

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

B

(11)

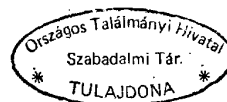
190072

Bejelentés napja: (22) 1983.03.11. (21) (842/83)

Közzététel napja: (41) (42) 1985.07.29.

Megjelent: (45) 1983.10.14.

Nemzetközi
osztályozás:
(51) NSZO:
A 61 K 31/53
A 61 K 31/35



Feltalálók: (72)

dr. Mádi-Szabó László, 22,5%, dr. Morvai Margit, 22,5%,
dr. Horváth Istvánné, 3%, Budapest,
dr. Jancsó Sándor 4,5%, dr. Tamási Piroska, 4%,
dr. Kovács István, 8,5%, dr. Kiss Tamásné, 4%,
dr. Bacsa György, 3,5%, Debrecen,
Kubala Ferencné, 17,5%, Bene Györgyné, 10%,
Tiszavasvári

Szabadalmas: (73)

BIOGAL Gyógyszergyár, Debrecen,
Alkaloida Vegyészeti Gyar,
Tiszavasvári

(54) ELJÁRÁS SZINERGISTA HATÁSÚ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY ELŐÁLLÍTÁSÁRA

1

(57) KIVONAT

Eljárás szinergista hatású gyógyszerkészítmény előállítására oly módon, hogy 300-60 mg 3-dimetil-amino-7-metil-1,2-(n-propil-malonil)-1,2-dihidro-1,2,4-benzotriazint és legalább egy P-vitamin faktort, vagy +-2-(3,4-dihidroxifenil)-3,5,7-kromántriolt 300-60 mg mennyiségben és adott esetben egy vagy több nyomelemet a gyógyászatban általánosan használt segéd- és vivőanyagok és/vagy hígítóanyagok felhasználásával gyógyszerkészítménnyé készítünk ki.

A gyógyszerkészítmény hatásos gyógyszer a pancreatitis kezelésére.

Találmányunk tárgya eljárás szinergista hatású gyógyszerkészítmény előállítására. Közlebből megjelölve a találmány hasnyálmirigy gyulladását gátló, hatóanyagként antiflogisztikus és vaszkuláris hatású hatóanyagot tartalmazó gyógyászati készítmény előállítására vonatkozik.

Az utóbbi két évtizedben a hasnyálmirigy idült, gyulladásos megbetegedései fokozott mértékben jelentenek klinikai problémát. Erre egyrészt a betegek másrészt a betegség kimutatására szolgáló diagnosztikai módszerek számának egyre gyorsuló növekedése utal. (Marks J. N., S. Bank, I. H. Louw: Leber, Magen, Darm. 6, 257, 1976.).

Megállapítást nyert, hogy a hasnyálmirigy gyulladásos folyamatai sajátos vonásokat mutatnak (Irodalom: Papp M.: Magyar Gastroent. Társ. Nagygyűlése, Keszthely, 1981.). Akár a ductalis, akár parenchymas jellegű a gyulladás, hamarosan fellép a parenchyma pusztulása, a progresszív szövetszétesés, fibrotizáló folyamatok, hegesedés. Az autoperpetuatiót biztosító szabad emésztőenzimek állandó jelenlétét jelentős mértékben a gyulladás mechanizmusa, az ödémás folyamatok, trofikus zavarok biztosítják. A mikrocirkulációt a gyulladásos ödéma mellett a szubkapszuláris nyirokutak komprimáltsága is rontja. Lényeges Kaiser G; és G. Hommel megfigyelése is, miszerint a pusztuló pancreas tömeg csökkenő vérellátás igénye a kiserekben adaptív intimafibrózist indít meg. Ez a mirigybe jutó vérmennyiséget tovább csökkenti, és ez a folyamat a további sorvadás alapjait képezheti [Irodalom: KAISER G; G. Hommel. Morphometrisch-statistische Analyse der Pankreasarterien bei chronischer Pankreatitis. Virchows Arch (Pathol. Anat.) 365, 103 1975.].

Fentiek ellenére a hasnyálmirigy gyulladás kezelésére mind a mai napig nem rendelkezünk megfelelő hatású gyógyszerkészítménnyel. A gyógyszeres kezelés az akut felángolások enyhítésére, az enzimszubsztitúci-

óra szorítkozik, ezzel egyidőben alkalmazott diétás megszorítások mellett. Ilyen készítmények: Dipankrin, Cotasym forte, Panpur.

Találmányunk célkitűzése az volt, hogy olyan gyógyszerkészítményt dolgozzunk ki, amely alkalmas a hasnyálmirigy gyulladásban szenvedő betegek hatékony kezelésére, a betegség gyógyítására. Megfigyeléseink szerint a gyulladásgátló szerek közül a szteroidok inkább recidivát váltanak ki, a prosztaglandin antagonisták pedig hatástalanok.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a 3-dimetil-amino-7-metil-1,2-(n-propil-malonil)-1,2-dihidro-1,2,4-benzotriazin (továbbiakban 15 Azapropazonum) hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítménnyel a hasnyálmirigy gyulladásban szenvedő betegeknek hatás mutatkozott. Mint ismeretes a farmakológiai, illetve a farmakokinetikai vizsgálatokból, az 20 Azapropazonum a duodenumból jól felszívódik az extracelluláris térben jól oszlik el. Gyulladásos szövetekben feldúsul az ödéma folyadékokra vonatkoztatva 3-8-szorosára.

A szervezetben nem bomlik, a májban 25 nem metabolizálódik, a vizelettel ürül ki. Az anyag ulcerogen hatása elhanyagolható, máj- és csontvelő károsító hatást nem észleltek, teratogen, karcinogen hatása nincs. A kimutatható szervműködések nem befolyásolja, a 30 testsúlygyarapodásra, a vizelet- és vérösszetételére nem gyakorol hatást. A sejt anaboli-kus funkcióit kevésbé befolyásolja, sem a sejtermelést, sem azok specifikus szintézisét nem változtatja meg, így a mucopoliszaharid termelést sem gátolja, tehát a reparációs 35 folyamatokkal nem interferál. Gátolja ezzel szemben a sejtmembránon kiváltott katabolikus anyagcsere-folyamatokat a gyulladás mediátoraira gyakorolt gátlása révén. Blokkolja 40 a gyulladásos folyamat lefolyását a Lysosomal enzim felszabadulása, illetve hatása szintjén.

Az azapropazonummal végzett kezelések eredményeit az 1-es számú táblázatban is- 45 mertetjük.

I. sz. táblázat

Betegszám		Körkép			
20 ebből	cholecysto-pancreatitis (köves)	cholangiopancr. st. p. cholecystectomiam	chol. pancr. + diabetes	Panc. chr. alc.	Panc. chr. alc. + ps. cysta
férfi 7	-	1	1	4	1
nő 13	7	4	1	1	-
Klinikai hatás					
elenyésző	5	4	1	2	1
közepes	2	1	-	3	-
kitűnő	-	-	1	-	-

A napi dózis 3x300 mg Azapropazonum volt per os, a kezelés 12 hétig tartott.

Kísérleteink további szakaszában a gyulladásgátló hatás fokozása érdekében az Azapropazonum mellett vascularis hatású anyagok egyidejű adagolásával végeztünk kísérleteket.

A kísérletekhez 2 anyagot választottunk: a 3; 4; 7-tris-(béta-hydroxietyl)-rutosidot (továbbiakban hydroxirutosidea) és a (+)-

-2-(3,4-dihydroxietyl)-3,5,7-duomántriolt (továbbiakban Catechin).

Miután kimutattuk, hogy az Azapropazonum akut toxicitása a hydroxirutosidea, illetve Catechin jelenlétében nem növekedett, további klinikai kísérleteket végeztünk.

Kísérleteink egyik szakaszában hydroxirutosidea ill. Catechin adagolást végeztünk. Eredményeinket a 2. és 3. táblázatban mutatjuk be.

2. sz. táblázat

Betegszám	Kórkép					
20	cholecysto-pancreatitis (köves)	cholangiopancr. (st. p. cholecyst ectomiam)	chol. pancr. + diabetes	chol. pancr. + ps. cysta	Panc. chr. alc.	Panc. chr. + ps. cysta
ebből						
férfi 5	1	-	-	-	3	1
nő 15	5	5	2	1	2	0
klinikai hatás elenyésző 6	2	2	-	1	-	1

Napi dózis 3x300 mg hydroxirutosidea volt per os, a kezelés 12 hétig tartott.

3. sz. táblázat

Betegszám	Kórkép					
20	cholecysto-pancreatitis (köves)	cholangiopancr. (st. p. cholecyst ectomiam)	chol. pancr. + diabetes	chol. pancr. + ps. cysta	Panc. chr. alc.	Panc. chr. + ps. cysta
ebből						
férfi 7	2	1	-	-	3	1
nő 13	5	4	1	1	2	-
klinikai hatás elenyésző 6	1	2	-	1	1	1

Napi dózis 3x300 mg Catechin volt per os, a kezelés 12 hétig tartott.

Mint a táblázat adataiból kitűnik, a hydroxirutosidea és Catechin adagolás önma-

gában elenyésző klinikai hatást eredményezett.

Az Azapropazonum és a Hydroxirutosidea, illetve Azapropazonum és a Catechin

együttes adagolása nem várt, meglepő hatást eredményezett. Az Azapropazonum hasnyálmirigy gyulladásgátló hatását a kísérletekben alkalmazott vascularis hatású anyagok nagymértékben szinergizálták. Eredményeinket a 4. sz. táblázatban mutatjuk be.

4. sz. táblázat

Betegszám	Alkalmazott kombináció	Kórkép						
50	Azapropazonum + hidroxirutosi-dea	Cholecysto-pancr. (köves)	chol. st. p. cholecystectomiam	chol-angio-pancr. + diabetes	chol-angio-pancr. + ps. cysta	Panc. chr. alc.	Pancr. chron. alc. + diabetes	Pancr. chron. alc. + ps. cysta
ebből								
férfi 16		2	2	1	2	2	3	4
nő 34		10	10	6	2	5	1	-
klinikai hatás elenyésző	-	-	-	-	-	-	-	-
közepes	18	7	3	4	1	-	2	1
kitűnő	32	5	9	4	3	7	1	3
50	Azapropazonum + Catechin							
ebből								
férfi 14		1	2	1	2	1	3	4
nő 36		10	11	6	3	5	1	-
klinikai hatás elenyésző	-	-	-	-	-	-	-	-
közepes	15	6	3	3	1	1	-	1
kitűnő	35	6	8	5	3	8	3	2

Napi dózis 3x300 mg Azapropazonum és 3x300 mg hidroxirutosi-dea, vagy 3x300 mg Catechin volt per os, a 40 kezelés mindkét kombinációval 12 hétig tartott.

1-4. táblázatban alkalmazott rövidítések:

Cholangiopancr.= cholangiopancreatitis
st. p. cholecystectomiam= status post cholecystectomiam
chol. pancr.+diabetes= cholangiopancreatitis + diabetes
Panc. chr. alc.= Pancreatitis chronica alcoholica
Panc. chr. alc.+ps. cysta= Pancreatitis chronica alcoholica+pancreas cysta

Az orvostudomány jelenlegi eszköztárában krónikus pancreatitis állatkísérletekkel történő vizsgálatára megfelelő modell nem áll rendelkezésre. Így a találmány szerinti készítmény hatását klinikai kísérletekben vizsgáltuk. Kísérleteinket azzal a dózissal folytattuk, amelyet a hatóanyagokra, mint gyulladásgátló illetve vasculáris hatású anyagokra optimális dózissnak mutattak ki. Mint a 4. táblázat adatai mutatják ezen dózis alkalmazásával hat héten át tartó kezeléssel értük

el a bemutatott kedvező hatást. A 4. táblázat adatai mutatják, hogy a kedvező dózis biztosításához 300 mg azapropazonumot és 300 mg hidroxirutosideát, vagy ugyanennyi catechint tartalmazó készítményt naponta három alkalommal (3x1 drázsé) kell adagolni. Ez a kedvező hatás úgy is elérhető, ha 150 mg azapropazonumot és 150 mg hidroxirutosideát, vagy ugyanennyi catechint tartalmazó készítményt adagolunk, naponta háromszor két drázsét. Vizsgálataink szerint a napi dózis csökkentésével (3x1 150 mg azapropazonumot és 150 mg hidroxirutosideát tartalmazó drázsé adagolása) csak közepes hatás érhető el és ezen hatás eléréséhez is 10 hetes kezelés szükséges. A napi dózis emelése pl. 3x2 300 mg azapropazonumot és 300 mg rutosideát tartalmazó készítménnyel, az azapropazonum ulcerogén hatása miatt nem is lehetséges. További vizsgálataink során megállapítottuk, hogy az optimálisnak talált napi dózisok mellett a találmányunk szerinti készítmény hatóanyagainak optimális súlyaránya 1:1.

További vizsgálataink során más ismert gyulladásgátló, illetve vasculáris hatású gyógyszerkészítményt is kipróbáltunk önmagukban és egymással kombinálva, szinergista hatást azonban nem észleltünk csak igen csekély mértékben.

Gyulladásgátló hatású készítményként indomethacin kapszulát használtunk 3x25 mg-os dózisban (5. táblázat), míg a phenylbutazon tablettát 3x200 mg-os dózisban (6. táblázat). Mint az eredmények mutatják a kezelés a betegek túlnyomó hányadánál csak elenyésző volt, az eredmények lényegében a azapropazonummal kapott eredményekkel megegyeznek.

A vasculáris hatású készítmények közül az aescinum tartalmú készítményt (gyógy-

szertári forgalmazásban Aescusan drázsé) és a tribenosid tartalmú készítményt (gyógy-szertári forgalmazásban Glyvenol drázsé) vizsgáltuk indomethacinnal és phenylbutazonnal együtt alkalmazva. Itt is mutatkozott enyhe mértékű szinergizmus, több beteg esetében kaptunk közepes hatást, mint abban az esetben, mikor a gyulladásgátló készítményeket önmagukban alkalmaztuk, azonban a hatás messze elmaradt a találmányunk szerinti kombináció hatásától. Az elmondottakat jól szemléltetik a 7. és 8. táblázat adatai, összevetve a 4. táblázat adataival.

5. sz. táblázat

Betegszám		Kórkép				
20 ebből		Cholecysto pancreatitis (köves)	Cholangio pancr. (st. p. cholecystectomiam)	Chol. pancr. + diabetes ± ps. cysta	Panc. chr. alc.	Pancr. chr. alc. + ps. cysta
férfi:	8	1	-	-	7	-
nő:	12	6	3	2	1	-
klinikai hatás						
elenyésző:	16	7	2	2	5	-
közepes:	4	-	1	-	3	-
kitűnő:	-	-	-	-	-	-

A napi dózis 3x25 mg Indomethacinum volt per os, a kezelés 8 hétig tartott.

6. sz. táblázat

Betegszám		Kórkép				
20 ebből		Cholecysto pancreatitis (köves)	Cholangio pancr. (st. p. cholecystectomiam)	Chol. pancr. + diabetes ± ps. cysta	Panc. chr. alc.	Pancr. chr. alc. + ps. cysta
férfi:	10	2	1	-	6	1
nő:	10	6	4	-	-	-
klinikai hatás						
elenyésző:	14	5	2	-	6	1
közepes:	6	3	3	-	-	-
kitűnő:	-	-	-	-	-	-

A napi dózis 3x200 mg Phenylbutazon volt per os, a kezelés 8 hétig tartott.

7. sz. táblázat

Betegszám	Alkalmazott kombináció	Kórkép				
20 ebből	Indomethacinum + aescinum	Cholecysto pancreatis (köves)	Cholangio pancr. (st. p. cholecystectomiam)	Chol. pancr. + diabetes ± ps. cysta	Panc. chr. alc.	Pancr. chr. alc. + ps. cysta
férfi: 9		1	-	-	7	1
nő: 11		6	4	-	1	-
klinikai hatás						
elnyésző: 8		4	1	-	2	1
közepes: 12		3	3	-	6	-
kitűnő: -		-	-	-	-	-

A napi dózis 3x25 mg Indomethacinum + 4 mg aescinum volt per os, a kezelés 8 hétig tartott.

8. sz. táblázat

Betegszám	Alkalmazott kombináció	Kórkép				
20 ebből	Phenylbutazon + tribenosid	Cholecysto pancreatis (köves)	Cholangio pancr. (st. p. cholecystect.)	Chol. pancr. + diabetes ± ps. cysta	Panc. chr. alc.	Pancr. chr. alc. + ps. cysta
férfi: 6		1	-	-	5	-
nő: 14		5	6	1	2	-
klinikai hatás						
elnyésző: 8		3	3	1	1	-
közepes: 12		3	3	-	6	-
kitűnő: -		-	-	-	-	-

A napi dózis 3x200 mg Phenylbutazon + 200 mg tribenosid volt per os, a kezelés 8 hétig tartott.

Eljárásunkat közelebbről az alábbi példákkal szemléltetjük, anélkül, hogy igényünket azokra korlátoznánk.

1. sz. példa:

Tabletta összetétel:

Azapropazonum 300 mg
Hidroxilrutozidea 300 mg
Töltőanyag q. s. 1 tablettára

2. sz. példa:

Tabletta összetétel:

Azapropazonum 300 mg
Hidroxilrutozidea 150 mg
Catechin 150 mg
Töltőanyag q. s. 1 tablettára

3. sz. példa:

Tabletta összetétel:

Azapropazonum 300 mg
Hidroxilrutozidea 150 mg
Aszkorbinsav 100 mg
Töltőanyag q. s. 1 tablettára

4. sz. példa:

Tabletta összetétel:

Azapropazonum 150 mg
Catechin 150 mg
Töltőanyag q. s. 1 tablettára

5. sz. példa

Drazsé összetétel:

Azapropazonum 150 mg

Hidroxilrutozidea	150 mg	
Magnézium aszkorbinát	150 mg	
V-Penicillin	30 mg	
Tobramycin	40 mg	
Töltőanyag q. s.	1 drazséra	5

6. sz. példa:

Kapszula összetétel:		10
Azapropazonum	150 mg	
Hidroxilrutozidea	150 mg	
Töltőanyag q. s.	1 kapszula	

7. sz. példa:

Kapszula összetétel:		15
Azapropazonum	150 mg	
Catechin	150 mg	20
Natrium aszkorbinát	30 mg	
Töltőanyag q. s.	1 kapszula	25

8. sz. példa:

Iható folyadék (cseppek) összetétel:		30
Azapropazonum	300 mg	
Hidroxilrutozidea	300 mg	
C vitamin	3 g.	
Hígítószer q. s.	100 ml-re	35

9. sz. példa:

Infúziós oldat összetétel:		40
Azapropazonum	3 g	
Folescutol	3 g	
C vitamin	3 g	
Oldva fiziológias NaCl oldatban	1000 ml-re	
Steril szűrés után 0,5 l-es vagy		
1,0 l-es infúziós üvegekbe letöltve		

Rajz nélkül

10. sz. példa:

Injekciós készítmény összetétel:

Azapropazonum	3 g.
Hidroxilrutozidea	3 g.
V-Penicillin	30 mg.

Oldva fiziológias NaCl oldatban 1000 ml-re
Steril szűrés után lefejtve 2,0-5,0 ml-es ampullákba

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás szinergista hatású gyógyszer-készítmény előállítására azzal jellemezve, hogy 300-60 mg 3-dimetil-amino-7-metil-1,2-(n-propil-malonil)-1,2-dihidro-1,2,4-benzotriazint és legalább egy P-vitamin faktort, vagy +-2-(3,4-dihidroxi-fenil)-3,5-7-kromán-triolt 300-60 mg mennyiségben és adott esetben egy vagy több nyomelemet a gyógyászatban általánosan használt segéd- és vivőanyagok és/vagy hígítóanyagok felhasználásával gyógyszerkészítménnyé készítünk ki.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy P-vitamin faktorként vizoldékony rutinszármazékot, előnyösen 3;4; 7;-trisz-(béta-hidroxietyl)-rutosidot alkalmazunk.

3. Az 1-2. igénypontok szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a 3-dimetil-amino-7-metil-1,2-(n-propil-malonil)-1,2-dihidro-1,2,4-benzotriazint, és a P-vitaminfaktort 2:1, 1:1 súlyarányban alkalmazzuk.

4. Az 1-2. igénypontok szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a 3-dimetil-amino-7-metil-1,2-(n-propil-malonil)-1,2-dihidro-1,2,4-benzotriazint és a +-2-(3,4-dihidroxi-fenil)-3,5,7-kromántriolt 2:1, 1:1 súlyarányban alkalmazzuk.