

(19) HU

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11)

196 122

B

Nemzetközi  
osztályjelzet:  
(51) NSZO,

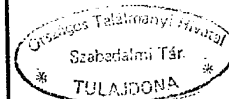
A 61 K 31/57

A bejelentés napja: (22) 85.04.02. (21) (1257/85)

A bejelentés elsőbbsége: (33) FR.  
(32) 84.04.03.  
(31) (84.05222)

A közzététel napja: (41)(42) 1988 03.28.

Megjelent: (45) 1989. 05. 09.



Feltalálók(k): (72)

Delevallee Françoise, Vircennes, Derald Roger, Pavillons-  
Sous-Bois, Jouquey Simone, Párizs, FR

Szabadalmas: (71)

Roussel-Uclaf, Párizs, FR

(54)

Eljárás  $9\alpha, 11\beta$ -diklór- $16\alpha$ -metil-21-(diciklohexil-metoxi-karbonil-  
-oxi)-pregna-1,4-dién-3,20-dion-tartalmú gyógyszerkészítmények  
előállítására

(57)KIVONAT

A találmány tárgya eljárás olyan gyógyszerkészít-  
mények előállítására, amelyek hatóanyagként  $9\alpha, 11\beta$ -  
diklór- $16\alpha$ -metil-21-(diciklohexil-metoxi-karbonil-  
-oxi)-pregna-1,4-dién-3,20-t tartalmaznak. A talál-  
mány szerinti gyógyszerkészítmények orálisan adagol-  
va alkalmasak a vastagbél és a végbél gyulladással ere-  
detű betegségeinek gyógyítására.

A találmány tárgya eljárás  $9\alpha, 11\beta$ -diklór-16 $\alpha$ -metil-21-(diciklohexil-metoxi-karbonil-oxi)-pregna-1,4-dién-3,20-dion (A vegyület) tartalmú, orálisan adagolható gyógyszerkészítmények előállítására.

Az A vegyületet a 2.462.443. sz. francia szabadalmi leírás ismerteti, ahol a termék helyi gyulladásgátló tulajdonsága is le van írva. Ez a szabadalmi leírás azt is említi, hogy az A vegyület orális úton adagolva inaktív, továbbá azt, hogy a helyi gyulladásgátló aktivitás közötti disszociáció különösen aeroszolokban való alkalmazáskor érdekes.

A 2.462.443. sz. francia szabadalmi leírás terápiás területként az asztmát, ödémákat, dermatosist, puritist, az ekcéma különböző formáit és a napsütés okozta bőr kivörösödést említi.

Felismertük, hogy az A vegyület a végbél és a vastagbél gyulladással megbetegedéseinek, például a vérszes rectocolitis és a Crohn-féle betegség gyógyításánál orálisan adagolva nagyon jelentős aktivitással rendelkezik.

A találmány tárgya tehát eljárás  $9\alpha, 11\beta$ -diklór-16 $\alpha$ -metil-21-(diciklohexil-metoxi-karbonil-oxi)-pregna-1,4-dién-3,20-dion (A vegyület) tartalmú, orálisan adagolható gyógyszerkészítmények előállítására oly módon, hogy a hatóanyagot olyan segédanyagokkal és vivőanyagokkal keverjük, amelyek lehetővé teszik, hogy a hatóanyag a végbélben, illetve a vastagbélben fejtsse ki hatását.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények orális adagoláshoz különösen a következő formában készíthetők el: sima vagy cukorral bevont tabletták, kapszulák, granulátumok, vagy lappangó kólika elleni kapszulák formájában.

A találmány tárgya tehát közelebbről eljárás olyan gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek orális adagolásra alkalmasak, különösen tablettá vagy kapszula, egészen közelről tablettá formájában.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazott segéd- és vivőanyagok lehetővé teszik, hogy orális adagoláskor a hatóanyag a tápcsatorna nagy részén átalakulás nélkül átjusson, és hatását a vastagbélben, illetve a végbélben fejtsse ki. Segédanyagként például talkumot, laktózt, keményítőt, keményítőszármazékokat, cellulózt, cellulózszármazékokat, polivinil-pirrolidont, kolloid szilícium-dioxidot, polietilén-glikolokat, dikal-

cium-foszfátot, trikálcium-foszfátot, akrilsav-polimereket, metakrilsav-metakrilátot, zselatint, magnézium-sztearátot, vizes vagy nem-vizes vivőanyagokat, állati, növényi vagy szintetikus eredetű zsiradékokat, paraffinszármazékokat, glikolokat, különböző nedvesítő, diszpergáló vagy emulgeálószerkeket és konzerválószerkeket használhatunk.

A lappangó kólika elleni kapszulák a 2.471.186. sz. francia szabadalmi leírás szerint készíthetők.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények adagolása a kezelendő személy állapotától és betegségének komolyságától függ. Naponta általában 1 és 100 mg között, célszerűen 5 és 50 mg között, előnyösen 20 és 50 mg között változhat.

Például a következő kapszulákat készíthetjük:

A vegyület	10 mg
Segédanyagok, amennyivel a végső mennyiség	120 mg
A vegyület	25 mg
Segédanyagok, amennyivel a végső mennyiség	150 mg

$9\alpha, 11\beta$ -Diklór-16 $\alpha$ -metil-21-(diciklohexil-metoxi-karbonil-oxi)-pregna-1,4-dién-3,20-dion (A vegyület) farmakológiai vizsgálata:

200–250 g testsúlyú hím Sprague-Dawley patkányokat dinitro-klór-benzol 2,5%-os alkoholos oldatával cutan alkalmazás útján szenzitivizálunk. A 7. napon kiválasztjuk azokat az állatokat, amelyek hiperszenzitivitást mutatnak, és a következő tesztet végezzük:

A három következő napon intrarektális úton 2 ml 2,5%-os dinitro-klór-benzol oldatot adagolunk acetos-vazelinolajos elegy formájában. Ezzel egyidőben a vizsgálandó vegyületet orálisan adagoljuk.

Az állatokat az utolsó kezelés után 24 órával megöljük, és a fekélyes károsodás mértékét kiértékeljük. Az esetleges szervi károsító hatás megítélése céljából a timuszt és a mellékveséket szintén eltávolítjuk.

(Ez a teszt az A.A. Norris által az „Action of anti-colitic drugs on a guinea-pig model of immune colitis”, Agents and Action, 12, 1/2, 239–242 (1982) helyen ismertetett módszer módosított változata.)

A következő eredményeket kaptuk:

Vegyület dózisa mg/kg	Fekélyes patkányok %	Timus súlya mg	Mellékvesék súlya mg
Kontroll	0	420±24	40±0,2
DNCB	72	349±44	45±1,6
DNCB + A vegyület 20	28	377±24	42±0,2
DNCB + A vegyület 50	14	345±17	41±1,5
DNCB + Dexamethasone 0,1	72	117±6	30±1,7
DNCB + Prednisolone 50	100	109±11	31±2,7

196.122

**DNCB jelentése dinitro-klór-benzol**

Az eredmények azt mutatják, hogy az A vegyület a fenti immun rectocolitis modellben tiszta aktivitást mutat, anélkül, hogy szervkárosító hatása lenne. Másrészt a dexamethasone és a prednisolone a dinitro-klór-benzol által okozott fekélyes károsodás ellen hatástalanok, és szervkárosító hatással rendelkeznek, amint ez a timusz és a mellékvesék súlyának csökkenéséből látható.

**SZABADALMI IGÉNYPONTOK**

1. Eljárás orálisan adagolható, vastag- és végbél-

5

10

15

-gyulladás ellen hatásos gyógyszerkészítmények előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy az ismert módon előállított 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -diklór-16 $\alpha$ -metil-21-(diciklohexil-metoxi-karbonil-oxi)-pregna-1,4-dién-3,20-dion-hatóanyagot segéd- és vivőanyagokkal összekeverve orális készítménnyé alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy tablettá vagy kapszula formájában adagolható készítményt alakítunk ki.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy tablettá formájában adagolható készítményt alakítunk ki.

-----  
 ábra nélkül  
 -----

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal  
 Felelős kiadó: Himer Zoltán o.v.

-----  
 KÓDEX  
 -----