



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8002096**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Injecteerbare stabiele geneesmiddeloplossing met ontstekingsremmende werking.**^{/s}
- ⑤1 Int.Cl.³: A61K31/405, A61K31/19..
- ⑦1 Aanvrager: A. Nattermann & Cie. GmbH. te KeulenBraunsfeld, Bondsrepubliek Duitsland.
- ⑦4 Gem.: Ir. C.M.R. Davidson c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

- ②1 Aanvraag Nr. 8002096.
- ②2 Ingediend 10 april 1980.
- ③2 Voorrang vanaf 11 april 1979.
- ③3 Land van voorrang: Bondsrepubliek Duitsland (DE).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: P 2914789 .
- ②3 --
- ⑥1 --
- ⑥2 --

- ④3 Ter inzage gelegd 14 oktober 1980.

De aan dit blad gehechte afdruk van de beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en) bevat afwijkingen ten opzichte van de oorspronkelijk ingediende stukken; deze laatste kunnen bij de Octrooiraad op verzoek worden ingezien.

Injecteerbare stabiele geneesmiddeloplossing met ontstekingsremmende werking.

De ontstekingsremmende werking van indol-
respectievelijk indaanazijnzuurderivaten, zoals indometacine, is
reeds lang bekend. Deze werkzame stoffen worden daarom met succes
bij voorkeur toegepast voor de behandeling van ontstekingsziekten,
5 zoals rheumatiek. Een nadeel bij deze therapie is dat deze verbin-
dingen bij orale toediening onverdraagbaarheidsverschijnselen, zo-
als ulcers en ontstekingen in het maag-darm-kanaal, veroorzaken,
om welke reden de therapie van de ontstekingsziekten niet zelden
moet worden onderbroken wanneer de bovengenoemde onverdraagbaar-
heden optreden.

Het is eveneens wenselijk te kunnen be-
schikken over een toedieningsvorm voor deze verbindingen, die bui-
ten het maag-darm-kanaal omgaat respectievelijk dit niet plaatse-
lijk belast. Een injecteerbare toedieningsvorm moet daarvoor ge-
15 schikt zijn, te meer omdat deze nog andere voordelen, zoals een
snel begin van de werking, een plaatselijke toepassingsmogelijk-
heid en een betere bio-beschikbaarheid, zou bieden. Vanwege de ge-
ringe oplosbaarheid van de werkzame stoffen was de bereiding van een
parenteraal toedienbare preparaatvorm van deze indol- respectieve-
20 lijk indaanazijnzuurderivaten tot nu toe echter nog niet mogelijk.
Het heeft niet ontbroken aan pogingen een parenteraal toedienbare
vorm van de indol- respectievelijk indaanazijnzuren te bereiden.
Wanneer ook de vrije zuren een uiterst geringe oplosbaarheid in
water vertonen en daarmee een therapeutisch werkzame concentratie
25 in water niet kan worden bereikt is het echter toch mogelijk wate-
rige oplossingen in de gewenste concentratie door oplossen van de
alkalimetaalzouten te bereiden. In deze oplossingen worden echter

de stoffen reeds na 1 uur ontleed en gaat de werking van de oplossingen verloren.

In het Amerikaanse octrooischrift

4.093.733 wordt daarom voorgesteld een suspensie van indometacine als mogelijke galenische vorm voor de parenterale toediening te bereiden. Hiermee kan weliswaar een voldoende concentratie worden bereikt, maar om een enigszins homogene suspensie te verkrijgen moeten gelijktijdig verscheidene hulpstoffen worden toegevoegd, zodat de suspensie in geen enkel geval intraveneus kan worden toegediend.

Uit het Duitse Offenlegungsschrift

1.923.574 is de poging bekend de nadelen van de moeilijke oplosbaarheid van de indolylazijnzuren te ondervangen door de bereiding van de droge natriumzouten. Hierbij worden de waterige oplossingen van de alkalimetaalzouten direct na de vorming daarvan van water bevrijd, bijvoorbeeld door lyofilisering. Men verkrijgt aldus een poeder, dat gemakkelijk weer in water kan worden opgelost. Daar echter de gewenste afscheiding van het water niet volledig mogelijk is zijn de aldus verkregen poeders niet volledig stabiel omdat de werkzame stof door achtergebleven sporen water geleidelijk hydrolytisch wordt gesplitst.

Teneinde een stabiliteit van het alkalimetaalzoutpoeder te bereiken werd in het Duitse Offenlegungsschrift 1.923.574 voorgesteld een droog preparaat te bereiden door toevoeging van sterk basische aminen en een 5 tot 10-voudige gewichtshoeveelheid van een vulstof. De basische pH-waarde, die de aldus bereide oplossingen vertonen, maakt de toepassing van dit preparaat echter bezwaarlijk. In het Duitse octrooischrift 1.767.212 wordt tenminste 50 vol.% van een niet-waterig organisch oplosmiddel naast de organische aminen toegevoegd. De daarbij bereikte concentratie van 10 mg 3-indolylazijnzuurderivaat per ml is niet voldoende voor het bereiken van een geschikte therapeutische werking, terwijl bovendien de toepassing van grote hoeveelheden organische oplosmiddelen voor een injecteeroplossing niet onbezwaarlijk is.

Het is op zichzelf bekend dat door deter-

800 2096

gentia in water anders moeilijk oplosbare stoffen beter oplosbaar kunnen worden gemaakt. Zo wordt bijvoorbeeld in het Duitse Offenlegungsschrift 2.730.570 een micel-vormend middel (galzuur) samen met een fosfolipide als hulpmiddel gebruikt. Zoals uit de uitvoeringsvoorbeelden blijkt is voor het oplosbaar maken de toevoeging van galzuren beslist noodzakelijk. Ook in het Duitse Offenlegungsschrift 2.315.609 is een werkwijze voor het oplossen van indometacine in water beschreven. Ook hier is de toepassing van galzuren, zoals dehydrocholzuur, noodzakelijk. Het dehydrocholzuur wordt in de 110-voudige gewichtshoeveelheid, gebaseerd op indometacine, gebruikt. Op deze wijze kunnen bovendien slechts 0,18 gew.% indometacine in water worden opgelost. Om een gebruikelijke therapeutische dosis van 50 mg indometacine toe te dienen zouden dus 28 ml van deze oplossing moeten worden geïnjecteerd. Ook bij toepassing van andere, niet-ionogene, oppervlakactieve stoffen bereikt men geen aanzienlijk andere concentratie (H. Krasowska, Pharm. Ind. 40, 1381-1384 (1978)). De bij deze beide werkwijzen gebruikte galzuren vertonen echter zelf ongewenste farmacologische werkingen (zoals een transaminasen-stijging) en moeten daarom als bezwaarlijk voor een parenterale toepassing worden beschouwd.

Eveneens werd gepoogd in water moeilijk oplosbare stoffen in de vorm van liposomen toe te dienen (Duitse Offenlegungsschriften 2.818.655, 2.601.207, 2.712.030 en 2.712.031). Hierbij wordt de werkzame stof in capsules uit fosfatidylcholine en hulpstoffen ingekapseld. In afhankelijkheid van de bereidingswijze ligt hier de opbrengst aan opgesloten stof beneden 60 %. De niet-opgesloten werkzame stof moet door bewerkelijke fysische methodes worden afgescheiden. Bij de bereiding van de liposomen moet in de regel in chloroform als oplosmiddel worden gewerkt. Daar dit zeer toxische oplosmiddel met fosfatidylcholine niet-vluchtige complexen vormt (M. Okazaki, Chem. Phys. Lipids 1976, 17 (1), 28-7), is de afscheiding van het opgesloten chloroform uit de liposomen niet mogelijk.

Behalve de bezwaarlijke oplosmiddelen moeten bovendien voor de bereiding van liposomen naast fosfatidylcholine cholesterine en stearylamine of fosfatide-zuur worden gebruikt. Van-

wege de bekende toxiciteit van stearylamine en fosfatide-zuur is de parenterale toediening van geneesmiddelen, die deze stoffen bevatten, niet onbezwaarlijk.

- Gevonden werd nu verrassenderwijze dat
- 5 men met behulp van fosfolipiden zonder toevoeging van verdere hulpstoffen indol- respectievelijk indaanazijnzuurderivaten, zoals
- Indometacine (1-(chlorbenzyl)-5-methoxy-2-methyl)-indol-3-azijnzuur),
- Acemetacine (1-(p-chloorbenzyl)-5-methoxy-2-methyl)-indol-3-azijnzuur-glycolzuurester),
- 10 Cinmetacine (1-cinnamoyl-5-methoxy-2-methyl-indol-3-azijnzuur) en
- Sulindac (5-fluor-2-methyl-1-(p-methylsulfinyl)-benzyl-ideen-3-azijnzuur),
- 15 in een stabiele waterige oplossing kan brengen. Hierbij worden nieuwe, in water oplosbare complexen gevormd.

De oplossingen zijn uitstekend geschikt voor de parenterale toediening (bijvoorbeeld intramusculair of intraveneus) van de hierboven beschreven indol- respectievelijk

20 indaanazijnzuurderivaten en vertonen een langdurig aanhoudende ontstekingsremmende werking.

Zij munten niet alleen uit door een uitstekende verdraagbaarheid, maar vertonen eveneens een langdurig aanhoudende werking. Bij dierproeven kan bijvoorbeeld zelfs 11 uren

25 na een eenmalige parenterale toediening een 3-6-voudig hogere werking in vergelijking met een eenmalige orale toediening worden vastgesteld.

Ter bereiding van de oplossing kunnen de afzonderlijke bestanddelen aan elkaar worden toegevoegd en door

30 roeren volgens gebruikelijke methodes worden gehomogeniseerd. Het is niet nodig een van de bestanddelen van te voren in oplossing te brengen.

Een voorkeurswerkwijze bestaat hierin, dat het indol- of indaanazijnzuurderivaat in 20-250 delen water wordt

35 opgeslibd en men de fosfolipiden toevoegt en gedurende een zodanige tijd intensief mengt, dat een homogeen mengsel wordt verkregen. De

molverhouding van werkzame stof tot fosfolipiden bedraagt daarbij 1:0,5 tot 1:10, waarbij in het bijzonder de voorkeur genieten de molverhoudingen 1:0,5 tot 1:0,7 en 1:5 tot 1:7.

Voor of na de bereiding van de oplossingen kunnen isotoniserende toevoegsels, zoals natriumchloride, glucose of dergelijke worden toegevoegd. Eveneens voordelig is de toevoeging van een base, zoals natronloog of een buffer teneinde een pH-waarde te bereiken, die in de buurt ligt van de fysiologische pH-waarde. De aldus bereide oplossingen kunnen op gebruikelijke wijze worden gesteriliseerd en in ampullen worden afgevuld of kunnen worden gelyofiliseerd, waarbij de verkregen droge stof bij de toepassing daarvan in de gewenste oplossing kan worden omgezet. Bij toepassing van de werkwijze volgens de uitvinding kunnen concentraties van 1-80 mg werkzame stof per ml worden bereikt.

Daar vele van de gebruikte fosfolipiden oxydatie- en licht-gevoelig zijn is het voordelig onder uitsluiting van zuurstof in een beschermende gasatmosfeer te werken. Ook de uitsluiting van licht is voordelig.

Als fosfolipiden komen zowel natuurlijke als synthetische fosfolipiden in aanmerking. Als natuurlijke fosfolipiden (plantaardige of dierlijke oorsprong) komen in het bijzonder in aanmerking fosfatidylcholine, fosfatidylethanolamine, fosfatidylinosiet, fosfatidylserine, spingomyeline, kefaline, lysolecithine, fosfatidylglycol, cardiolipine, plasmalogenen, die bijvoorbeeld uit sojabonen of eieren kunnen worden gewonnen, en mengsels van deze fosfolipiden, bijvoorbeeld het in de handel verkrijgbare fosfatidylcholine of de fosfatidylcholine-mengsels, zoals

30	Fosfolipon ^R 100	(95 % natuurlijk fosfatidylcholine uit sojabonen)
	Fosfolipon ^R 100 H	(98 % volledig gehydriseerd fosfatidylcholine uit sojabonen),
	Fosfolipon ^R 80	(fosfolipiden uit sojabonen met 75 % fosfatidylcholine en 12 % fosfatidylethanolamine) en
35	Fosfolipon ^R 55	(in alcohol oplosbare fosfolipiden uit sojabonen met 55 % fosfatidylcholine).

Als synthetische fosfatiden komen bijvoorbeeld in aanmerking ditetradecanoylfosfatidylcholine, dihexadecanoylfosfatidylcholine, dioleoylfosfatidylcholine of dilinolylfosfatidylcholine, waarbij echter dipalmitoylfosfatidylcholine in het
 5 bijzonder de voorkeur geniet.

De fosfolipiden vertonen in vergelijking met de in de literatuur voor dit doel beschreven stoffen het voordeel, dat het lichaamseigen stoffen zijn, die in het lichaam gemakkelijk worden afgebroken, in het geheel geen nevenwerkingen ver-
 10 tonen bij een langdurige behandeling (zie Weihrauch, U.S. Dept. of Agriculture, citaat in National Enquirer van 6 juni 1978, 33) en zelfs geen analgetische of antiflogistische werking vertonen. De aldus bereide oplossingen zijn mechanisch en chemisch zeer sta-
 biel.

15 De chemische stabiliteit werd met behulp van gebruikelijke methodes, zoals bijvoorbeeld ook dunnelaagchromatografisch onderzocht. Daarbij kon bij de opslag bij kamertemperatuur geen ontleding worden waargenomen.

De volgens de boven beschreven werkwijzen
 20 bereide oplossingen kunnen eveneens onder toepassing van op zichzelf bekende methodes worden gelyofiliseerd (zie de Duitse octrooi-aanvraag P 28 5633,9). Men verkrijgt aldus droge stoffen, die zeer goed weer in water kunnen worden opgelost. Ook de opslagbestendigheid is zeer goed. Zo kon men zelfs bij een opslagtemperatuur van
 25 45°C geen ontleding vaststellen.

De bepaling van de antiflogistische werking werd uitgevoerd volgens de rattenpootoedeem-proef van Hillebrecht (J. Hillebrecht, Arzneimittelforschung 4, 607 (1965)). Hierbij werd aan telkens een achterpoot van ratten met een gewicht
 30 van 200-250 gram door sub-plantane toediening van carragenine (0,5 %'s in NaCl-oplossing, 0,9 %'s) in een hoeveelheid van 0,1 ml oplossing per poot een oedeem veroorzaakt. Na de toediening van de te onderzoeken stof, die in de regel een volume van 10 ml/kg lichaamsgewicht niet moet overschrijden, werd het volume van de
 35 poot in een overloop bepaald. Ter bepaling van de langdurigheid van de werking werd de toediening van de stof 4, 6 en 8 uren voor de

carragenine-toediening uitgevoerd. 3 uren later werd de eindwaarde vastgesteld. Per dosis werd de proef met 10 proefdieren en 10 controle-dieren van een geslacht uitgevoerd en met het zelfde aantal dieren van het andere geslacht herhaald. Voor de waardering wordt de procentuele remming van het oedeem ten opzichte van dat van de controle-groep aangegeven.

In de werkingsgrafiek is het resultaat van de orale toediening van indometacine ten opzichte van de intramusculaire toediening van indometacine plus fosfolipon^R 100 aangegeven.

De uitvinding wordt verder toegelicht maar niet beperkt door de volgende voorbeelden.

Voorbeeld I

175 mg indometacine en 2,35 g fosfolipon 100 worden in 30 ml water geroerd totdat een homogene oplossing is verkregen. Men vult met water aan tot 50 ml en roert nogmaals totdat een heldere gele oplossing is verkregen.

Voorbeeld II

180 mg acemetacine worden met 2,077 g fosfolipon 100 in 50 ml isotonische keukenzoutoplossing, die met natriumloog op een pH van 6,8 is gebracht, geroerd totdat een homogene oplossing is verkregen. Deze oplossing wordt in porties tot 4 ml gelyofiliseerd. Men verkrijgt een opslagbestendige droge stof. Wanneer men 1 ml water toevoegt verkrijgt men binnen korte tijd een oplossing met 14,4 mg acemetacine/ml.

Voorbeeld III

800 mg indometacine en 170 mg NaCl p.a. worden in 15 ml water gebracht en het mengsel wordt met ongeveer 2,1 ml 1N. NaOH op een pH van 6,8-7 ingesteld. Men voegt aan het mengsel 1,25 g fosfolipon 100 toe en roert bij 40°C totdat het fosfolipon 100 volledig is opgelost. Men vult met water aan tot 20 ml en behandelt het mengsel met ultrasone trillingen totdat een homogene gele oplossing is verkregen.

Voorbeeld IV

De werkwijze van voorbeeld III wordt herhaald met deze uitzondering, dat 1,25 g fosfolipon 100 H wordt op-

genomen in plaats van fosfolipon 100. Na de behandeling met ultrasone trillingen verkrijgt men een enigszins opalescerende oplossing.

Voorbeeld V

- 5 De werkwijze van voorbeeld III wordt herhaald en men lyofiliseert vervolgens de verkregen homogene oplossing. Men verkrijgt een stabiel, enigszins geel droog poeder, dat binnen 30seconden helder oplost wanneer de onttrokken hoeveelheid water weer wordt toegevoegd.

Voorbeeld VI

- 10 Men gaat tewerk op de in voorbeeld I beschreven wijze, maar voegt aan de oplossing nog 650 mg watervrij D-glucose toe. Men verkrijgt een heldere gele oplossing.

Voorbeeld VII

- 15 De werkwijze van voorbeeld IV wordt herhaald met deze uitzondering, dat men 1,1 g dipalmitoylfosfatidylcholine in plaats van fosfolipon 100 H gebruikt.

Voorbeeld VIII

- 20 De werkwijze van voorbeeld III wordt herhaald met deze uitzondering, dat men 1,25 g cinmetacine in plaats van indometacine gebruikt.

Voorbeeld IX

- 25 Voorbeeld III wordt herhaald met deze uitzondering, dat men in plaats van fosfolipon 100 gebruik maakt van fosfolipon 80.

C o n c l u s i e s

1. Injecteerbare stabiele geneesmiddel-
oplossing met ontstekingsremmende werking, met het kenmerk, dat deze
een in water oplosbaar indol- of indaanazijnzuurderivaat-fosfolipide-
5 complex bevat.

2. Oplossing volgens conclusie 1, met het
kenmerk, dat de molverhouding van indol- of indaanazijnzuurderivaat
en fosfolipiden in de oplossing 1:0,5 tot 1:10 bedraagt.

3. Oplossing volgens conclusies 1 of 2,
10 met het kenmerk, dat deze als indol- of indaanazijnzuurderivaat
indometacine, acemetacine, cinmetacine of sulindac bevat.

4. Oplossing volgens conclusies 1-3, met het
kenmerk, dat deze als fosfolipide fosfatidylcholine bevat.

5. Oplossing volgens conclusies 1-4, met het
15 kenmerk, dat deze 1-80 mg/ml indometacine bevat en de molverhou-
ding van indometacine tot fosfatidylcholine 1:0,5 tot 1:10 bedraagt.

6. Oplossing volgens conclusies 1-4,
met het kenmerk, dat deze 1-80 mg/ml acemetacine bevat en de mol-
verhouding van acemetacine tot fosfatidylcholine 1:0,5 tot 1:10 be-
20 draagt.

7. Werkwijze ter bereiding van geneesmiddel-
oplossingen als gedefinieerd in conclusies 1-6, met het kenmerk,
dat men de indol- of indaanazijnzuurderivaten met een isotonische
oplossing mengt, op een neutrale pH-waarde instelt en door toevoe-
25 ging van fosfolipiden in een molverhouding van 1:0,5 tot 1:10
in een stabiele oplossing omzet.

8. Oplossingen en werkwijzen als beschreven
in de beschrijving en/of voorbeelden.

30

8002096

Vergelijking van de werking van Indometacine p.o met Indometacine 100 i.m.
volgens de carragenine oedeem - proef op de rat

8002096

