hogy az oxitocin javítja a prenatális VPA modellben előidézett

viselkedésbeli károsodásokat (Hara et al., *Horm. Behav.* 2017, 96:130-137), ezért feltehetően ez a modell képes lehet prognosztizálni a humán betegek ASD vezető tüneteinek kezelésére való alkalmasságot.

- Ebben az eljárásban az időzített módon párosított nőstény Wistar patkányoknak egyszeri
 5 kezeléssel VPA-t (300-600 mg/kg, *i.p.*) adnak be a vemhesség 12,5-dik napján. Az utódokat a szokásos laboratóriumi körülmények között tartják a viselkedési vizsgálatig. Az állatokat 4-es csoportokban a szokásos ketrecekben helyezik el, és 22-24 °C-os hőmérsékleten tartják standard 12 órás váltakozású fény/sötétség ciklusban, ad libitum táplálék és víz hozzáférés biztosítása mellett. A vizsgálat részét képező gyógyszeres kezelés után az utódokat az autista-
 10 szerű viselkedés kiértékelése szempontjából releváns tesztekben megvizsgálják. Ezek a tesztek szociális játékot, szociális preferenciát és társfelismerést vizsgálnak. Ezek a tesztek alkalmasak olyan viselkedési elemek felmérésére, amelyek a kísérleti állatokban megfigyelhetők az ASD vezető tüneteinek. A vizsgált vegyület hatékonysága (azaz a prenatális VPA-expozíció által kiváltott viselkedési zavar javulása) jelezheti az ASD vezető tüneteinek gyógykezelésére való
 15 alkalmasságot. A vizsgált gyógyszer dózisait a dicitrátos esetében 2,07 korrekciós tényezővel korrigáljuk és szabad bázisban fejezzük ki. Itt hivatkozunk a bejelentő által benyújtott párhuzamos szabadalmi bejelentésre, amelynek címe „Szelektív hisztamin H3 receptor antagonistá savaddíciós sók és eljárás azok előállítására”, amelyben a sókat, beleértve a dicitrátosót, részletesen ismertetjük
- 20 A károsodott társas-kommunikatív funkció kimutatásának módja a születés előtt VPA-val kezelt utódokban a patkánykölykök anyaállattól történő elválasztással indukált ultrahangkeltése (Gandal et al., *Biol. Psychiatry* 2010, 68, 1100-1106). Az ultrahang hívások indukálásához a születés előtt VPA-val kezelt patkány kölyköket egyenként ketrecbe helyezik, ahol az ultrahangos hangkibocsátástultrahangra érzékeny mikrofonokkal rögzítik. Az
 25 ultrahangokat SonoTrack szoftverrel (Metris bv. Hollandia) rögzítik és számszerűsítik. A születés utáni 11-12. napokon 10 perces mérésekkel határozzák meg az alap ultrahang kibocsátást. Az állatokat az alap hangkeltésük alapján homogén csoportokra osztják. A születés utáni 13. napon az állatokat a mérés előtt 60 perccel a megfelelő gyógyszer dózisokkal vagy vivőanyaggal *p.o.* kezelik, majd az adatfelvételig visszateszik azokat az alomba. Az
 30 ultrahangon történő hangkibocsátásokszámát 10 percig rögzítik. Az ultrahang hívások statisztikai analízisét nem-parametrikus Kruskal-Wallis teszt és a post hoc Dunnett teszt segítségével végzik.

A szociális játék egy olyan társas érintkezési forma, amely nagyon jellemző az adolescens korú emlősökre, beleértve a rágcsálókat és az embereket is. (Vanderschuren and Trezza, *Curr. Topics Behav. Neurosci.* 2014, 16:189-212). A szociális játékokban mutatott viselkedés, amely prediktív a felnőtt kori társas kapcsolati működésekre, a születés előtt VPA-kezelt utódokban defektust mutat (Schneider and Przewlocki *Neuropsychopharmacology* 2005, 30:80-89). A születés utáni 30. napon, a teszthevegyülettel végzett 8 napos kezelést követően értékelik ki a prenatálisan VPA-val kezelt patkányok fiatalkori játék viselkedését. A vizsgálatot ugyanabból a kezelt csoportból kivett állatpárokkal egy számukra ismeretlen teszt berendezésben hajtják végre 15 perces megfigyelés során. Az állatok játék tevékenységét a szociális játék viselkedés időtartamát mérve számszerűsítik. A statisztikai elemzéshez egyutas ANOVA-t és Student t tesztet alkalmaznak.

A 3-kamrás készülékben meghatározott szociális preferencia és felismerő memória vizsgálatok a patkányok intakt szociális viselkedésének további indikátorai. A normál szociális viselkedéshez szükséges a fajtársak preferálása a tárgyakhoz képest, valamint az ismerős és újszerű fajtársak közötti megkülönböztetés képessége. Ezek a képességek a prenatális VPA modellben hibásak (Bambini-Junior et al., *Brain Res.* 2011, 1408:8-16). A szociális preferenciát és a társ-felismerő memóriát 3-kamrás készülékben vizsgálják. A születést követő 59. napon a születés előtt VPA-val kezelt patkányokat a teszthevegyülettel történő 8 napos *per os* kezelés követően szociális preferencia vizsgálatnak vetik alá. A születést követő 60. napon ugyanezeknek a patkányoknak a társ felismerő memóriáját vizsgálják a teszthevegyülettel végzett 9 napos *per os* kezelés után. A statisztikai elemzéshez kétutas ANOVA-t és Student t tesztet alkalmaznak.

AZ ÁBRÁK RÉSZLETES ISMERTETÉSE

1. ábra 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidin-1-il]-etán-1-on-dicitrát (CMPD) ismételt (8 napon át naponta egyszer) *per os* adagolása visszafordította a születés előtt valproát kezeléssel kiváltott szocio-kommunikációs defektusokat a születés utáni 30. napon. (* $P < 0.05$ Student t-teszt *versus* „prenatális VPA + vivőanyag kezelés” (VPA + VEH)). Az 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidin-1-il]-etán-1-on-dicitrát hatása statisztikailag szignifikáns volt 0,003, 0,1 és 0,1 1 mg/kg dózisokban (+ $p < 0,05$ Bonferroni *post hoc* teszt *versus* „VPA + VEH”). VEH + VEH jelenti a születés előtti

vivőanyag kezelést kombinálva a viselkedési tesztet megelőző vivőanyag kezeléssel. VPA + VEH esetében az állatok születés előtt VPA-t kaptak és ez vivőanyag kezeléssel volt kombinálva a viselkedési tesztet megelőzően. VPA + CMPD/0,01, CMPD/0,1 and CMPD/1 csoportok azok, amelyek születés előtt VPA-t kaptak, melyet rendre 0,01, 0,1 and 1 mg/kg dózisú 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidin-1-il]-etán-1-on-dicitrátsó beadása követett.

2. ábra 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidin-1-il]-etán-1-on-dicitrátsó (CMPD) ismételt (8 napon át naponta egyszer) *per os* adagolása visszafordította a születés előtti valproát kezeléssel kiváltott szociális preferencia defektust a születés utáni 59. napon (* $P < 0.05$ Student t-teszt *versus* „prenatalis VPA + vivőanyag kezelés” (VPA + VEH). Az 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidin-1-il]-etán-1-on-dicitrátsó hatása 0,1 és 1 mg/kg dózisokban (+ $p < 0,05$ Bonferroni *post hoc* teszt *versus* „VPA + VEH”) volt statisztikailag szignifikáns. A VEH + VEH jelenti a terhesség előtti vivőanyag kezelést kombinálva a viselkedési tesztet megelőző vivőanyag kezeléssel. A VPA + VEH esetében az állatok születés előtt VPA-t kaptak és ez vivőanyag kezeléssel volt kombinálva a viselkedési tesztet megelőzően. A VPA + CMPD/0,01, CMPD/0,1 és CMPD/1 csoportok azok, amelyek születés előtt VPA-t kaptak, amelyet rendre 0,01, 0,1 and 1 mg/kg dózisú 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidin-1-il]-etán-1-on-dicitrát beadása követett.

3. ábra 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidin-1-il]-etán-1-on-dicitrát só megismételt (9 napon át naponta egyszer) *per os* adagolása visszafordította a születés előtti valproát kezeléssel kiváltott szociális felismerési defektust a születés utáni 60. napon (* $P < 0.05$ Student's t-teszt; „új” *versus* „ismerős”). „Ismerős” a kísérleti állatok által már ismert egyedek vizsgálatával eltöltött időt jelöli, az „új” pedig a kísérleti állat által a még ismeretlen egyed vizsgálatával eltöltött időt jelöli. Az 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidin-1-il]-etán-1-on-dicitrát hatása 1 mg/kg dózisban (+ $p < 0,05$ Bonferroni *post hoc* teszt *versus* „prenatalis VPA + vivőanyag kezelés” (VPA + VEH) ismerős) volt statisztikailag szignifikáns. A VEH + VEH jelenti a terhesség előtti vivőanyag kezelést kombinálva a viselkedési tesztet megelőző vivőanyag kezeléssel. A VPA + VEH esetében az állatok születés előtt VPA-t kaptak, és ez vivőanyag kezeléssel volt kombinálva a viselkedési

tesztet megelőzően. A VPA + CMPD/0,01, CMPD/0,1 és CMPD/1 csoportok azok, amelyek születés előtt VPA-t kaptak, amelyet rendre 0,01, 0,1 and 1 mg/kg dózisú 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidin-1-il]-etán-1-on-dicitrát beadása követett.

A következő példák az oltalmi kör korlátozása nélkül a találmány szemléltetésére szolgálnak.

5

KIVITELI PÉLDÁK

1. PÉLDA

Az 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidin-1-il]-etán-1-on-dicitrátot prenatálisan valproáttal kezelt patkányokon szociális játék vizsgálatban teszteltünk (1. ábra). A szubakut (8 napon keresztül naponta egyszeri) 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidin-1-il]-etán-1-on-dicitrát adagolás patkányok szociális játék viselkedésére gyakorolt hatását az 1. ábrán mutatjuk be. Az ábrázolt adatok csoportonként 4 páradoleszcens hím patkány (születés utáni 30. napon) átlag $\pm$ SEM (SEM=az átlagérték standard hibája) értékei. Az 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidin-1-il]-etán-1-on-dicitrát szájon át adagolva részlegesen megfordította a valproáttal kezelt utódok szociális játék hiányosságait 0,1 mg/kg dózis mellett érve el a szignifikancia szintet. Így a találmány szerinti vegyület képes volt csökkenteni ezt a prenatális valproát kezeléssel kiváltott szociális viselkedésbeli defektust.

20

2. PÉLDA

Az 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidin-1-il]-etán-1-on-dicitrát prenatálisan valproáttal kezelt patkányok szociális preferencia viselkedésére gyakorolt hatását vizsgáltuk 3 kamrás berendezésben (2. ábra). A szubakut (8 napon keresztül naponta egyszeri) 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidin-1-il]-etán-1-on-dicitrát adagolásnak a szociális preferencia viselkedésére gyakorolt hatását a 2. ábrán mutatjuk be. Az ábrázolt adatok csoportonként 8 hím patkány (születés utáni 59. napon) átlag $\pm$ SEM (SEM=az átlagérték standard hibája) értékei. Az 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidin-1-il]-etán-1-on-dicitrát szájon át adagolva teljesen megfordította a

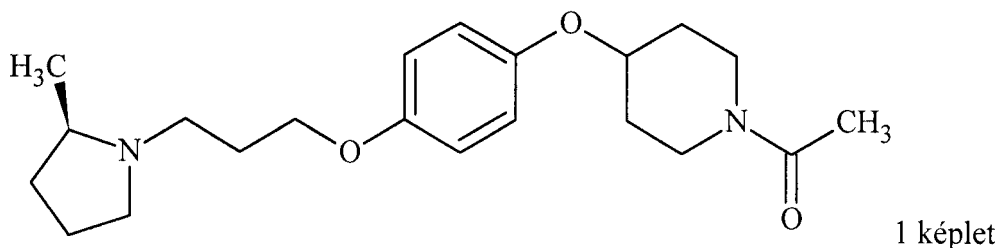
valproáttal kezelt utódok szociális preferencia defektusait 1 mg/kg dózissal. Így a találmány szerinti vegyület képes volt csökkenteni ezt a prenatális valproát kezelés által kiváltott szociális viselkedésbeli defektust.

5 3. PÉLDA

Az 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidin-1-il]-etán-1-on-dicitrát prenatálisan valproáttal kezelt patkányok szociális felismerési memóriájára gyakorolt hatását vizsgáltuk 3 kamrás berendezésben (3. ábra). A szubakut (9 napon keresztül naponta egyszeri) 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidin-1-il]-etán-1-on-dicitrát adagolásnak a szociális felismerési memóriára gyakorolt hatását a 3. ábrán mutatjuk be. Az ábrázolt adatok csoportonként 8 hím patkány (születés utáni 60. napon) átlag $\pm$ SEM (SEM=az átlagérték standard hibája) értékei. Az 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidin-1-il]-etán-1-on-dicitrát szájon át adagolva teljesen megfordította a valproáttal kezelt utódok szociális memória zavarait 1 mg/kg dózissal. Így a találmány szerinti vegyület képes volt csökkenteni ezt a prenatális valproát kezelés által kiváltott szociális viselkedésbeli defektust.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az 1 képletű vegyület



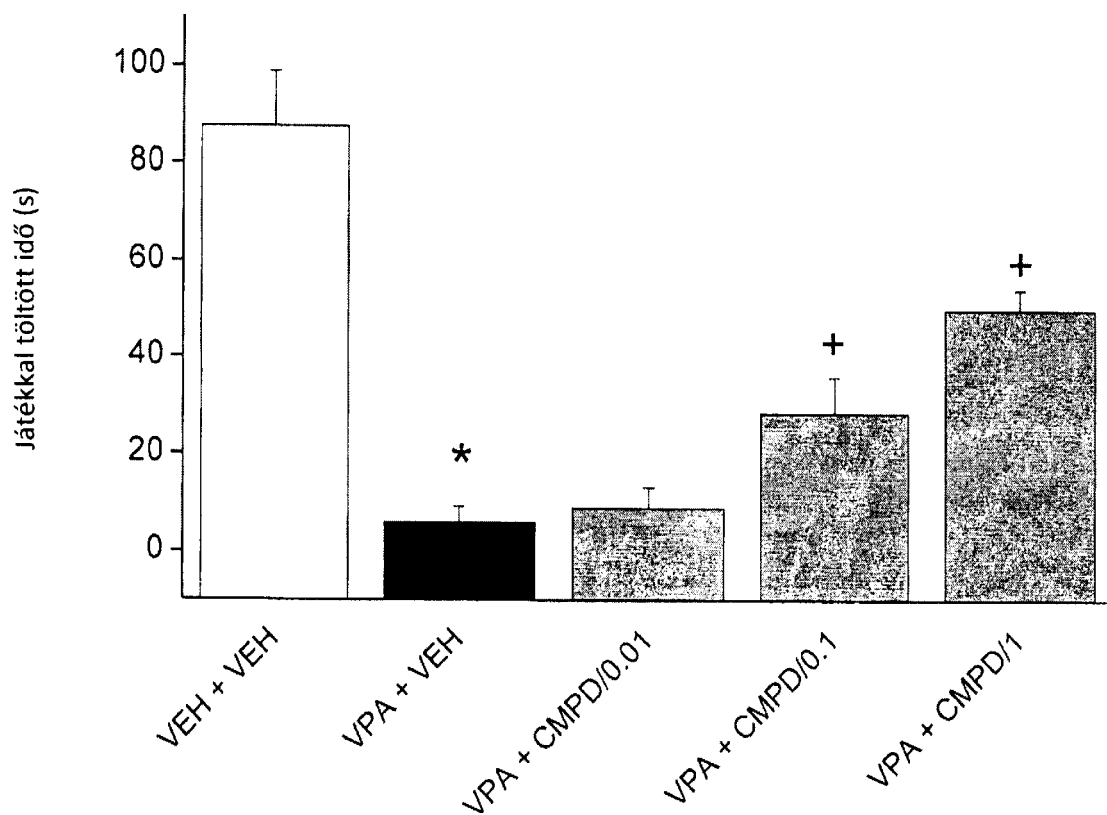
és annak gyógyszerészetileg elfogadható sói alkalmazása autizmus spektrum betegség (ASD) kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás az ASD tüneteinek a kezelésére.
3. A 2. igénypont szerinti alkalmazás az ASD vezető tüneteinek a kezelésére.
4. A 3. igénypont szerinti alkalmazás az ASD vezető tüneteiként jelentkező szocio-kommunikációs zavarok kezelésére.
5. A 3. igénypont szerinti alkalmazás az ASD vezető tüneteiként jelentkező korlátozott és ismétlődő viselkedések kezelésére.
6. A 2. igénypont szerinti alkalmazás ASD-hez társuló irritabilitás kezelésére.
7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy a gyógyszerészetileg elfogadható só a dihidrobromid, szulfát, oxalát, monocitrát és dicitrát sók által alkotott csoportból kerül kiválasztásra.
8. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy az említett vegyület terápiásan hatásos mennyisége 0,01 - 40 mg / nap tartományba esik.



9. Gyógyszerkészítmény ASD kezelésére, azzal jellemezve, hogy az 1 képletű vegyület gyógyszerészetileg elfogadható dihidrobromid, szulfát, oxalát, monocitrát és dicitrát sóit és egy vagy több gyógyászatilag elfogadható olyan összetevő(ke)t tartalmaz, mint a hordozók, hígítószeresek és excipiensek.
10. A 9. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény ASD kezelésére, azzal jellemezve, hogy továbbá legalább egy másik hatóanyag összetevőt tartalmaz.
11. A 9-10. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény alkalmazása ASD tüneteinek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.
12. Az 1 képletű vegyület gyógyszerészetileg elfogadható dihidrobromid, szulfát, oxalát, monocitrát és dicitrát sói kombinációban legalább egy másik hatóanyag összetevővel, amely a pszichostimulánsok, antipszichotikumok, antidepresszánsok, szorongásgátlók, vérnyomáscsökkentők, antiepileptikumok, narkotikumok és spazmolitikumok vagy görcsoldók által alkotott csoportból kerül kiválasztásra ASD kezelésére.
13. A 12. igénypont szerinti kombináció alkalmazása ASD tüneteinek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

1. ábra



VEH+VEH: születés előtt vivőanyag kezelés+viselkedési tesztet megelőzően vivőanyag kezelés

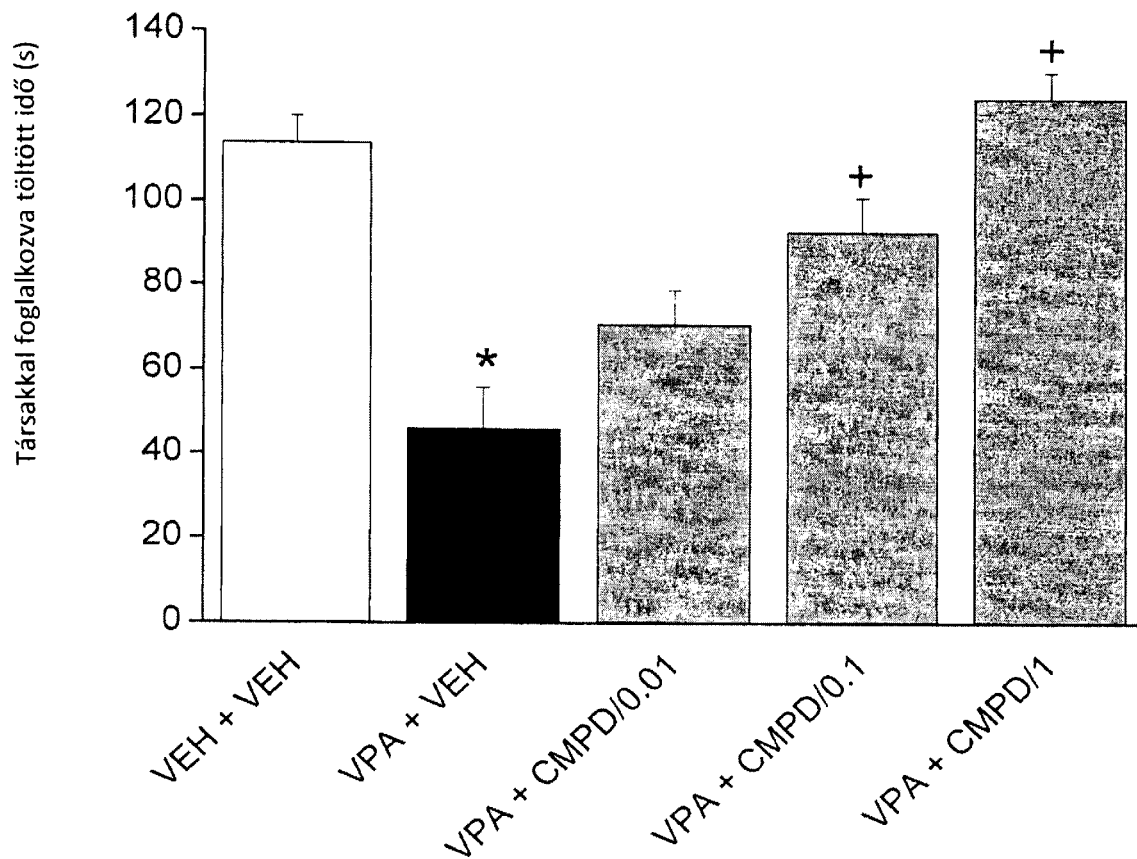
VPA+VEH: születés előtt valproát kezelés+viselkedési tesztet megelőzően vivőanyag kezelés

VPA+CMPD/rendre 0,01, 0,1, 0,03 és 1 mg/kg dózisok: születés előtt valproát kezelés+viselkedési tesztet megelőzően adott dózisú CMPD kezelés



SZTNH-100257576

2. ábra

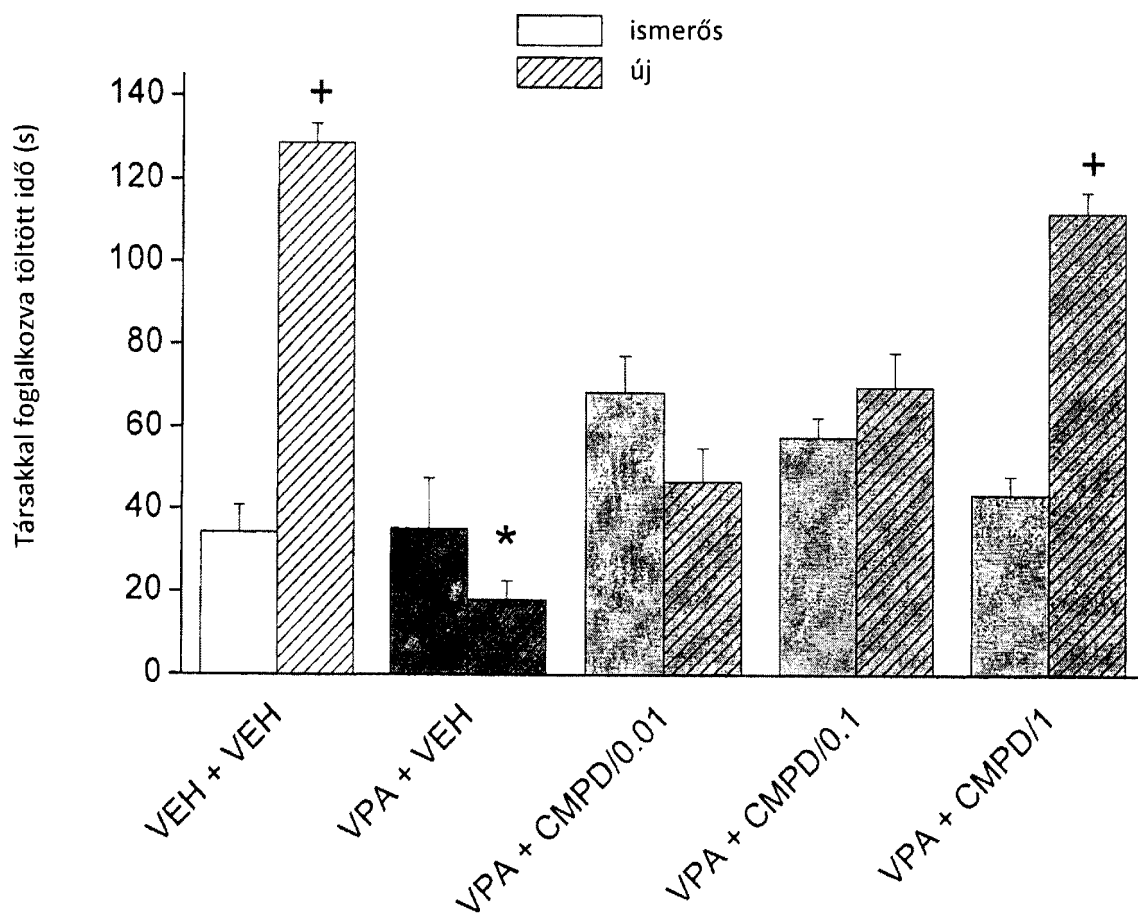


VEH+VEH: születés előtt vivőanyag kezelés+viselkedési tesztet megelőzően vivőanyag kezelés

VPA+VEH: születés előtt valproát kezelés+viselkedési tesztet megelőzően vivőanyag kezelés

VPA+CMPD/rendre 0,01, 0,1 és 1 mg/kg dózisok: születés előtt valproát kezelés+viselkedési tesztet megelőzően adott dózisú CMPD kezelés

3. ábra



VEH+VEH: születés előtt vivőanyag kezelés+viselkedési tesztet megelőzően vivőanyag kezelés

VPA+VEH: születés előtt valproát kezelés+viselkedési tesztet megelőzően vivőanyag kezelés

VPA+CMPD/rendre 0,01, 0,1 és 1 mg/kg dózisok: születés előtt valproát kezelés+viselkedési tesztet megelőzően adott dózisú CMDP kezelés