

3655/94

71221

3336

59 713/SZE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

K I V O N A T

~~Eljárás Bőr- és vagina atrophia (sorvadás) inhibiálására~~
alkalmas 2-fenil-3-oxal-benzotiofen-oxim-származék f. találmánygyógyászati készítmények előállítására

Eli Lilly and Company, INDIANAPOLIS, Indiana,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1994. 12. 19.

Elsőbbsége: 1993. 12. 21. (08/171,087)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány tárgya eljárás gyógyszerkészítmény előállítására, amely alkalmas bőr atrophia és vagina atrophia inhibiálására. A találmány szerint úgy járnak el, hogy az (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját vagy szolvátját, ahol az általános képletben

R^1 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, metilcsoport, $-CO-(1-6 \text{ szénatomszámú alkil})$ -csoport vagy $-CO-Ar$ általános képletű csoport, ahol Ar jelentése kívánt esetben szubsztituált fenilcsoport;

R^2 jelentése pirrolidino-csoport vagy piperidino-csoport, megfelelő gyógyszerészetileg elfogadható segédanyagokkal gyógyszerkészítménnyé (feldolgozzák).

A találmány szerinti készítmény gyógyszerészetben alkalmazható.

Buzdovec

Jellemző képlet: (I)

3615/94

3615/94

59.713/SZE

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

7

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Eljárás bőr- és vagina atrophia (sorvadás) inhibiálására

Eli Lilly and Company, INDIANAPOLIS, Indiana,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltaláló: CULLINAN George Joseph, TRAFALGAR, Indiana,

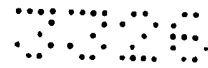
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1994. 12. 19.

Elsőbbsége: 1993. 12. 21. (08/171,087)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Az öregedéssel, a bőr megjelenésének és texturájának változása közismert és kvantitatív, illetve kvalitatív módon is jól dokumentált. Ez az atrophia olyan kérdés, amely nagy szubjektív értékelésű, illetve az egyes személyekre különböző hatást fejt ki. Nagyjából az öregedéssel járó általános atrophia a bőrön kozmetikai kérdés, de egyben pathológiás konzekvenciái is lehetnek. Ezen pathológiás konzekvenciák természetükben fiziológiai jelle-



gűek, pl. az öregség érzése a depresszió, a szexuális vonzás megszűnése, stb. Egyes esetekben az idősebb betegekben a bőr atrophia közvetlen pathológia jelenségeket okozhat, pl. a bőr sérülés utáni nehéz gyógyulása. Általában a bőr atrophia az öregedéssel normálisnak és egyre előre haladottabb jelnek tekintett és ezt méltósággal viselik. Az öregedés normális elfogadása ellenére van egy bizonyos kor a nők életében, a menopausa korszaka, amikor az előrehaladó öregedés általában felgyorsul különösen a vagina és a bőr atrophia vonatkozásában. Igen gyakran ez a nagy sebességű felgyorsulás és hirtelen változás hozzájárulhat a pathológiai és pszichológiai rendellenességekhez. Ezen túlmenően a vaginális atrophia kellemetlen következményekkel is járhat, pl. viszketést, száradást, illetve fájdalmas interkurzust okozhat. Ez utóbbi ahhoz vezethet, hogy a szexuális élvezet, illetve a házastársi harmónia megszűnik és egyes esetekben ennek szociális következménye a válás is bekövetkezik.

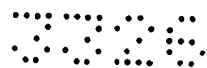
Mint fent leírtuk a bőr atrophia vagy öregedés kvalitatív és kvantitatív jelleggel is bír. A kvalitatív jellemzők az alábbiak: a textura simaságának változása, amely úgynevezett "durvaságot" eredményez kinézetben és érzésben a bőr külső felületén, az elaszticitás (rugalmasság) változása a bőrben, amely befolyásolja a bőr mechanikai jellemzőit és a bőr pigmentáció változását. Ezek a kvalitatív változások az atrophias bőr általában leírt jellemzőit eredményezi: ráncos, durva, hervadt vagy kókadts és foltos. A poszt-menopausal nőkben a bőr öregedésének kvantitatív jelei az alábbiak: csökkenés a Keratinocyták mitosisos sebességében változás a termális vastagságban, csökkenés a glikozamino-glikánok és oldható kollagén koncentrációban, amelyek a



bőr nedvesség tartalmával kapcsolatosak és csökkenés a hidroxiprolin vizeletbeni kiválasztásában, amely a kollagén forgalom csökkenését jelzi. A bőrben jelentkező kvalitatív változások, azaz a fénytelenség és a mechanikai jellemzők a kvantitatív változások eredményei, amelyek pl. az extra celluláris mátrix komponensek vesztése, illetve megváltozása. A fentiekből következik, hogy a poszt-menopauzális bőr atrophia terápia hatásosságát értékelhetjük nem csupán szubjektív analízist alkalmazva, mégha ez az a szubjektív javulás a végső kívánt hatás is. A vaginális atrophia esetében a kvantitatív jellemző az, hogy a vaginális nedvességtartalom csökken, amely a bőr mirigyekből történő szekréció által szabályozott. A kvalitatív eredmény a szubjektív rossz érzés.

Jelenleg két fő terápia alkalmazható a bőr és vaginális atrophia poszt-menopauzális nőkben történő kezelésére. Az első terápia szigorúan kozmetikai pl. make-up, bőr nedvesítő anyagok, éjszakai krémek, vaginális kenőanyag, stb. alkalmazása. Habár ez a kozmetikai terápia nem befolyásolja az atrophia fiziológiai okait gyakran szubjektív előnyt jelent az egyes személy számára. A második terápia valamely kezelés, amellyel a fiziológiai okot kezeljük aktív gyógyszerészeti hatóanyagokkal, részletesebben A vitaminnal és ösztrogénekkal. Az A vitamin alkalmazása esetében ennek hatása ellentétes, mivel jelentős nem kívánatos mellékhatásokkal rendelkezik.

A menopausa idején a petefészkek által termelt ösztrogén mennyisége gyorsan csökken. Az ösztrogén csökkenés a bőrre és a vaginára igen határozott hatást fejt ki és a természetes atrophias folyamat gyors felgyorsulását okozza. A bőr és vaginális



atrophia kezelésében gyakran előnyös az ösztrogén helyettesítő terápia. Azonban az ösztrogén helyettesítő terápia nem kívánt mellékhatásokkal rendelkezik, amelyek közül a legsúlyosabb a rákos megbetegedés kialakulásának lehetősége. A progesteron hatóanyagok alkalmazása nem kívánt pszichológiai hatásokat okozhat. Az ösztrogén hormonok helyettesítő terápia alkalmazása egyszerűen a bőr és vaginális atrophia kezelésére nem általános, mivel ezek a negatív mellékhatások fellépnek. A fentiek alapján nagy szükség van arra, hogy valamilyen hatásos és biztonságosan alkalmazható hatóanyagot dolgozzunk ki, amely a jelenség fiziológiai okait kezeli és javítja a bőr és vaginális atrophia kvalitatív jelenségeit poszt-menopauzális nőkben.

A találmány tárgya eljárás bőr vagy vagina atrophia inhibálására, azzal jellemezve, hogy az ilyen kezelést igénylő embernek az (I) általános képletű vegyület, ahol az általános képletben

R^1 és R^3 mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogén-atom, metilcsoport, $-CO-(1-6 \text{ szénatomszámú alkil})$ -csoport vagy $-CO-Ar$ általános képletű csoport, ahol Ar jelentése kívánt esetben szubsztituált fenilcsoport;

R^2 jelentése pirrolidino-csoport, hexametilén-imino-csoport vagy piperidino-csoport;

vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja hatásos mennyiségét adagoljuk.

A találmány szerinti eljárás azon a felismerésen alapul, hogy az (I) általános képletű 2-fenil-3-aroil-benzotiofén vegyületek (fenzotiofének) alkalmasak bőr vagy vagina atrophia inhibálására. A találmány szerinti eljárásban úgy járunk el, hogy az



ilyen kezelést igénylő embernek az (I) általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja bőr vagy vagina atrophia inhibíálásban hatásos mennyiségét adagoljuk. Az inhibíálás elnevezés alatt azt értjük, ami általános a nevezéktanban, ez magában foglal, azaz beleértjük azt is amikor az aktív hatóanyagot olyan embernek adagoljuk megelőző kezelésben, amelyben ez a körülmény felléphet, illetve olyan betegnek adagoljuk, amely esetében ellenőrizzük és/vagy kezeljük a már meglevő rendellenességeket. Ennek értelmében a találmány szerinti eljárásba beleértjük a gyógyszerészeti terápiás és/vagy megelőző kezeléseket is.

A találmány szerinti előnyösen alkalmazható vegyület a Raloxifene, amely az (I) általános képletű vegyület hidroklorid sója, ahol az általános képletben R^1 és R^3 jelentése egyaránt hidrogénatom és R^2 jelentése 1-piperidinil-csoport. A Raloxifene hatóanyagról kimutatták, hogy ösztrogén receptorhoz kötődik és eredetileg olyan molekula, amely hatása, illetve farmakológiája anti-ösztrogén jellegű, mivel ez megakadályozza az ösztrogént abban, hogy aktiválja a méhszövetet, illetve az ösztrogénfüggő mellrákokat. A Raloxifene valóban bizonyos sejtekben megakadályozza az ösztrogén hatását; azonban más sejttypusokban a Raloxifene aktiválja ugyanazokat a géneket, mint amiket az ösztrogén is aktivál és ezekben a sejtekben azonos farmakológiával rendelkezik, mint pl. osteoporosis, illetve hiperlipidémia. A fentiek alapján a Raloxifene anti-ösztrogén és ezzel kevert hatású, amely agonista-antagonista kevert jellemzőkkel rendelkezik. A Raloxifene egyedi profilja és az hogy ez az ösztrogéntől eltérő valószínűleg amiatt jelentkezik, hogy egyedileg aktiválja és/vagy



csökkenti a különféle gén funkciókat a Raloxifene-ösztrogén receptor komplex segítségével, ez ellentétes azzal, hogy az ösztrogén-ösztrogén receptor komplexek aktiválják és/vagy szubresszálják a géneket. Ennélfogva bár a Raloxifene és az ösztrogén ugyanazon receptorra alkalmazható kompetitív módon a gén szabályozás farmakológiai eredménye a két anyag esetében nem könnyen megjósolható, mivel mindegyikre egyedi.

A Raloxifene és választott analógiai biztonságos és hatásos aktív hatóanyagok, amelyek pozitív hatást gyakorolnak a bőr és vagina atrophia fiziológiai előidéző okaira. A Raloxifene és választott analógjainak fenti pozitív hatása a bőr és a vagina kvalitatív jellemzőinek javulását eredményezi.

Általában a találmány szerinti vegyületet szokásos alkalmazott kisserelő-, hígító- vagy hordozóanyagokkal készítménnyé alakítjuk és tablettá formává préseljük vagy elixír vagy oldat formát állítunk elő, amelyek szokásos orális adagolásra alkalmazhatók. Ezen túlmenően a készítmények adagolhatók intramuszkuláris, intravénás úton vagy helyi úton adagolhatjuk. A találmány szerinti vegyületek adagolhatók transzdermális úton vagy fenntartott hatóanyagkibo-csátási formává alakíthatók és hasonló formák készíthetők.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazott vegyületeket a szakirodalomban leírt, illetve ezzel analóg eljárásokkal állíthatjuk elő. Ilyen eljárásokat írtak le részletesen a 4,133,814 számú, a 4,418,068 számú és a 4,380,635 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésekben, amelyeket referenciaként adunk meg. Általában az eljárás során 6-hidroxilcsoport és 2-(4-hidroxifenil)-csoport szubsztituenst tartalmazó benzo[b]tiofén



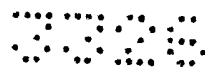
vegyületekből indulnak ki. A kiindulási vegyületet védőcsoporttal látják el, majd alkilezik vagy acilezik, ezután a védőcsoportot eltávolítják, és így az (I) általános képletű terméket nyerik. Az ilyen vegyületek előállításának példáit közölték a fent leírt amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésekben, illetve ezen előállítási eljárásokat a jelen leírásban is megadjuk. A kívánt esetben szubsztituált fenilcsoport elnevezés alatt fenilcsoportot vagy egy vagy két szubsztituenszt tartalmazó fenilcsoportot értünk, ahol a szubsztituensek lehetnek 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkoxi-csoport, hidroxilcsoport, nitrocsoport, klóratom, fluoratom vagy tri-(klór- vagy fluor)-metilcsoport.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazható vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós és bázis addíciós sókat képezhetnek széles körű szerves vagy szervetlen savakkal és bázisokkal. Ezek általában a gyógyszerészetileg elfogadható sók, amelyeket a gyógyszerkémiaiában gyakran alkalmaznak. A fenti sókat beleértjük a találmány tárgykörébe. A sóképzésben alkalmazható jellemző szervetlen savak például a sósav, a hidrogén-bromid, a hidrogén-jodid, a salétromsav, a kénsav, a foszforsav, a hipo-foszforsav és hasonló savak. A szerves savakból leszármaztatott sók, amelyek lehetnek például alifás mono- és dikarbonsavak, fenil-szubsztituált alkán-karbonsavak, hidroxil-alkán-karbonsavak, és hidroxil-alkán disavak, aromás savak, alifás és aromás-szulfonsavak ugyancsak alkalmazhatók. Az alkalmazható gyógyszerészetileg elfogadható sók például az acetátok, a fenil-acetátok, a trifluor-acetátok, az akrilátok, az aszkorbátok, a benzoátok, a klór-benzoátok, a dinitro-benzoátok, a hidroxil-benzoátok, a



metoxi-benzoátok, a metil-benzoátok, az o-acetoxi-benzoátok, a naftil-2-benzoátok, a bromidok, az izobutirátok, a fenil-butirátok, a β -hidroxibutirátok, a butin-1,4-dioátok, a hexin-1,4-dioátok, a kaprátok, a kaprilátok, a kloridok, a cinnamátok, a citrátok, a formiátok, a fumarátok, a glikolátok, a heptanoátok, a hippurátok, a laktátok, a malátok, a maleátok, a hidroximaleátok, a malonátok, a mandelátok, a mezilátok, a nikotinátok, az izonikotinátok, a nitrátok, az oxalátok, a ftalátok, a tereftalátok, a foszfátok, a monohidrogén-foszfátok, a dihidrogén-foszfátok, a metafoszfátok, a pirofoszfátok, a propiolátok, a propionátok, a fenil-propionátok, a szalicilátok, a szebacátok, a szukcinátok, a szuberátok, a szulfátok, a hidrogénszulfátok, a piroszulfátok, a szulfitok, a hidrogén-szulfitok, a szulfonátok, a benzolszulfonátok, a p-bróm-benzolszulfonátok, a klór-benzolszulfonátok, az etán-szulfonátok, a 2-hidroxietánszulfonátok, a metánszulfonátok, a naftalin-1-szulfonátok, a naftalin-2-szulfonátok, a p-toluolszulfonátok, a xilol-szulfonátok, a tartarátok és hasonló sók. Előnyösen alkalmazható sók a hidroklorid sók.

A gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sókat jellemzően úgy állítjuk elő, hogy az (I) általános képletű vegyületet ekvimoláris vagy felesleg mennyiségű savval reagáltatjuk. A reaktánsokat általában közös oldószerben, mint például dietiléterben vagy benzolban elegyítjük. A só forma általában az oldatból körülbelül 1 óra - 10 nap időtartamon belül csapadékként kiválik és szűréssel izolálható vagy az oldószert szokásos módszerekkel elpárologtathatjuk.



A só előállítás céljára általában alkalmazható bázisok például az ammónium-hidroxid, az alálifém- és alkáli földfém-hidroxidok és -karbonátok, továbbá az alifás- és aromás-aminok, az alifás-diaminok és hidroxil-alkilaminok. A bázisaddíciós sók képzésében előnyösen alkalmazható bázisok például az ammónium-hidroxid, a kálium-karbonát, a nátrium-hidrogénkarbonát, a kalcium-hidroxid, a metilamin, a dietil-amin, az etilén-diamin és a ciklohexil-amin.

A gyógyszerészetileg elfogadható sók általában az alapvegyülettel összehasonlítva jobb oldhatósági jellemzőkkel rendelkeznek és emiatt gyakran sokkal jobban formulává alakíthatók folyadék vagy emulzió formában.

A gyógyszerészeti készítményeket a szakirodalomban ismert eljárásokkal állíthatjuk elő. Például a találmány szerinti vegyületeket szokásos hordozóanyagokkal, hígítóanyagokkal vagy kieszerezőanyagokkal formulálhatjuk és tablettá, kapszula, szuszpenzió, por és hasonló formákba alakíthatjuk. Az alkalmazható kieszerezőanyagok, hígítóanyagok és hordozóanyagok a találmány szerinti gyógyszerkészítményekben az alábbiak: töltőanyagok vagy kieszerezőanyagok, mint például keményítők, cukrok, mannitol és szilícium-származékok; kötőanyagok, mint például karboxi-metil-cellulóz és más cellulóz származékok, alginátok, zselatin és polivinil-pirrolidon; nedvesítőszer, mint például glicerol; dezintegráló szerek, mint például agar, kalcium-karbonát és nátrium-hidrogénkarbonát; az oldódást késleltető segédanyagok, mint például paraffin; reszorpció sebességnövelők, mint például kvaterner ammónium-vegyületek; felületaktív anyagok, mint például cetilalkohol, glicerol-monosztearát; adszorpciós hordozóanyagok,

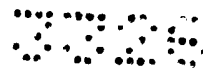


mint például kaolin és bentonit és kenőanyagok, mint például talkum, kalcium- és magnézium-sztearát, valamint szilárd polietilén-glikolok.

A találmány szerinti vegyületek továbbá orális adagolás céljára elixír vagy oldat formává alakíthatók, továbbá parenterális adagolás, mint például intramuszkuláris, szubkután vagy intravénás adagolás céljára oldattá alakíthatók. Ezen túlmenően a találmány szerinti vegyületek alkalmasak fenntartott hatóanyag-kibocsátású formává történő feldolgozásra. A készítmények ennél fogva úgy állíthatók elő, hogy az aktív anyagot kizárólagosan vagy előnyösen a bélrendszer adott traktusában bocsássák ki, ha lehetséges egy adott időtartam alatt. A bevonatokat, borításokat és védett mátrixokat például polimer vegyületekből vagy viaszokból készíthetjük.

Az (I) általános képletű vegyület nem helyi adagolás esetében alkalmazott dózisa, amely a bőr vagy vagina atrophia inhibálásához szükséges a találmány szerint, a betegség súlyosságától, az adagolás útjától és hasonló tényezőktől függ és a kezelőorvos határozza meg. Általában a hatásos napi dózis körülbelül 0,1-1000 mg/nap, előnyösebben körülbelül 50-200 mg/nap közötti. A dózist a kezelést igénylő betegnek naponta körülbelül 1-3 alkalommal adagoljuk, amennyiben szükséges az adagolást több alkalomra is osztgatjuk.

A helyi adagolás céljára a találmány szerinti vegyületeket formulálhatjuk a szakirodalomban ismert eljárások szerint a helyi adagolásban alkalmazható formulák előállításának megfelelően. Ilyen célra alkalmazható formák a kenőcsök, kenetek, paszták, gélek, sprayk és aeroszolok. A találmány szerinti vegyület mennyi-



sége a helyi adagolású formulált készítményekben különféle faktorok függvénye, azonban általában 0,5 - 95 tömeg% közötti, a formulált készítmény tömegére vonatkoztatva 1 - 25 tömeg% értékű.

A készítmények lehetnek vizes vagy vízmentes oldatok vagy diszperzió formájúak vagy lehetnek emulzió vagy szuszpenzió formák.

A készítmények tartalmazhatnak gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagokat és adalékanyagokat, amelyeket a szakirodalomban jól ismertek. Pl. előállíthatunk oldatformákat egy vagy több szerves oldószer alkalmazásával, amelyek fiziológiailag elfogadhatóak, ahol az oldószerek lehetnek a vizen kívül pl. aceton, etanol, izopropanol, glikol-éterek, mint pl. "Dowanol" néven ismert anyagok, poli-glikolok és polietilén-glikolok, 1-4 szénatomszámú alkil-észterek, amelyeket rövidszénláncú savakkal képeznek, előnyösen etil- vagy izopropil-laktát, zsírsav-trigliceridet, mint pl. a "Miglyol" márkanév alatt ismert anyagok, izopropil-mirisztát, állati-, ásványi- és növényi olajok, valamint polisziloxánok.

A találmány szerinti készítmény továbbá tartalmazhat sűrítő anyagokat, mint pl. cellulózt és/vagy cellulóz származékokat. A készítmény továbbá tartalmazhat gumikat, mint pl. xantán, guár vagy carob-gumit vagy gumi arábikumot, vagy más esetben tartalmazhat polietilén-glikolokat, bentonitokat és montmorillonitokat és hasonlókat.

A készítményhez kívánt esetben adagolhatunk segédanyagokat, amelyek lehetnek antioxidánsok, felület aktív anyagok vagy más tartosító anyagok, filmképző anyagok, keratolytikus vagy comedolytikus ágensek, parfümök és színező anyagok. Ezen túlmenően a

készítményhez adagolhatunk más aktív hatóanyagokat, amennyiben ez szükséges valamely más betegség kezeléséhez.

P1. antioxidánsként adagolhatunk terc-butil-hidrokinont, butilezett-hidroxi-anizolt, butilezett-hidroxi-toluolt és α -to-koferolt, illetve ezek származékait.

Az elsősorban helyi alkalmazásra alkalmazható galenikum formák lehetnek krém, tej, gél, diszperzió vagy mikroemulzió, illetve kenet formák, ahol az utóbbit kisebb vagy nagyobb mértékben sűrítjük. Továbbá lehetnek impregnált tapaszok, kenőcsök és ragasztott tapaszok vagy lehetnek aeroszol formulált készítmények, amelyek spray formájúak vagy lehetnek hab vagy egyes esetekben szappan formák.

Készítmények

A készítményekben az "aktív hatóanyag" elnevezés alatt az (I) általános képletű vegyületeket értjük.

1. készítmény: zselatín kapszula

Kemény zselatín kapszulákat állítunk elő az alábbiak szerint:

Alkotóelemek	Mennyiség (mg/kapszula)
Aktív hatóanyag	0,1-1000
Keményítő, NF	0-650
Keményítő folyós por	0-650
Szilikon-folyadék 350 centistoke	0-15



Az alkotóelemeket elegyítjük, majd 45 mesh No. (4,275 μ) szitán szitáljuk és ezután kemény zselatin kapszulákba töltjük.

Az egyes előállított kapszulaformák, amelyek Raloxifene hatóanyagból készülnek, az alábbiak:

2. készítmény: Raloxifene kapszula

Alkotóelemek	Mennyiség (mg/kapszula)
--------------	-------------------------

Raloxifene	1
Keményítő, NF	112
Keményítő folyós por	225,3
Szilikon-folyadék 350 centistoke	1,7

3. készítmény: Raloxifene kapszula

Alkotóelemek	Mennyiség (mg/kapszula)
--------------	-------------------------

Raloxifene	5
Keményítő, NF	108
Keményítő folyós por	225,3
Szilikon-folyadék 350 centistoke	1,7



4. Készítmény: Raloxifene kapszula

Alkotóelemek	Mennyiség (mg/kapszula)
Raloxifene	10
Keményítő, NF	103
Keményítő folyós por	225,3
Szilikon-folyadék 350 centistoke	1,7

5. Készítmény: Raloxifene kapszula

Alkotóelemek	Mennyiség (mg/kapszula)
Raloxifene	50
Keményítő, NF	150
Keményítő folyós por	397
Szilikon-folyadék 350 centistoke	3,0

A fent leírt adott formulált készítmények természetesen a megfelelő kívánság szerint módosíthatók.

Tabletta formált alakot állítunk elő az alábbi alkotóelemekből:

6. Készítmény: Tabletta

Alkotóelemek	Mennyiség (mg/tabletta)
Akít hatóanyag	0,1-100
Mikrokristályos cellulóz	0-650
Szilícium-dioxid füst	0-650
Sztearinsav	0-15



Az alkotóelemeket elegyítjük, majd tablettává préseljük.

Más eljárás szerint 0,1-1000 mg aktív hatóanyag/tabletta tartalmú tablettákat állítunk elő:

7. készítmény: Tabletta

Alkotóelemek	Mennyiség (mg/tabletta)
Aktív hatóanyag	0,1-1000
Keményítő	45
Mirkokristályos cellulóz	35
Polivinil-pirrolidon (10%-os vizes oldat)	4
Nátrium-karboxi-metil-cellulóz	4,5
Magnézium-sztearát	0,5
Talkum	1

Az aktív hatóanyagot, a keményítőt és a cellulózt No. 45 mest U.S. (4,275 μ) szitán szitáljuk, majd alaposan elkeverjük. A polivinil-pirrolidon oldatot a kapott porral elkeverjük, majd ezután az elegyet 14 mesh U.S. (1,33 μ) szitán szitáljuk. A kapott granulátumot 50-60°C közötti hőmérsékleten megszárítjuk, majd 18 mesh U.S. (1,71 μ) szitán szitáljuk. A nátrium-karboxi-metil-keményítőt, a magnézium-sztearátot és a talkumot előzetesen 60 mesh U.S. (5,7 μ) szitán szitáljuk, majd hozzáadjuk a fenti granulátumhoz. Ezután az elegyet elkeverjük és tablettázógépen tablettává préseljük.

Egyenként 5 ml dózisban 0,1-1000 mg aktív hatóanyagot tartalmazó szuszpenzió készítményt állítunk elő az alábbiak szerint:

8. készítmény: Szuszpenzió

Alkotóelemek	Mennyiség (mg/5 ml)
Aktív hatóanyag	0,1-1000 mg
Nátrium-karboxi-metil-cellulóz	50 mg
Szirup	1,25 mg
Benzoésav oldat	0,10 ml
Ízanyag	q.v.
Színanyag	q.v.
Kiegészítő mennyiségű tisztított víz	5 ml

Az aktív hatóanyagot 45 mesh U.S. (4,275 μ) szitán szitáljuk, majd elkeverjük a nátrium-karboxi-metil-cellulózzal és a sziruppal, így sima pasztát képezünk. A benzoésav oldatot, ízanyagot és színanyagot bizonyos mennyiségű vízzel hígítjuk, majd keverés közben hozzáadjuk a fenti elegyhez. Ezt követően az elegyet a végtérfogatra kiegészítő vízzel feltöltjük.

Az alábbi helyi alkalmazású készítményeket állítjuk elő:



9. készítmény

Alkotóelemek	Mennyiség (mg/5 ml)
--------------	---------------------

Hidroxi-propil-cellulóz	1,5 g
-------------------------	-------

Aktív hatóanyag	1,5-30 g
-----------------	----------

Izopropanol qs	100 g
----------------	-------

10. készítmény

Alkotóelemek	Mennyiség (mg/5 ml)
--------------	---------------------

Hidroxi-propil-cellulóz	1,5 g
-------------------------	-------

Etil-laktát	15,0 g
-------------	--------

Aktív hatóanyag	1,5-30 g
-----------------	----------

Izopropanol qs	100 g
----------------	-------

11. készítmény

Alkotóelemek	Mennyiség (mg/5 ml)
--------------	---------------------

Hidroxi-propil-cellulóz	1,0 g
-------------------------	-------

Butilezett-hidroxi-toluol	0,02 g
---------------------------	--------

Aktív hatóanyag	1,5-25 g
-----------------	----------

Etanol qs	100 g
-----------	-------



12. készítmény

Alkotóelemek	Mennyiség (mg/5 ml)
--------------	---------------------

Hidroxi-propil-cellulóz	1,5 g
Butilezett-hidroxi-toluol	0,01 g
8-12 szénatomszámú zsírsav-trigliceridek	10,0 g
Aktív hatóanyag	1,5-30 g
Izopropanol qs	100 g

A 9-12. készítmények gél formájúak.

13. készítmény

Alkotóelemek	Mennyiség (mg/5 ml)
--------------	---------------------

Izopropanol	46,0 g
Aktív hatóanyag	1,0-15 g
8-12 szénatomszámú zsírsav-trigliceridek	49.0 g

14. készítmény

Alkotóelemek	Mennyiség (mg/5 ml)
--------------	---------------------

Etanol	69,0 g
Etil-laktát	10,0 g
Aktív hatóanyag	1,5-20 g
8-12 szénatomszámú zsírsav-trigliceridek	30,0 g



15. készítmény

Alkotóelemek	Mennyiség (mg/5 ml)
Izopropanol	47,0 g
Aceton	10,0 g
Etil-laktát	10,0 g
Aktív hatóanyag	1-15 g
8-12 szénatomszámú zsírsav-trigliceridek	30,0 g

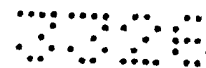
16. készítmény

Alkotóelemek	Mennyiség (mg/5 ml)
Etanol	95,08 g
Butilezett-hidrox-toluol	0,02 g
Aktív hatóanyag	1,5-25 g

A 13., 14., 15. és 16. készítmények lemosószer formák.

17. készítmény

Alkotóelemek	Mennyiség (mg/5 ml)
Fehér vazelin	50,0 g
Folyékony paraffin	15,0 g
Finomított paraffin viasz	32,0 g
Aktív hatóanyag	1-20 g



18. készítmény

Alkotóelemek	Mennyiség (mg/5 ml)
--------------	---------------------

Fehér vazalin	50,0 g
---------------	--------

Folyékony paraffin	13,0 g
--------------------	--------

Finomított paraffin viasz	32,0 g
---------------------------	--------

Aktív hatóanyag	1-20 g
-----------------	--------

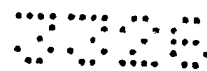
A 17. és 18. készítmények ragtapasz formák.

Tesztvizsgálatok

Bőr atrophia

3-20 poszt-menopauzális jó egészségi állapotban levő nőt választunk a vizsgálathoz. A vizsgált nőket úgy választjuk ki, hogy ezek igen gyorsult bőr atrophia jelleggel rendelkeznek, mint pl. az arcon található ráncok növekvő száma, vagy a súlyos ráncok sora, a bőr pigmentációjának gyors változása, azaz az "öregedési foltok" kialakulása, illetve más jelek, amelyek a gyors dermális öregedésre utalnak. A kezelőorvosnak figyelembe kell vennie azt, hogy ezek a jelek az egyes betegek számára nagyban szubjektív jellegűek és ezért a beteg kiválasztás során bizonyos alapvető feltételeket biztosítani kell. Figyelembe kell venni, hogy a dermális atrophia más tényezők oka is lehet, mint pl. a naptól vagy más környezeti hatásoktól származó UV károsodás és az ilyen hatásoktól szenvedő betegeket a vizsgálatból ki kell zárni.

A vizsgálat első része kvalitatív és szubjektív jellegű, azaz értékeljük a beteg külsejében létrejövő javulást. Ehhez a vizsgálathoz szükséges, hogy a vizsgálat előtti állapotot össze-



hasonlítás céljára meghatározzuk. A kezdeti állapot meghatározását bizonyos standard kérdéskörrel végezhetjük, pl. a beteg hogyan tekint saját külsejére, milyen fotók készülnek a betegről, illetve a beteg önmagáról alkotott képének pszichológiai profilja analizálandó. A második komponens kvantitatív: ennek során mérjük a hidroxiprolin vizeletbeni kiválasztását, a bőr nedvességtartalmát, a bőrben található glükózamin-glikános mennyiségét, illetve a bőr rugalmasságának és hajlékonyságának változása. A fenti faktorok meghatározási eljárását leírták "The Menopause", Ed. R.J. Beard, University Press, Chapter 7 (1977) és "Methods in Skin Research", Ed. Skerrow, D. és Skerrow C. J., John Wiley & Sons Ltd., Chp. 22, "Analysis of Sebaceous Lipids", p. 587-608 (1985) közleményben. Ezeket és más hasonló közleményeket referenciaként adjuk meg. A fenti kvantitatív faktorok kezdeti állapotát mérjük.

Ezután a kezdetben értékelt állapotú nőket klinikai protokoll alá helyezzük és ezek a találmány szerinti aktív hatóanyag 40-400 mg dózisát kapják orális adagolás útján egyetlen vagy osztott dózisban. Más esetben ezeket a betegeket helyi adagolás klinikai protokoll alá helyezzük, azokon a területeken adagoljuk az aktív hatóanyagot, ahol a bőr atrophíával leginkább károsodott. A helyi adagolás protokollja során az 5-50 tömeg% találmány szerinti aktív hatóanyagot tartalmazó alkalmas formulált alakot adagoljuk az adott területre napi egy vagy két alkalommal. Mindkét protokoll szerinti eljárást 2-12 hónapon át folytatjuk. Ezután a betegek állapotát kvantitatív és kvalitatív módon is meghatározzuk. Ezt a vizsgálatot adott időközönként is elvégezzük.



Pozitív eredménynek azt tekintjük, hogy a beteg megjelenésében kvalitatív indexben javulást találhatunk és/vagy kvantitatív jellemzőkben javulás mutatkozik, amelyek lehetnek pl. a hidroxiprolin vizeletbeni kiválasztásának növekedése, amely azt jelzi, hogy a kollagén szintézis mértéke megnövekedett, illetve lehet a nedvességtartalom növekedése a glükóz amino-glikánok koncentrációjának növekedése, a bőr hajlíthatóságának vagy rugalmasságának növekedése.

Vaginális atrophia

3-20 vaginális atrophiaában szenvedő nőt választunk a kísérletben, ahol a vaginális atrophia menopausa következtében jött létre. A választott nők jó egészségi állapotúak. Mivel az ilyen betegség nagyban egyén és szubjektív jellegű a kezelés hatásossága szükségszerűen ugyancsak szubjektív. A betegeket felkérjük, hogy naponta vezessenek jegyzetek arról, hogy milyen vaginális viszketés, illetve hámlás jelentkezik esetükben, illetve milyen mértékű kellemetlen érzésük támad interkurzus során. A nőket a bőr atrophiaával kapcsolatban fent leírt klinikai protokoll szerint kezeljük. Különös figyelmet fordítunk arra, hogy vaginális kúpokat alkalmazunk, amelyek 5-25 tömeg% találmány szerinti aktív hatóanyagot tartalmaznak.

Pozitív eredménynek azt tekintjük, amennyiben a szexuális interkurzus során kellemes érzés javul és/vagy a vaginális viszketés vagy hámlás csökken.

A találmány szerinti vegyületek akkor hatásosak, amennyiben egy vagy mindkét fenti tesztvizsgálatban pozitív eredményt szolgáltatnak.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás gyógyszerkészítmény előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy az (I) általános képletű vegyületet, ahol az általános képletben R^1 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, metilcsoport, -CO-(1-6 szénatomszámú alkil)-csoport vagy -CO-Ar általános képletű csoport, ahol Ar jelentése kívánt esetben szubsztituált fenilcsoport;
- R^2 jelentése pirrolidino-csoport, piperidino-csoport; vagy sóikat vagy szolvátjaikat, amelyeket ismert eljárással állítunk elő, alkalmas hordozóanyaggal gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk, amely alkalmas bőr atrophia és vaginális atrophia inhibálására.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az alkalmazott aktív hatóanyag hidroklorid só formájú.
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a készítmény alkalmas megelőző kezelésben történő felhasználásra.
4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az alkalmazott aktív hatóanyag a (II) képletű vegyület vagy ennek hidroklorid sója.
5. Gyógyszerkészítmény, amely alkalmas bőr atrophia és vaginális atrophia inhibálására, azzal jellemezve, hogy aktív hatóanyagként az (I) általános képletű 1. igénypontban leírt vegyületet tartalmazza.

Buzsácsi
+ 1 rajzoldat

A meghatalmazott

ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvéd
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

3655/94

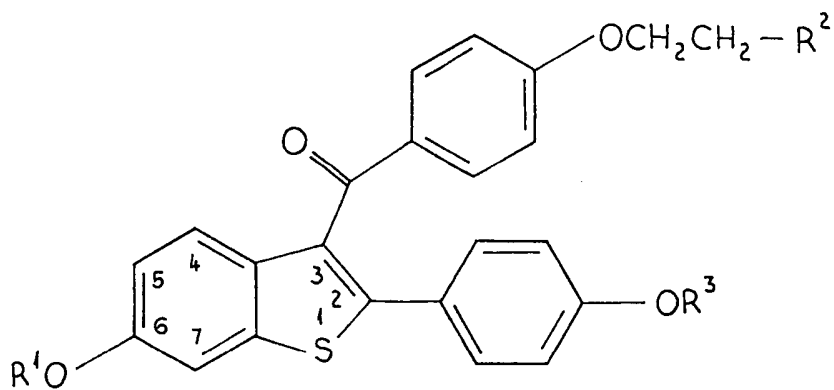
59713/S2C

59713/S2C

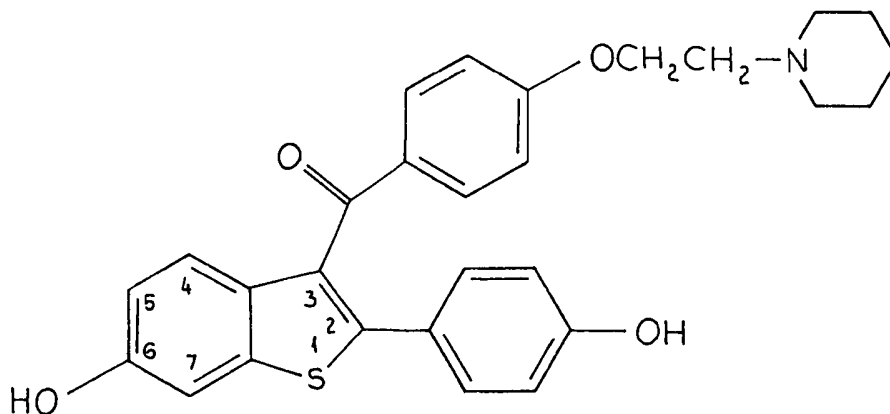
71221

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1/1



(I)



(II)

ifj. Szentpéteri Ádám

szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzeti

szabadalmiroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323