



MINISTRE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

N° 897.823

Classif. Internat.: A61K / C07D

Mis en lecture le:

16 -01- 1984

LE Ministre des Affaires Economiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;**Vu le procès-verbal dressé le 26 septembre 19 83 à 14 h. 35*

au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. - Il est délivré à la Sté dite : SLOVENSKA AKADEMIA VIED
Dubravska cesta 9, Bratislava, (Tchécoslovaquie)

repr. par l'Office Hanssens S.P.R.L. à Bruxelles,

un brevet d'invention pour: Médicament exerçant une activité anti-ulcéreuse,
spasmolytique, et anesthésique locale
(Inv. : L. Benes, A. Babulova, V. Nosalova, S. Stolc,
A. Borovansky et V. Bauer)

Article 2. - Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 14 octobre 19 83

PAR DELEGATION SPECIALE:

Le Directeur

L. WUYTS

09783

B 18434/ML.

S 10265

BREVET D'INVENTION

Slovenská akadémia vied

Médicament exerçant une activité anti-ulcéreuse,
spasmolytique et anesthésique locale.

Inventeurs : Luděk BENEŠ, Anna BABULOVA, Viera NOSALOVA,
Svorad ŠTOLC, Alois BOROANSKY, Viktor BAUER.

Médicament exerçant une activité anti-ulcéreuse, spasmolytique et anesthésique locale.

L'invention concerne un médicament exerçant une activité anti-ulcéreuse, spasmolytique et anesthésique locale, ce médicament étant destiné à une application par voie orale.

Lors du traitement de l'ulcus, on adopte une série de médicaments choisis, en particulier, parmi le groupe de ce que l'on appelle les bloqueurs de récepteurs d'histamine-H₂, par exemple, la Cimetidine et ses dérivés, la Pirenzépine et d'autres dérivés du groupe des anxiolytiques (S. Kobayashi u.Mitarb., *Arzneim.-Forsch.* 31, 679, 1931), du groupe des antiphlogistiques intestinaux, par exemple, la carbénoxolone (F. Tárnok, *Drugs exp. clin. Res.* 5, 157, 1979) et le proglumide (S.E. Miederer u.Mitarb., *Drugs exp. clin. Res.* 5, 205, 1979), ainsi que des parasympholytiques et des anticholinergiques tels que, par exemple, le bromure d'oxyphénonium, le bromure de propanthélinium, le chlorure de drotavérinium, le bromure de scopolaminium, éventuellement le chlore d'atropinium et également parmi des sources naturelles de substances isolées, par exemple, l'extrait de glycyrrhiza glabra ou des substances du type des polyisoprénoïdes (M. Murakami u.Mitarb., *Arzneim.-Forsch.* 31, 799, 1981). En mélange avec une suspension antacide, on utilise également l'anesthésique local oxéthacaïne (J. Seifert u.Mitarb., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 109, 664, 1962) ou également la procaine (F. Švec, *Farmakodynamika liekov I*, SAV Bratislava, 1953).

Un inconvénient des substances mentionnées et appliquées jusqu'à présent, réside dans leurs effets secondaires, par exemple, la lésion de la muqueuse de l'estomac, comme c'est le cas pour la Cimétidine et ses dérivés (M. Guslandi, *Int. J. Clin. Pharmacol.* 18, 140,



suivant l'invention réduit l'apparition des ulcères de 27 à 33% comparativement à un groupe d'animaux témoins ; des prises répétées de $5 \times 2 \text{ mg.kg}^{-1}$ et de $5 \times 10 \text{ mg.kg}^{-1}$ réduisent de 30 à 37% le nombre d'animaux chez lesquels apparaissent les ulcères. La grosseur moyenne des lésions de l'estomac après une administration unique ou une administration répétée de la substance active suivant l'invention diminue de manière significative en fonction de l'importance de la dose. En revanche, l'oxéthacaïne utilisée à titre de comparaison dans les mêmes conditions d'essai n'a pas influencé la grosseur des lésions de l'estomac et dans quelques cas, elle les a même agrandies.

Dans un essai de comparaison avec l'oxéthacaïne, l'atropine et le témoin, la substance active suivant l'invention a réduit sensiblement la valeur de l'indice d'ulcération. Lors d'une application répétée, rien qu'une dose de 10 mg.kg^{-1} était active. En revanche, l'oxéthacaïne n'influence pas l'indice d'ulcération ou même elle l'élève.

Dans des essais effectués avec le même système et dans lesquels on a étudié l'activité de la substance active suivant l'invention, de préparations antacides et d'une combinaison de la substance active suivant l'invention avec un gel antacide contenant du phosphate d'aluminium et de la pectine (gel I) et un gel disponible dans le commerce contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium conjointement avec de l'oxéthacaïne, la plus forte inhibition de la formation et du grossissement des lésions de l'estomac a été observée avec la combinaison de la substance active suivant l'invention avec le gel I, combinaison grâce à laquelle on a obtenu une inhibition de 73 à 78%. Cette combinaison est la plus active même après application répétée en doses de $5 \times 2 \text{ mg.kg}^{-1}$



et 5 x 10 mg.kg⁻¹; on obtient une inhibition allant jusqu'à 80%. Au groupe témoin, on a toujours administré 5 ml d'eau distillée par kg du poids du corps des rats. De même, lors de la détermination de l'indice d'ulcération, l'activité de la combinaison mentionnée était la plus remarquable.

Lors de la détermination de la toxicité aiguë de la substance active suivant l'invention (exprimée par la dose létale DL₅₀ en mg.kg⁻¹), on a obtenu les valeurs suivantes :

| Animaux d'essai | Mode d'application | | | |
|-------------------|--------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| | Par voie intra- veineuse | Par voie sous- cutanée | Par voie intrapé- ritonéale | Par voie orale |
| Souris, famille H | 13 | 125 | 57,5 | 815 |
| Rats Wistar | 12,4 | 289 | 72,5 | 1070 |
| Lapins | 2,9 | 150 | 46,5 | - |
| Cobayes | - | 73,2 | - | - |

En étudiant la toxicité pendant un mois chez des rats de la famille "Wistar", après administration orale de doses de 0,1, 1 et 10 mg.kg⁻¹, on n'a constaté aucun symptôme d'influence toxique ni sur le comportement, ni sur le poids des animaux qui avaient absorbé deux doses maximales selon lesquelles le gain de poids était, dans quelques cas, plus faible que le gain de poids moyen. Au terme de l'essai, on n'a observé aucune différence importante dans le pourcentage de gain de poids. D'après l'analyse du poids des organes étudiés, on n'a observé que des élévations de poids isolées des capsules surrénales et des reins, ces élévations dépendant de l'importance de la dose. Les modifications hématologiques n'ont indiqué aucun symptôme d'activité toxique ; au contraire, le nombre des



érythrocytes et la teneur en hémoglobine étaient, à la fin de l'essai, plus favorables qu'au début. De même, les paramètres biochimiques ne manifestent aucun symptôme d'activité toxique. Suivant les résultats de l'examen histologique, la plupart des découvertes ne peuvent se distinguer de celles du groupe témoin. Il se produit isolément une dystrophie vacuolaire et d'autres types de dystrophies de caractère réversible pour lesquelles, après élimination de l'agent provocateur, il est possible de revenir à la normale. L'étude de l'irritation locale lors de l'application intradermique et intramusculaire ne démontre aucune activité irritante extraordinaire.

On peut préparer le médicament suivant l'invention en dissolvant un sel approprié de la substance active dans l'eau ou dans d'autres liquides pharmaceutiquement acceptables et des bases semi-liquides, éventuellement la base de la substance active dans un solvant approprié, de préférence, l'éther, de même que sous forme d'une préparation solide, par exemple, sous forme de comprimés, en ajoutant des substances auxiliaires habituelles. Pour les formes médicamenteuses liquides, on mentionnera les additifs habituels, à savoir : des stabilisants, par exemple, un tampon de phosphate, des émulsionnants (sorbimacrogols), des stabilisants de suspensions ou d'émulsions (par exemple, des esters de cellulose, le dioxyde de silicium hydraté, la bentonite et analogues) ; pour les formes solides, on mentionnera, par exemple, l'amidon, le lactose, la méthyl-cellulose, la gélatine, le dextrane, le stéarate de magnésium, la cellulose microcristalline et analogues. En ce qui concerne la dose thérapeutique quotidienne prévue se situant dans l'intervalle de 1 à 50 mg, la base de la forme médicamenteuse n'exerce aucune influence pour accroître la désintégration, pour la décom-



sition et analogues.

Ainsi qu'on l'a déjà mentionné ci-dessus,
la substance active servant de matière de départ sui-
vant l'invention peut être obtenue conformément aux
5 brevets tchécoslovaques n° 125.666 et 126.102.

On peut appliquer le médicament suivant
l'invention pour toutes les indications de l'ulcus
ou également en cas de troubles d'origine neurogène
qui se caractérisent par la persistance des douleurs
10 de l'estomac et ce, sous des formes d'application ha-
bituelles solides, semi-liquides et éventuellement
liquides, en une dose quotidienne de 10 à 200 mg chez
l'homme, cette dose étant éventuellement répartie en
plusieurs doses plus petites. On peut également envi-
15 sager une application en médecine vétérinaire, par
exemple, pour atténuer les lésions d'origine neuro-
gène de la muqueuse de l'estomac chez les animaux
d'élevage.

Les exemples ci-après illustrent deux for-
20 mes d'application possibles du médicament suivant
l'invention ; toutefois, l'invention n'est nullement
limitée à ces exemples.

Exemples de réalisation

Exemple 1

25 Médicament à activité anti-ulcéreuse sous forme de
comprimés.

On mélange la substance active en une quan-
tité de 10 g avec 10 g de lactose et 138 g d'amidon et
on humidifie le mélange obtenu avec la quantité requise
30 d'un hydrogel d'amidon. Après granulation et homogénéi-
sation de ce mélange, on ajoute 2 g de stéarate de
magnésium et on forme des comprimés pesant environ
250 mg et ayant un diamètre de 5 mm. Un comprimé cor-
respond à 10 mg de substance active.



D'une manière analogue, on prépare des comprimés contenant 5 mg de substance active.

Exemple 2

5 Médicament à activité anti-ulcéreuse sous forme d'une suspension.

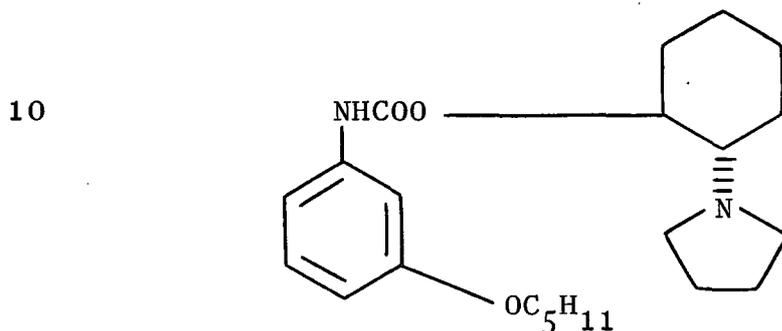
10 On dissout la substance active en une quantité de 50 mg dans 20 ml d'eau distillée ou d'eau déminéralisée et on homogénéise la solution obtenue avec une suspension préparée à partir de 14,55 g d'hydroxyde d'aluminium et de 4,90 g d'hydroxyde de magnésium.

Pour 5 ml, la suspension obtenue contient 1 mg de substance active, 291 mg d'hydroxyde d'aluminium et 98 mg d'hydroxyde de magnésium.

89700

REVENDICATION

Médicament à activité anesthésique locale, spasmolytique et anti-ulcéreuse, ce médicament étant destiné à une application par voie orale, caractérisé en ce que, comme composant actif, il contient l'ester trans-2-(1-pyrrolidiny1)-cyclohexylique de l'acide 3-n-pentyl-oxycarbanilique de formule (I)



ou son sel avec un acide inorganique ou organique pharmaceutiquement acceptable, de préférence, le chlorhydrate, conjointement avec une substance support physiologiquement non préjudiciable et/ou un composant antacide.

Bruxelles, le 26 septembre 1983
P.Pon. Slovenská akadémia vied