HU 0002170 76 B

(19) Országkód

HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

MAGYAR SZABADALMI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

217 076 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 92 01306
(22) A bejelentés napja: 1992. 04. 22.
(30) Elsőbbségi adatok:
07/688,232 1991. 04. 22. US

(51) Int. Cl.[6]

A 61 K 31/40

(40) A közzététel napja: 1993. 06. 28.
(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 1999. 11. 29.

(72) Feltalálók:
Corbett, Roy, Bridgewater, New Jersey (US)
Dunn, Robert W., Warren, New Jersey (US)

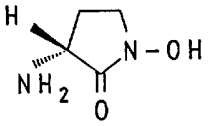
(73) Szabadalmas:
Hoechst Marion Roussel, Incorporated, Somerville, New Jersey (US)

(74) Képviselő:
Baranyi Éva, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54) Eljárás hatóanyagként R(+)-3-amino-1-hidroxi-pirrolidin-2-ont tartalmazó, szorongás kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására

KIVONAT

Eljárás hatóanyagként (I) képletű R(+)-3-amino-1-hidroxi-pirrolidin-2-ont tartalmazó gyógyszerkészítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy az ismert módon előállított (I) képletű vegyületet szokásos gyógyszerészeti vivő- vagy hordozó-, és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverve szorongásoldó hatású gyógyszerkészítménnyé alakítják.



(I)

HU 217 076 B

A leírás terjedelme 8 oldal (ezen belül 1 lap ábra)

A találmány tárgya eljárás R(+)-3-amino-1-hidroxi-pirrolidin-2-ont tartalmazó, szorongás kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

A találmány tárgya közelebbről eljárás R(+)-3-amino-1-hidroxi-pirrolidin-2-ont tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek szorongás kezelésére használhatók.

Mind ez ideig nem ismertették az R(+)-3-amino-1-hidroxi-pirrolidin-2-on felhasználását szorongás kezelésére. A 4,863,953 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból ismert a vegyület neuroprotektív hatóanyagként történő felhasználása. Az említett szabadalmi leírás ismerteti a vegyület görcsös rángások kezelésére és/vagy megelőzésére való felhasználását is.

A 3-amino-1-hidroxi-pirrolidin-2-on ismert a Coll. Czech. Chem. Comm., 1959, 24, 1672 irodalmi helyről, a vegyület felhasználását epilepszia és Parkinson-kór kezelésére pedig az 1,041,861. számú nagy-britanniai szabadalmi leírás ismertette. A vegyületről, amely HA–966 néven ismert, az is ismeretes, hogy szelektíven képes antagonizálni az N-metil-D-aszpartát (NMDA) által kiváltott izgalmi állapotot (lásd Evans és munkatársai: Brain Research, 1978, 148, 536–42).

A HA–966 optikai izomerjei, amelyet R(+)-szal, S(–)-szal jelölünk, és a racemát (±)HA–966 nem azonos tulajdonságúak az NMDA-receptor-antagonista hatás szempontjából. Az R(+)-izomer ugyanis mutatja ezt a hatást izomrelaxáció vagy ataxia nélkül, míg az S(–)-izomer különféle nemkívánatos mellékhatásokkal rendelkezik.

Azt tapasztaltuk, hogy az R(+)-izomer és a (±)-racemát hatékony vegyület szorongás kezelésére. Az S(–)-izomer kevésbé hatásos erre a célra.

Az R(+)HA–966, amely egy sztrichnininszenzitív glicinantagonista, potenciálisan felhasználható szorongás gyógyítására a kompetitív és nemkompetitív NMDA-antagonisták, például (±)-3-(2-karboxi-piperazin-4-il)-propil-1-foszfonsav (CPP) vagy a (+)-5-metil-10,11-dihidroxi-5H-dibenzo(a,d)cikloheptén-5,10-imin-oxalát (MK 801) vagy diazepám néhány nemkívánatos mellékhatása nélkül. Ezek közül a mellékhatások közül megemlítjük az izomrelaxációt, a memóriakárosodást és az ataxiát. Ezenkívül az R(+)HA–966-nak nincsen szedáló hatása, és nem lép kölcsönhatásba az alkohollal.

Találmányunk tehát I képletű vegyület felhasználására vonatkozik szorongásoldó hatású gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány tárgya tehát eljárás hatóanyagként I képletű vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy az ismert módon előállított I képletű vegyületet szokásos gyógyszerészeti vivő- vagy hordozóanyagokkal és adott esetben egyéb segédanyagokkal összekeverve szorongásoldó hatású gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

Az „ismert módon" kifejezés a technika állásából a bejelentésünk napjáig megismerhető eljárásokra vonatkozik.

A vegyület felhasználható szorongás kezelésére, amely a következő fiziológiai kísérőjelenségekben nyilvánul meg: gyors szívverés, megváltozott légzési sebesség, izzadás, remegés, gyengeség és fáradtság.

A szorongás pszichológiai kísérőjelenségei közül megemlítjük a fenyegető veszélyérzetet, az erőtlenséget, a nyugtalanságot és a feszültséget.

A találmány értelmében olyan dózist adagolunk a vegyületből, amely hatékony szorongás kezelésére. A találmány szerint szükséges dózis tehát elegendően nagy ahhoz, hogy feloldja a szorongást. A találmányban foglalt vegyületből a hatékony mennyiséget bármely alkalmas eljárással adagolhatjuk a betegnek, például orálisan, kapszulákban vagy tablettákban, vagy parenterálisan, például intravénásan, intramuszkulárisan, steril oldatok vagy szuszpenziók formájában.

A vegyületből alkalmazott kezelési dózis számos tényező függvénye, például függ a beteg fajtájától, korától, testtömegétől, nemétől és klinikai állapotától.

A szorongás oldása elérhető, ha R(+)-3-amino-1-hidroxi-pirrolidin-2-ont adagolunk az ilyen kezelésre szoruló egyénnek hatékony orális vagy parenterális dózis formájában, amely általában 0,1–1,5 mg/kg testtömeg naponta. Különösen hatékony mennyiségnek bizonyult a mintegy 0,75 mg/kg testtömeg naponta. Magától értetődik, hogy az adott betegeknek különleges adagolás is előírható az egyéni igény és az adott vegyület adagolását felügyelő vagy a vegyületet adagoló szakember megítélése függvényében. Az is magától értetődik, hogy az imént megadott dózisok csak példaként szolgálnak, és semmilyen mértékben nem korlátozzák a találmány oltalmi körét vagy felhasználását.

A találmány szerinti eljárásban felhasznált vegyületet adagolhatjuk orálisan, például inert hígítószerrel vagy ehető hordozóanyaggal. Ezeket kiszerelhetjük zselatinkapszulában vagy tablettává is préselhetjük. Az orálisan gyógyászati adagolás céljára a vegyületeket vivőanyagokkal összekeverjük és tabletták, pasztillák, kapszulák, elixírek, szuszpenziók, szirupok, ostyák, rágógumik és hasonlók formájában szerelhetjük ki. Az ilyen készítményeknek legalább 0,5 tömeg% a hatóanyag-tartalmuk, ez azonban változhat az adott forma függvényében, általában a gyógyszerkészítmények kiszerelési egységre vonatkoztatva annak 4–75 tömeg%-át teszi ki. Olyan mennyiséget tartalmaznak az adott vegyületből ezek a készítmények, hogy a megfelelő dózis adagolható legyen. A találmány értelmében előnyösek azok a készítmények, amelyek esetén az orális adagolásra alkalmas kiszerelési egység 1,0–300 mg hatóanyagot tartalmaz.

A tabletták, pirulák, kapszulák, pasztillák és hasonlók a következő komponenseket is tartalmazhatják: kötőanyag, például mikrokristályos cellulóz, tragantmézga vagy zselatin; vivőanyag, például keményítő vagy laktóz; szétesést elősegítő szer, például alginsav, Primogel™, kukoricakeményítő és hasonlók; kenőanyag, például magnézium-sztearát vagy Sterotex®; csúszást elősegítő szer, például kolloid szilícium-dioxid; és édesítőszer, például szacharóz vagy szacharin, vagy ízesítőanyag, például borsmenta, metil-szalicilát vagy narancsaroma. Amikor a kiszerelési

egység kapszula, ez az említett komponenseken kívül tartalmazhat folyékony vivőanyagot, például olajat. A többi kiszerelési egység más egyéb anyagokat is tartalmazhat, amelyek például a kiszerelési egység fizikai megjelenési formáját módosítják, mint például a bevonatok. A tabletták vagy pirulák bevonhatók cukorral, sellakkal vagy egyéb, bélben oldódó bevonószerrel. A szirupok tartalmazhatnak a hatóanyagon kívül szacharózt, mint édesítőszert és bizonyos konzerválószereket, festékeket, színezékeket és aromaanyagokat. Az említett különféle készítmények előállításához felhasznált alapanyagoknak gyógyszerészetileg tisztának és az alkalmazott mennyiségben nemtoxikusnak kell lenniük.

A parenterális gyógyászati adagolás céljára a találmány szerinti eljárásnál alkalmazott hatóanyagot oldatba vagy szuszpenzióba vihetjük. Az ilyen készítmények legalább 0,1 tömeg% szóban forgó vegyületet tartalmaznak, a hatóanyag-tartalmuk általában 0,5 és 30 tömeg% közötti. A hatóanyag mennyisége az ilyen készítményekben olyan, amellyel a megfelelő adagolás elvégezhető. A találmány szerint előállított előnyös készítmények parenterális adagolás esetén 0,5–100 mg hatóanyagot tartalmaznak kiszerelési egységenként.

Az oldatok és szuszpenziók tartalmazhatnak még egy, a következőkben felsorolt komponenst is: steril hígítóanyag, például injekció minőségű víz, sóoldat, keményített olajok, polietilénglikolok, glicerin, propilénglikol vagy egyéb szintetikus oldószerek; baktériumellenes anyagok, például benzil-alkohol vagy metil-paraben; oxidációt gátló szerek, például aszkorbinsav vagy nátrium-hidrogén-szulfit; kelátképző vegyületek, például etilén-diamin-tetraecetsav; pufferek, például acetátok, citrátok vagy foszfátok; valamint a tonicitás beállítására szolgáló szerek, például nátrium-klorid vagy dextróz. A parenterális készítményeket kiszerelhetjük ampullákban, eldobható injekciós tűkben vagy több adagot tartalmazó fiolákban, amelyek készülhetnek üvegből vagy műanyagból.

Az R(+)-3-amino-1-hidroxi-pirrolidin-2-on hatékonyságát szorongás kezelésére a következő állatkísérletekben mutatjuk be.

Szociálisinterakció-vizsgálat

Ehhez a vizsgálathoz naiv, hímnemű Wistar patkányokat páronként 10 napig tartunk ketrecben a vizsgálat kezdete előtt. Hat patkánypár volt alkalmas az egyes kísérleti körülményekre, mivel a standard eltérés az átlagtól az egyes patkánypárok között és az érzékenység a hatóanyagra a patkánycsoportok között kisebb volt mint 15%. A szociálisinterakció-vizsgálat abból állt, hogy az egyes 250–300 grammos patkánypárokat (ketrectársakat) az 50×50×30 cm-es porondhoz szoktattuk két egymást követő napon 8 percig. A harmadik napon az egyes patkányokat véletlenszerűen a testtömegük szerint egy szokatlan partnerhez jelöltük ki 12 állatból álló csoportokban (6 pár), amelyeknek azután intraperitoneálisan 1 mg/kg testtömegdózisban a vizsgálandó hatóanyagot adagoltuk. Ezeket a patkányokat azután visszahelyeztük az eredeti ketrecbe az eredeti ketrectársukkal a vizsgálat megkezdéséig. Egy 30 perces előkezelési idő után az egyes össze nem szokott patkánypárokat a vizsgálati porondra helyeztük és megfigyeltük a szociális interakciós viselkedésüket, valamint az általános motoraktivitásukat. A megfigyelés 5 percig tartott, a viselkedést pontoztuk és az egyes paraméterekre összegeztük patkánypáronként. A szociálisinterakció-időt (szekundumban) patkánypáronként abban az időben mértük, amelyet a patkányok a partner szimatolásával, a partnerre történő felmászással vagy alácsúszással, a kölcsönös vakargatással, a genitális vizsgálódással, valamint a partner utáni, illetve a partner körüli sétálással töltöttek. Az agresszív viselkedést (harapás, bokszolás és egymás lökődése) nem tekintettük szociális interakciós viselkedésnek. Ugyanígy a passzív szociális kontaktust sem számítottuk a szociális interakció közé, például ha az állatok egymás közelében voltak több mint 10 mp-ig, de aktívan nem léptek kölcsönhatásba, akkor a pontozást abbahagytuk, mindaddig, amíg a mozgás újrakezdődött. A motoraktivitást a felágaskodások (mindkét mellső végtag felemelése) és séták (egy testhossznyi) számával mértük patkánypáronként (lásd Drug Dev. Res. *4:* 207–216, 1984).

Felemeltútvesztő-vizsgálat

Ehhez a vizsgálathoz hímnemű Wistar patkányokat ugyancsak párokban a készülékben tartottunk 10 napig a vizsgálat előtt. Ez alatt az idő alatt a patkányokat váltakozó napokon a vizsgálatot végző személy látta el a stressz csökkentése érdekében. Az egyes kísérletekhez a csoportok 8 patkányból álltak, mivel a standard eltérés az átlagtól a patkányok között és a hatóanyagra mutatott érzékenységben kevesebb volt, mint 15%. Az emeltútvesztő-vizsgálat előtti napon 200–250 grammos patkányokat szoktattunk a laboratóriumi vizsgálati helyiséghez 30 percig, és a kísérletet végző személy foglalkozott velük 5 percig. Az útvesztő, amelyet 50 cm magasságra emeltünk, két 50×10 cm-es nyitott karból és két 50×10×30 cm-es zárt karból állt, amelyet úgy rendeztünk el, hogy az egyes típusokból a két kar egymással szemben helyezkedett el. A vizsgálat napján a vizsgálandó hatóanyagból intraperitoneálisan 1 ml/kg testtömegdózist adagoltunk 30 perces előkezelési idővel, és a patkányokat az útvesztő közepére helyeztük az egyik zárt karral szemben. Az 5 perces vizsgálati idő alatt a következő méréseket végeztük egy megfigyelő révén: a nyitott és zárt karokba történő belépések száma és a bent töltött idő, valamint a karokba történő belépések összes száma.

Mind a szociális interakciós vizsgálatot, mind az emeltútvesztő-vizsgálatot hangszigetelt szobában végeztük, a megfigyeléseket egy szomszédos szobából, távirányítású tévékamerával folytattuk (irodalom: Pharmacol. Biochem. Behav. *24:* 525–529, 1986).

Cook és Davidson-féle konfliktusvizsgálat

Ehhez a vizsgálathoz 6–8 hétig készítettük elő a hím Wistar patkányokat. Az állatok mintegy 60%-a felelt meg az előre megállapított kritériumoknak a stabil reakcióval kapcsolatban, vagyis alkalmanként 2–7 konfliktusreakció és stabil változó intervallum (VI), ami azt jelenti, hogy az alapvonaltól 10%-nál

kisebb az eltérés a reakcióban. A stabil konfliktusreakció elérése érdekében az egyes patkányoknál egyénileg határoztuk meg a sokkszintet 0,3–0,7 mA között. Az eredmény az volt, hogy az egyéni változékonyság nem volt nagy a konfliktusreakcióban, de nagy volt a VI. kontrollreakcióban és a hatóanyag-érzékenységben. Ezért a hatóanyag-adagolást minden egyénnél egyedileg határoztuk meg. A Cook és Davidson-féle konfliktusvizsgálatot úgy végeztük, hogy kondicionálókamrákban dolgoztunk. Ezek a kamrák plexiüveg kockákból állnak (25×25×25 cm) rozsdamentes acélrács az aljuk és alumínium az elülső lemezük. A kamrát hang- és fénytompított kockában helyeztük el, ahol a külső hang elfedése érdekében egy alapzajt létesítettünk, és amely egy ventilátorral volt ellátva. A reakciókulcsot az elülső alumíniumlemezre szereltük 5 cm-rel a rácsalapzat fölé és 5 cm-re a plexiüveg oldalfaltól. Ha az állatok egy rudat megnyomtak, akkor egy tartályból merőkanállal édesített kondenzált tejet (40 µl) kaptak, a forrás az elülső lap közepe mögött 3 cm-re a rácsaljzat fölött helyezkedett el. A regisztrálóberendezés a szomszédos szobában volt. A vizsgálatokat hétfőtől péntekig végeztük, a hatóanyagot intraperitoneálisan adagoltuk (1 mg/kg dózisban), 30 perccel a kezelés előtt vagy kedden vagy pénteken, amennyiben a reakciósebesség a megelőző összehasonlító napon stabil volt.

A Cook és Davidson-féle eljárás vizsgálati paraméterei a következők voltak: 300–350 grammos éheztetett patkányokat tanítottunk be az emelőrúd megnyomására, amelynek a következménye a jutalomtej, két különböző időszak alatt hat VI–30 szekundumos (sokk nélküli), 4 percig tartó időtartam váltakozva hat rögzített arányú (FR–5) konfliktusidőszakkal, amely 3 percig tartott, és amely alatt minden ötödik rúdmegnyomást követett jutalomtej, és amely alatt egyidejűleg egy alacsony szintű ételsokkot is alkalmaztunk (0,3–0,7 mA), annak érdekében, hogy a rúdmegnyomást összehasonlító vizsgálatonként 2–7 sokkra csökkentsük (irodalom: Cook, L. and Davidson, A. B.: Effects of Behaviorally Active Drugs in a Conflict-Punishment Procedure in Rats. The Benzodiazepines, kiadó: S. Gratini et al, 327–333. oldal, Raven Press, New York, 1973).

Statisztikai analízis

A szociális interakció és az emeltútvesztő-vizsgálat esetén az adatokat egy egyutas ANOVA-eljárással analizáltuk, majd elvégeztük a Dunnett-tesztet, a hatóanyagot kapott csoportban tapasztalt hatás és a vivőanyagot kapott összehasonlító csoport viselkedésének összehasonlítására. A Cook és Davidson-konfliktusvizsgálatra a statisztikai analízist egy függő Student t-teszttel végeztük összehasonlítva az egy állatnál az előző napon tapasztalt kontrollviselkedést a hatóanyag-adagolást követő viselkedéssel.

A racemáttal, (±)HA–966-tal, az R(+)HA–966 és az S(–)–966-tal, valamint a diazepammal kapott eredményeket a három vizsgálatnál az 1., 2. és 3. táblázatban foglaljuk össze.

1. táblázat
Cook és Davidson-féle konfliktus

A (±)HA–966, az R(+)HA–966, az S(–)HA–966 és a diazepam hatásának vizsgálata a Cook és Davidson-féle konfliktuseljárásban. A patkányoknak a vegyületeket (intraperitoneálisan a dózist mg/kg-ban adjuk meg) 30 perccel a vizsgálat előtt adagoltuk. A konfliktusreakciót az alkalmanként megfigyelt sokkok átlagos számaként fejezzük ki (átlag±S. E., standard hiba). N=7 állat csoportonként.

2. táblázat
Szociálisinterakció-vizsgálat

A (±)HA–966, az R(+)HA–966, az S(–)HA–966 és a diazepam hatását vizsgáltuk a szociálisinterakció-vizsgálatban. A patkányoknak a vizsgálandó vegyületeket intraperitoneálisan adagoltuk 30 perccel a vizsgálat előtt (a dózist mg/kg-ban adjuk meg). A szociálisinterakció-viselkedést másodpercekben mértük 5 percen keresztül (átlag±S. E.) mértük, amely megfelel a felágaskodások és/vagy egy testhossznyi mozgás számának. N=6 pár csoportonként.

1. táblázat

Vegyület	Dózis, mg/kg	VI. reakció, X±S. E.	Százalékos változás	Konfliktusjutalom, X±S. E.	Százalékos változás
R(+)HA–966	vivőanyag	457,5±101,9	–	3,0±0,5	–
	10,0	384,5±106,2	–16	3,5±0,4	+17
	vivőanyag	335,4±58,2	–	3,4±0,4	–
	17,3	322,8±97,2	–4	3,1±0,9	–8
	vivőanyag	354,6±56,6	–	3,1±0,6	–
	30,0	92,6±32,9	–74	10,3±1,7	+226
	vivőanyag	528,7±134,3	–	3,0±0,7	–
	52,0	369,0±118,2	–30	10,7±2,1	+258

1. táblázat (folytatás)

Vegyület	Dózis, mg/kg	VI. reakció, X±S. E.	Százalékos változás	Konfliktusjutalom, X±S. E.	Százalékos változás
(±)HA-966	vivőanyag	406,0±88,9	–	4,3±0,8	–
	0,3	494,3±112,7	–22	5,9±1,0	+37
	vivőanyag	595,6±112,3	–	5,1±0,5	–
	1,0	527,4±150,7	–11	13,0±4,8	+153
	vivőanyag	697,7±177,8	–	3,4±0,4	–
	3,0	492,6±91,5	–29	8,3±1,9	+142
	vivőanyag	537,8±157,8	–	5,6±0,7	–
	10,0	ND		ND	
S(–)HA-966	vivőanyag	404,3±86,5	–	4,0±0,7	–
	1,0	526,5±107,2	+30	5,2±1,0	+30
	vivőanyag	409,3±109,6	–	3,2±0,3	–
	3,0	301,5±184,7	–26	3,5±1,3	+11
	vivőanyag	441,6±109,6	–	2,7±0,2	–
	10,0	78,1±74,8	–82	0,8±0,7	–64
Diazepam	vivőanyag	321,6±124,7	–	3,0±0,55	–
	3,0	471,8±126,2	+47	9,8±2,3	+227
	vivőanyag	600,0±125,5	–	4,7±0,9	–
	10,0	809,9±196,0	+35	36,9±8,9	+682
	vivőanyag	516,6±117,0	–	3,6±0,6	–
	30,0	617,9±165,6	+19	27,1±8,8	+660

ND=nincs adat

2. táblázat

Vegyület	Dózis, mg/kg	Szociális interakció, X±S. E. (S)	Százalékos változás	Motoraktivitás, X±S. E. (akt. egységekben)	Százalékos változás
R(+)HA-966	vivőanyag	97,0±3,1	–	159,6±3,2	–
	1,0	95,1±4,7	–2	144,0±7,2	–10
	3,0	119,7±3,4	+23	158,8±6,8	–1
	10,0	126,7±4,0	+31	155,2±5,2	–3
(±)HA-966	vivőanyag	94,6±3,2	–	154,2±5,5	–
	0,3	108,2±1,2	+14	150,3±5,8	–2
	1,0	121,8±5,4	+29	160,3±3,7	+4
	3,0	122,5±2,9	+31	141,5±8,6	–8
S(–)HA-966	vivőanyag	102,6±4,6	–	152,6±5,5	–
	1,0	96,8±2,2	–5	155,0±3,7	+2
	3,0	85,5±4,7	–17	118,6±4,4	–22
	10,0	18,8±7,0	–82	15,5±5,3	–90
Diazepam	vivőanyag	96,8±3,4	–	157,8±5,0	–
	0,3	106,7±4,8	+10	139,8±6,9	–12
	1,0	125,2±4,9	+29	145,0±9,0	–10
	3,0	136,0±6,2	+40	104,5±9,2	–37

3. táblázat

Emelt labirintus

A (±)HA–966, az R(+)HA–966, az S(–)HA–966 és a diazepam hatását vizsgáltuk az emeltlabirintus-tesztben. A patkányoknak a vizsgálat előtt 30 perccel adagoltuk a vizsgálandó vegyületet intraperitoneálisan (a dózist mg/kg-ban adjuk meg). A nyitottkar-felfedezési időt másodpercekben mérjük (átlag±S. E.) 5 percig. A motoraktivitást a karkereszteződések számában (átlag±S. E.) mérjük. N=8 állat csoportonként.

Az eredményekből levonhatjuk azt a következtetést, hogy az R(+)HA–966 mindhárom vizsgálatban előnyösen hasonlítható össze a diazepammal anélkül, hogy lényegesen befolyásolná a motoraktivitást.

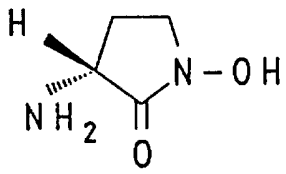
3. táblázat

Vegyület	Dózis, mg/kg	Nyitottkar-aktivitás, X±S. E. (S)	Százalékos változás	Motoraktivitás, X±S. E., karkeresztezés	Százalékos változás
R(+)HA–966	vivőanyag	44,2±6,7	–	11,2±0,7	–
	1,0	50,8±4,7	+15	10,0±0,7	–11
	3,0	77,7±5,8	+76	10,8±1,1	–3
	10,0	70,8±6,3	+60	11,8±0,6	+6
(±)HA–966	vivőanyag	49,8±4,3	–	11,1±0,6	–
	0,3	48,0±4,2	–4	11,1±0,7	+0
	1,0	73,0±7,0	+46	11,3±0,5	+2
	3,0	79,0±6,3	+59	8,6±0,4	–23
S(–)HA–966	vivőanyag	44,2±6,7	–	11,2±0,7	–
	1,0	38,8,±7,0	–12	10,2±0,8	–9
	3,0	37,0±6,5	–16	4,2±0,6	–63
	10,0	ND		ND	
Diazepam	vivőanyag	50,0±6,7	–	9,3±1,1	–
	0,3	50,3±3,9	+1	9,0±0,6	–3
	1,0	79,3±4,7	+59	10,0±0,9	+7
	3,0	72,2±8,4	+44	7,8±0,4	–16

ND=nincs adat

SZABADALMI IGÉNYPONT

Eljárás hatóanyagként (I) képletű R(+)-3-amino-1-hidroxi-pirrolidin-2-ont tartalmazó gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve,* hogy az ismert módon előállított (I) képletű vegyületet szokásos gyógyszerészeti vivő- vagy hordozó-, és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverve szorongásoldó hatású gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.



(I)