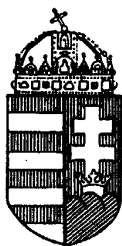


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

200 687 B

(22) Bejelentés napja: 1988.08.25.

(21) 4456/88

(33) DE

(32) 1987.09.01.

(31) P 37 29 209.9

(51) Int Cl⁵

A 61 K 31/20

(41) (42) Közzététel napja: 1989.03.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma

a Szabadalmi Közlönyben: 1990.08.28. SZKV 90/08.

(72) Feltaláló:

dr. Beck, Walter Mannheim (DE)

(73) Szabadalmas:

Boehringer Mannheim GmbH Mannheim (DE)

**(54) ELJÁRÁS HATÓANYAGKÉNT BEZAFIBRÁTOT TARTALMAZÓ
NORMOLIPIDÉMIÁS CUKORBETEGSÉG KEZELÉSÉRE ALKALMAS
GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

(57) KIVONAT

A jelen találmány a bezafibrát néven ismert hiperlipidémia-ellenes hatóanyag újszerű alkalmazására vonatkozik. Ennek lényege, hogy a bezafibrátot akár egymagában, akár valamilyen inzulint felszabadító szerrel kombinált kiszereleésben II. típusú, de egyébként normolipidémiás cukorbetegség ellen alkalmaz-

zák.

A találmány értelmében az ismert módon előállított bezafibrátot a gyógyszer technológiában szokásos módon normolipidémiás II. típusú cukorbetegség ellen hatásos gyógyszerkészítménnyé alakítják.

A leírás terjedelme: 3 oldal, ábra nélkül

HU 200 687 B

A jelen találmány bezafibrátot tartalmazó gyógyszerkészítmény előállítására vonatkozik. A készítmény normolipidémiás cukorbetegség (diabetes mellitus) kezelésére alkalmas.

A bezafibrát – kémiai nevén: 2-[4-[2-(4-klór-benzamido)-etil]-fenoxi]-2-metil-propionsav – a DE-A-21 49 070 számú Német Szövetségi Köztársaság-beli közzétételi iratban leírt, ismert vegyület, melyet kiterjedten használnak hiperlipidémiák (így hipertrigliceridémia és hiperkoleszterinémia) kezelésére. Már eddig is számos tanulmány szól a szulfonil-karbamidokkal, illetőleg inzulinnal és ezekkel egyidejűleg bezafibráttal hiperlipidémiás cukorbetegségeken végzett kezelésekről. Ezt arra lehet visszavezetni, hogy a hiperlipoproteinémiák igen gyakran fellépő kísérő anyagcserezavarok a diabetes mellitus (cukorbetegség) mellett, melyek túlságosan korai arterioszklerózishoz vezethetnek. A szérumtriglicerid- és a szérumkoleszterin-koncentráció csökkenése emellett még az éhgyomri vércukorértékek szignifikáns csökkenésével is együtt jár a kizárólag szulfonil-karbamidokkal, illetve inzulinnal végzett kezelés eredményeihez képest és a bezafibrát alkalmazásának abbahagyása után mind a három paraméter értéke ismét növekszik. Azt feltételezik, hogy a bezafibrát hatására bekövetkezett jelentős mértékű trigliceridszint-csökkenés, ugyanúgy mint egy megfelelő időtartam betartása a glükózszt szint párhuzamos csökkenését vonja maga után. Úgy vélekednek [lásd: Bruneder és szerzőtársai, Dtsch. med. Wschr. 106 (1981) 1653-1656], hogy a bezafibrát alkalmazása a glükóz hasznosításában javulást eredményez.

A bezafibrát kedvező hatását diabetes mellitusban szenvedő betegek szénhidrát-anyagcseréjére olyan kísérletekben vizsgálták, amelyeket magas vérzsírszintű betegekben végeztek. Abból indultak ki, hogy a szénhidrátanyagcsere paramétereinek javulása különösen a trigliceridfrakció csökkenésével áll arányban. Az igen magas trigliceridértékkel rendelkező cukorbetegségeken végzett vizsgálatok szintén azt mutatták, hogy a magas trigliceridszint csökkenésének módjától függetlenül a szénhidrátanyagcsere jelentősen javul. Ezekből az eredményekből arra következtettek, hogy a szénhidrátanyagcsere kifejtett hatása a magas vérzsírszint – különösen a trigliceridszint – csökkenésére vezethető vissza. Meglepő volt ezért az a felismerésünk, hogy a diabetes mellitusban szenvedő, de magas vérzsírszintet nem mutató betegeknél szintén a szénhidrátanyagcsere kifejtett kedvező hatást állapítottunk meg. Ebből arra következtettünk, hogy az antidiabetikus hatás nem a zsírszint befolyásolásán keresztül, indirekt hatásként lép fel, hanem ez a bezafibrátnak a szénhidrátanyagcsere kifejtett közvetlen hatása, amely eddig nem volt ismeretes. Meglepő módon azt találtuk, hogy még az inzulint felszabadító szerekkel (Insulin-releasern) nem kezelt II. típusú cukorbetegségeknél is, akiknél a trigliceridek, a koleszterin és a HDL-koleszterin értéke a normális határokon belül van (vagyis akiknél lipidszint-csökkentő szerek alkalmazása nem indokolt), de vércukorszintjük értéke – szigorú diéta ellenére – jelentősen meghaladja a még normális értéket, a bezafibrát alkalmazása a glükózszt szint jelentős javulását eredményezi, ami mind az éhgyomri érték-

ben, mind a kísérleti étkezéssel történő terhelés utáni értékben megmutatkozik. Emellett a trigliceridek és a koleszterin szintje is csökken a kezelés hatására, de ezek az értékek még a normális határokon belül maradnak.

A találmány szerint tehát a bezafibrát normális lipidszinttel együtt járó II. típusú cukorbetegség (diabetes mellitus) kezelésére alkalmazható gyógyszerkészítményben is felhasználható. Az előnyös dózis 200–600 mg/nap. Ezt a napi dózist előnyösen étkezés közben és tableta vagy draszté alakjában kell bevennie a betegeknek. Minthogy a cukorbetegség oka az inzulín kiválasztásának hiánya vagy fogyatékos volta, szükséges lehet valamilyen inzulint felszabadító szer párhuzamosan történő beadása és kívánt esetben a kétféle hatóanyagot egyetlen adagolási egységbe foglalhatjuk. Inzulint felszabadító szerként előnyösen a szulfonil-karbamidok (így különösen a glibenclamid) jönnek tekintetbe.

Kísérleti jegyzőkönyv

Inzulintól független cukorbetegségeket (NIDDM = nicht Insulin abhängige Diabetiker), akik másféle glükózszt szint-csökkentő gyógyszeres kezelésben nem részesültek, körülbelül egy hónapig megfelelő diétás étrenden tartunk, a normális értékek beállítása végett. Ezt követően egy éjjelen át tartó 10 órás koplalás után a betegek szérumban meghatározzuk az éhgyomri értékeket (triglicerid, koleszterin, glükóz, inzulín), amit egy szabványos étkezés (~ 2100 kJ) követ. Ezután 30 perces időközökben meghatározzuk az inzulín és a vércukor értékét. A diéta betartása mellett 3 hónapon át naponta háromszor 200 mg bezafibrátot, illetve azonos küllemű placebo-tablettát adunk a betegeknek (egyszerű vakpróba), majd ismét meghatározzuk az éhgyomri, illetve egy újabb kísérleti étkezés utáni terheléses értékeket. Az eredményeket a következő táblázatban foglaljuk össze, ahol a terhelési teszt rovatában a mindenkori maximális értéket tüntetjük fel. A placebo-t kapott betegek csoportjában sem a trigliceridszint, sem a glükóz értéke vonatkozásában nem találtunk szignifikáns különbséget a megfelelő kiindulási értékekhez képest, ezért a szövegben forgó adatok közlését mellőztük.

A táblázat adatai azt igazolják, hogy a bezafibráttal végzett gyógyszeres kezelés hatására a vér glükózszt szintje mind éhgyomri állapotban, mind terhelés után 10–20% mértékben csökkent, jóllehet ezzel egyidejűleg az inzulínszt szint is erősen lecsökkent. Így a bezafibrát a normolipidémiás II. típusú cukorbetegség kezelésére is alkalmas és használható szernek bizonyult.

A találmány szerinti antidiabetikum a gyógyszerészeti összetételt tekintve azonos a kereskedelmi forgalomban lipidszint-csökkentőként forgalomban levő Cedur vagy Bezalip nevű készítménnyel, vagyis draszték formájában 200 mg vagy 400 mg bezafibrátot tartalmaznak retard- (vagyis késleltetett felszívódást biztosító) - formában, az egyébként szokásos hordozóanyagok és segédanyagok, mint pl. cukor- és keményítő-féleségek, valamint cellulóz mellett.

Táblázat

	1. beteg		2. beteg		36 beteg közép-		Egészséges
	0 hónap	3 hónap	0 hónap	3 hónap	0 hónap	3 hónap	személyek
	eltelte	eltelte	eltelte	eltelte	eltelte	eltelte	normál értékei
	után	után	után	után	után	után	
Trigliceridek mmól/l	2,01	1,45	1,37	0,65	2,20	0,40	0,46–1,72
Koleszterin mmól/l	7,5	5,7	7,8	5,9			3,9–8,5
Glükóz mmól/l							
éhgyomri	11,2	9,2	8,9	7,4	10,6	9,1	3,9–6,4
terhelés utáni	16,0	14,6	14,4	12,3	15,2	14,1	
Inzulin mU/l							
éhgyomri	24,9	13,9	4,0	3,1			
terhelés utáni	79,0	56,4	30,5	25,6			

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás hatóanyagként bezafibrátot – 2-[4-(4-klór-benzamido)-etil/-fenoxi]-2-metil-propionsavat – tartalmazó gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely ismert eljárással előállított bezafibrátot – adott esetben más, a hatóanyag-

gal színergetikus hatást nem mutató, hasonló hatású szerrel együtt – a gyógyszer technológiában szokásos módon normolipidémiás II. típusú cukorbetegség ellen hatásos gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bezafibrátot valamilyen inzulint felszabadító szerrel együtt alakítjuk gyógyszerkészítménnyé.