

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 164478 B

Patentdirektoratet  
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1467/85

(51) Int.Cl.5

A 61 K 31/57

(22) Indleveringsdag: 01 apr 1985

(41) Alm. tilgængelig: 04 okt 1985

(44) Fremlagt: 06 jul 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 03 apr 1984 FR 8405222

(71) Ansøger: \*ROUSSEL-UCLAF S.A.; 35, Boulevard des Invalides: F-75007 Paris, FR

(72) Opfinder: Françoise \*Devallee; FR, Roger \*Deraedt; FR, Simone \*Jouquey; FR

(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Magnus Jensens Eftf.

(54) Anvendelse af 9alpha,11beta-dichlor-16alpha-methyl-21-oxycarbonyldicyclohexylmethyl-oxypregna-1,4-dien-3,20-dion til fremstilling af et farmaceutisk præparat til behandling af betændelsestilstande i rectum eller colon

(56) Fremdragne publikationer

FR off.g.skrift nr. 2462443

(57) Sammendrag:

1467-85

Pharmaceutisk præparat med indhold af  
9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dichlor-16 $\alpha$ -methyl-21-oxycarbonyldicyclohexyl-  
methyloxypregna-1,4-dien-3,20-dion

Der anvises et farmaceutisk præparat, der som aktiv bestanddel indeholder 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dichlor-16 $\alpha$ -methyl-21-oxycarbonyldicyclohexylmethyl-oxypregna-1,4-dien-3,20-dion. Det indeholder tillige et indifferent farmaceutisk tilsetningsstof, som tillader den aktive forbindelses virkning i rectum eller colon. Dette præparat foreligger især i en form, som er beregnet til oral eller rektal indgift.

DK 164478 B

Opfindelsen angår anvendelsen af 9alpha,11beta-dichlor-16  
alpha-methyl-21-oxycarbonyldicyclohexylmethyloxypregna-1,4-  
-dien-3,20-dion (forbindelse A) til fremstilling af et far-  
maceutisk præparat til oral indgift og til behandling af  
5 betændelsestilstande i rectum eller colon.

Forbindelse A er beskrevet som kemisk forbindelse i fransk  
patentskrift nr. 2.462.443. I dette patentskrift er der  
ligeledes for denne forbindelse nævnt en betændelsehæmmen-  
10 de virkning in loco. Det angives ligeledes i dette patent-  
skrift, at forbindelse A er uvirksom ad oral vej, og at ad-  
skillelsen mellem den betændelsehæmmende virkning in loco  
og aktiviteten ad generel vej, navnlig ad oral vej, gør  
forbindelsen særlig interessant til anvendelse i aerosol.

15 I angivne terapeutiske anvendelser i det nævnte franske pa-  
tentskrift nr. 2.462.443 er således astma, ødem, dermatose,  
pruritis, forskellige former for eksem og solskoldning.

20 Det har nu vist sig, at forbindelsen A har en meget inter-  
essant virkning over for betændelsessygdomme i colon og  
rectum og navnlig i tilfælde af hemorragisk rectocolitis og  
Crohn's sygdom.

25 Den foreliggende opfindelse angår således anvendelse af  
forbindelsen A til fremstilling af et farmaceutisk præparat  
til peroral indgift, som er i stand til i kraft af dets  
indhold af tilsætningsstof at tillade virkningen af denne  
aktive bestanddel i colon eller rectum. Disse præparater  
30 kan navnlig foreligge i følgende orale former: uoversukre-  
de eller oversukrede tabletter, gelatinekapsler, granulat,  
kapsler til henfald i tarmen.

Det ser ud til, at indgift ad oral vej tillader den aktive  
35 bestanddel at passere størstedelen af fordøjelseskanalen  
uden omdannelse og således at nå colon eller rectum for på

dette sted at udøve den ønskede virkning.

Den aktive bestanddel kan inkorporeres deri sammen med i farmaceutiske præparater normalt benyttede tilsætningsstoffer såsom talkum, lactose, stivelse og derivater deraf, polyvinylpyrrolidon, silicagel, polyethylenglykoler, dicalciumfosfat, tricalciumfosfat, polymere af acrylsyre, polymere af methacrylsyre og methacrylat, gelatine, magnesiumstearat, vandige eller ikke-vandige bærestoffer, fedtstoffer af animalsk, vegetabilsk eller syntetisk oprindelse, paraffinderivater, glykoler og diverse fugte-, dispergerings- eller emulgeringsmidler samt konserveringsmidler.

Den benyttede dosis varierer i afhængighed af den behandlede patient og den pågældende lidelse. Den kan ligge mellem 1 og 100 mg pr. dag og specielt mellem 5 og 50 mg og navnlig mellem 20 og 50 mg pr. dag.

#### Eksempel

20

Man fremstiller gelatinekapsler efter følgende recept:

- |  |        |
|--|--------|
| - Forbindelse A .....                              | 10 mg  |
| - Tilsætningsstof til dannelse af en kapsel på ... | 120 mg |
| 25   |        |
| - Forbindelse A .....                              | 25 mg  |
| - Tilsætningsstof til dannelse af en kapsel på ... | 150 mg |

30 Det farmaceutiske præparat kan især foreligge i form af tablet eller gelatinekapsel.

Især foreligger det farmaceutiske præparat ifølge opfindelsen i form af tabletter.

35

- 3 -

Farmakologisk undersøgelse af 9alpha,11beta-dichlor-  
-16alpha-methyl-21-oxycarbonyldicyclohexylmethyloxy-  
pregna-1,4-dien-3,20-dion (forbindelse A)

Hanrotter af stammen Sprague-Dawley (200-250 g) sensibilise-  
 5 res ved kutan påføring af en alkoholisk opløsning af dini-  
 trochlorbenzen (DNCB) på 2,5%. Efter at man har udvalgt de  
 dyr, som på den syvende dag udviser en positiv hypersensi-  
 bilitetsreaktion, udfører man prøven som følger:

10 Man indgiver daglig i tre på hinanden følgende dage ad in-  
 trarektal vej 2 ml 2,5%'s opløsning af DNCB i en blanding  
 af acetone og vaselineolie. På samme tid indgiver man ad  
 oral vej de forbindelser, som skal undersøges. \*

15 Disse dyr aflives 24 timer efter den sidste behandling, og  
 graden af alvorlighed af de ulcerøse læsioner vurderes.  
 Efter at man har vurderet de eventuelle systemiske virknin-  
 ger af forbindelserne, fjerner man ligeledes thymus og bi-  
 nyrerne.

20

(Denne prøve er en modifikation af metoden ifølge A.A. Nor-  
 ris, Action of anti-colitic drugs on a guinea-pigmodel of  
 immune colitis. Agents and Actions, 12 1/2, 239-242  
 (1982).)

25

Man får følgende resultater:

	Dosis mg/kg	% rotter med ulcus	Vægt af thymus i mg	Vægt af binyrer i mg
30				
Kontrol		0	420 $\pm$ 24	40 $\pm$ 0,2
DNCB		72	349 $\pm$ 44	45 $\pm$ 1,6
DNCB + forbindelse A	20	28	377 $\pm$ 24	42 $\pm$ 0,2
DNCB + forbindelse A	50	14	345 $\pm$ 17	41 $\pm$ 1,5
35				
DNCB + dexamethason	0,1	72	117 $\pm$ 6	30 $\pm$ 1,7
DNCB + prednisolon	50	100	109 $\pm$ 11	31 $\pm$ 2,7

Konklusion

Disse resultater viser, at forbindelse A har klar aktivitet i denne model for immun rectocolitis uden systemisk effekt. Derimod viser dexamethason og prednisolon sig at være inaktive mod ulcerøse læsioner fremkaldt af DNCB, men de har en systemisk aktivitet, således som nedgangen i vægten af thymus og binyrer viser.

10

15

## P a t e n t k r a v

1. Anvendelse af 9alpha,11beta-dichlor-16alpha-methyl-21-  
-oxycarbonyldicyclohexylmethyloxypregna-1,4-dien-3,20-dion  
5 til fremstilling af et farmaceutisk præparat til oral ind-  
gift og til behandling af betændelsestilstande i rectum el-  
ler colon.

2. Anvendelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved,  
10 at præparatet fremstilles i form af tabletter eller gelati-  
nekapsler.

3. Anvendelse ifølge krav 1-2, k e n d e t e g n e t  
ved, at præparatet fremstilles i form af tabletter.

15

20