
Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8100720**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Derivaat van 2-4-isobutylfenyl-propionzuur; farmaceutisch preparaat; werkwijze voor de bereiding van het derivaat.**
- ⑤1 Int.Cl.: C07F 3/06, A61K 31/00// A61K 31/19, C07C 57/30.
- ⑦1 Aanvrager: Laboratorios Vinas, S.A. te Barcelona, Spanje.
- ⑦4 Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.
Vereenigde Octrooibureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8100720.
- ②2 Ingediend 13 februari 1981.
- ③2 Voorrang vanaf 14 februari 1980.
- ③3 Land van voorrang: Spanje (ES).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 488563 .
- ⑥2 --

-
- ④3 Ter inzage gelegd 16 september 1981.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Derivaat van 2-(4-isobutylfenyl)-propionzuur; farmaceutisch preparaat; werkwijze voor de bereiding van het derivaat.

De uitvinding heeft betrekking op een nieuw derivaat van 2-(4-isobutylfenyl)-propionzuur en meer in het bijzonder op het zinkzout van dat zuur met de formule van het formuleblad, alsmede op een farmaceutisch preparaat dat dit zout bevat en op een werkwijze voor de bereiding van dit zout.

Het zuur is algemeen bekend vanwege zijn anti-inflammatoire en anti-rheumatische, analgetische en antipyretische eigenschappen.

Het zink-2-(4-isobutylfenyl)-propionaat dat het onderwerp van de uitvinding uitmaakt, heeft een reeks voordelen boven andere bekende zouten van alkalimetalen, calcium, magnesium, aluminium, koper enz. en boven het zuur zelf en andere derivaten daarvan, in beginsel als resultaat van de opname in zijn structuur van een metaal met erkende farmacologische werkzaamheid.

Enkele recente werken tonen de bruikbaarheid van zink bij de behandeling van maagzweren, rheumatoïde artritis, cicatrizatie, hypogonadisme, enteropatische acrodermatitis, hypogeusie en hyposmie, acné enz.

Vanwege dit alles en gezien het feit dat het noodzakelijk bio-element is, is zink een geschikt biologisch kation voor toediening aan de mens.

Het nieuwe produkt volgens de uitvinding vormt een nieuwigheid als werkzame grondslag voor therapeutische toediening, aangezien hiermee een anti-inflammatoire-anti-rheumatische werkzaamheid, superieur aan die van andere derivaten door de kationische opname van zink, een anti-rheumatische werkzaamheid die op zijn beurt een erkende bescherming tegen zweren geeft. Deze nieuwigheid is van het grootste belang, omdat het merendeel van de anti-rheumatische produkten lijden aan een aanzienlijk zweren veroorzakende werkzaamheid, tot op het punt dat zij voor het merendeel gecontra-

indiceerd zijn bij kwalen met zweren.

In het zout volgens de uitvinding gaan tegelijkertijd een structuur met anti-rheumatische werkzaamheid als werkzaamheid tegen zweren samen.

5 Thans volgt een uiteenzetting van de farmacologische eigenschappen van het nieuwe derivaat.

Het experimentele DL_{50} is zeer laag, hetwelk de voorzienbare tolerantie van het produkt weerspiegelt.

10 De volgende waarden zijn verkregen met behulp van de vereenvoudigde Litchfield en Wilcoxon methode:

1. Bij muizen COPS-CD1

Langs orale weg: 2.120 mg/kg

Langs subcutane weg: 4.250 mg/kg

Langs intramusculaire weg: 2.750 mg/kg

15 Langs intraperitoneale weg: 325 mg/kg

2. Bij Sprague-Dawley ratten

Langs orale weg: 2.675 mg/kg

Langs subcutane weg: 3.200 mg/kg

Langs intramusculaire weg: 2600 mg/kg

20 Langs intraperitoneale weg: 360 mg/kg.

De anti-inflammatoire werkzaamheid van het nieuwe produkt is geverifieerd aan de hand van de technieken van het caragenine-oedeem volgens Winter, het biergistoedeem, het experimentele traumatisme volgens Riesterer en Jaques. In alle gevallen werden significante verschillen gevonden tussen de behandelde ratten en de
25 controle-ratten.

De zweer vormende werkzaamheid van het nieuwe derivaat werd geverifieerd in vergelijking met die van 2-(4-isobutylfenyl)-propionzuur, waarbij de techniek van Robert en Nezaris en de Lwoff werd
30 gevolgd.

Daartoe werden beide stoffen langs verschillende wegen in verschillende doses toegediend en werd het aantal veroorzaakte zweren nadat de dieren gedood waren, vastgesteld. De statistische berekeningen werden uitgevoerd volgens de methode van Student.

35 Resultaten: bij toediening langs subcutane weg in een dosis

van 72 mg/kg van het zuur en de equivalente hoeveelheid van het zout, werden significante verschillen in het voordeel van het zout waargenomen, waarbij bleek dat het zuur veel sterker zweren veroorzaakte ($P < 0,05$).

5

Sprague-Dawley ratten

Subcutane toediening

	Nummer van de rat	Mate van zweervorming	
		<u>behandeld met zuur</u>	<u>behandeld met het nieuwe zout</u>
	1	10	3
10	2	10	3
	3	6	6
	4	6	3
	5	10	3
	6	6	1
15	7	6	6
	8	0	1
	9	3	3
	10	<u>1</u>	<u>3</u>
	totaal	58	32 $P < 0,05$

20

Antihistaminewerkzaamheid (H_2) van het nieuwe derivaat in vergelijking met die van het 2-(4-isobutylfenyl)-propionzuur:

25

Vastgesteld werd dat de antihistaminewerkzaamheid (H_2) veel groter was voor het nieuwe derivaat, waarbij de door Parsons beschreven methode werd gevolgd (M.N.Ghosh, H.O.Schild: Continuous recording of acid gastric secretion in the rat. Br. J. Pharmac. Chemother., 13: 54, 1958; M.E.Parsons: The evidence that inhibition of histamine stimulated gastric secretion is a result of the blockade of histamine H_2 -receptor. International Symp. on Histamine H_2 -receptor Antagonist, 207, 1973; K.T.Bunce, M.E.Parsons:

30

A quantitative study of metiamide, a histamine H_2 -antagonist, on the isolated whole rat stomach. J. Physiol., 258: 453 - 465, 1976), hetwelk een groot voordeel betekent voor het direct in verband brengen van dit bewijs met de werkzaamheid tegen zweren.

Tabel A: Waarden van de toegediende equivalente doses van het nieuwe derivaat en van het 2-(4-isobutylfenyl)-propionzuur en de Δ pH, verkregen in het fysiologische serum dat circuleert door de maag van ratten die met histamine werden doorstroomd (individuele resultaten).

	Dosis mg/kg	Δ pH					$\overline{\Delta}$ pH
Nieuwe derivaat	0	-	-	-	-	-	-
	166	0,05	0,30	0,15	0,15	0,15	0,16
	332	0,30	0,65	0,30	0,55	0,55	0,47
	498	0,50	1,00	0,45	0,65	0,70	0,66
	664	0,65		0,45		0,85	0,65
2-(4-iso- butylfenyl)- propionzuur	0	-	-	-	-	-	-
	144	0,15	0,15	0,15	0,15		0,15
	288	0,15	0,25	0,20	0,20		0,20
	432	0,20	0,20	0,20	0,20		0,20
	576		0,20	0,25	0,20		0,22

In de figuur zijn de Δ pH-waarden (gemiddelde waarden) getoond, uitgezet tegen de doses van het nieuwe derivaat en van het 2-(4-isobutylfenyl)-propionzuur.

Antipeptische activiteit van het nieuwe derivaat en van het 2-(4-isobutylfenyl)-propionzuur:

Men heeft de werkzaamheid van het 2-(4-isobutylfenyl)-propionzuur en van het nieuwe derivaat met betrekking tot de maagsecretie bij equivalente doses bestudeerd.

Gebruikmakend van de techniek van H.Shay, S.A.Komarov, S.A.Fels, D.Meranze, M.Gruenstein, H.Siplet. Gastroenterology, 5: 43, 1945) werd de pH en de vrije zuurgraad van het maagsap van ratten (Sprague-Dawley) vastgesteld aan ratten, waarvan de pilorus was afgebonden. Op dezelfde wijze was ook de antipeptische werkzaamheid van het maagsap vastgesteld onder toepassing van de techniek, beschreven door Anson (M.L.Anson, J. Gen. Physiol., 22: 79, 1938).

De voor elk van de bestudeerde parameters verkregen resul-

taten staan in tabel B.

Tabel B: Waarden voor de pH, de vrije zuurgraad en de antipeptische activiteit van het maagsap van ratten zonder behandeling (controle) en ratten, die behandeld waren met drie verschillende doses van het nieuwe derivaat, en ratten die behandeld waren met één dosis van het 2-(4-isobutylfenyl)-propionzuur. De met een sterretje gemarkeerde resultaten laten het bestaan van een significant verschil met de controle zien (t van Student).

10	Mannetjes	Dosis mg/kg	pH	totale zuur- graad cm ³ NaOH 10 ⁻² M	ymol vrijge- maakt tyrosine
	Controle	-	1,7 ± 0,10	85,5 ± 12,2	2,14 ± 0,15
	Zuur	144	1,78 ± 0,04	52,3 ± 9,0	2,07 ± 0,20
15	Nieuwe	83	2,77 ± 0,24*	13,17 ± 2,6*	1,29 ± 0,04*
	derivaat	166	2,76 ± 0,21*	20,72 ± 3,48*	1,37 ± 0,12*
		249	3,02 ± 0,32*	16,14 ± 0,43*	1,69 ± 0,10
	<u>Vrouwtjes</u>				
	Controle	-	1,76 ± 0,06	58,1 ± 8,4	2,40 ± 0,25
20	Zuur	144	2,08 ± 0,21	39,8 ± 6,6	1,83 ± 0,26
	Nieuwe	83	1,50 ± 0,06	41,4 ± 2,5	1,52 ± 0,22*
	derivaat	166	3,04 ± 0,51*	21,8 ± 8,7*	1,24 ± 0,51*
		249	5,20 ± 0,56*	4,8 ± 1,0 *	0,72 ± 0,04*

* Significant verschil met de controle (P < 0,05).

25 Uit de tabel kan men zien, dat het 2-(4-isobutylfenyl)-propionzuur voor geen enkele van de bestudeerde parameters significant verschillen met de controles vertoont. Op dezelfde wijze veroorzaakt het nieuwe derivaat een variatie van deze parameters op een manier, dat de pH van het maagsap significant toeneemt als functie van de dosis; hetzelfde treedt op voor de totale zuurgraad. Wat
30 betreft de antipeptische activiteit verschijnen alleen significante verschillen ten opzichte van de controles bij het nieuwe derivaat.

35 Deze resultaten bevestigen opnieuw de werkzaamheid tegen zweren van de nieuwe stof.

Anti-rheumatische werkzaamheid:

Deze werkzaamheid werd geverifieerd volgens de methode van Freund, door de reductie van artritis die door injectie van *Mycobacterium butyricum* in ratten was veroorzaakt, vast te stellen.

5 Het verkregen zout vertoonde een preventieve en genezende werking.

De bereidingswijze volgens de uitvinding wordt gekenmerkt doordat men het 2-(4-isobutylfenyl)-propionzuur laat reageren met een zinkzout in relatieve hoeveelheden van ongeveer 1 mol : 2 mol
10 (theoretische stoechiometrie) in een polair oplosmiddel of mengsel van polaire oplosmiddelen, bij voorkeur alcohol.

De reactietemperatuur kan variëren tussen 50 en 100°C, maar bij voorkeur wordt een temperatuur van ongeveer 85°C gebruikt. Men laat gedurende ongeveer 10 - 45 minuten terwijl geroerd wordt,
15 onder terugvloei-koeling koken. Door afkoelen of concentreren wordt het zink-2-(4-isobutylfenyl)-propionaat verkregen.

De uitvinding wordt aan de hand van enkele voorbeelden nader toegelicht.

Voorbeeld I

20 In een reactor van 500 cm³, voorzien van een mechanische roerder, werd 41,3 g 2-(4-isobutylfenyl)-propionzuur opgelost in 100 cm³ isopropanol onder toevoeging van 13,6 g zinkchloride. Onder constant roeren werd gedurende 30 minuten onder terugvloei-koeling gekookt. Men liet afkoelen en destilleerde na filtratie
25 het oplosmiddel onder verminderde druk af, liet het zout uitkristalliseren en waste vervolgens met water. Men verkreeg 45 g zink-2-(4-isobutylfenyl)-propionaat. De opbrengst bedroeg 94%. Het zout werd verkregen als een kristallijn wit poeder. Het smeltpunt bedroeg 73 - 75°C; de empirische formule C₂₆H₃₆O₄Zn; het molecuulgewicht 477,94.
30

De elementanalyse was als volgt:

berekend: C 65,34, H 7,59, Zn 13,68%;

gevonden: C 65,19, H 7,62, Zn 13,60%.

Voorbeeld II

35 In een reactor van 1 dm³, voorzien van een roerder en een

bad, werd 82,5 g 2-(4-isobutylfenyl)-propionzuur gebracht en opgelost in 200 cm³ ethanol. Aan deze oplossing werd 59,5 g Zn(NO₃)₂·6H₂O, opgelost in 100 cm³ ethanol, toegevoegd. De oplossing werd gedurende 30 minuten onder terugvloeikoeling gekookt en de gelegenheid gegeven af te koelen terwijl het roeren werd voortgezet.

Men verkreeg een wit neerslag, dat afgefiltreerd en met water gewassen werd. Men verkreeg 86 g zink-2-(4-isobutylfenyl)-propionaat in een opbrengst van 90%. Het werd verkregen als een kristallijn wit poeder met een smeltpunt van 73 - 75°C; empirische formule

C₂₆H₃₆O₄Zn; molecuulgewicht 477,94.

De elementanalyse was als volgt:

berekend: C 65,34, H 7,59, Zn 13,68%;

gevonden: C 65,60, H 7,50, Zn 13,66%.

Voor therapeutische toepassing wordt het 2-(4-isobutylfenyl)-propionaat van zink, verkregen zoals bovenstaand beschreven, gewoonlijk toegediend als farmaceutisch preparaat dat als essentiële actieve ingrediënt tenminste het genoemde zink-2-(4-isobutylfenyl)-propionaat bevat, alleen of tezamen met een farmaceutische drager.

De toegepaste farmaceutische drager kan b.v. een vaste stof of een vloeistof zijn. Voorbeelden van vaste dragers zijn lactose, terra-alba, saccharose, talk, gelatine, agar, pectine, acacia, magnesiumstearaat, stearinezuur en dergelijke. Voorbeelden van vloeibare dragers zijn siroop, aardnotenolie, olijfolie, water en dergelijke.

Het kan worden toegediend in een ruime verscheidenheid van farmaceutische vormen, b.v. wanneer men een vaste drager gebruikt, kan het preparaat de vorm hebben van tabletten, gebracht zijn in capsules van harde gelatine, poeders, granules, geperste vormen enz.

Wanneer men een vloeibare drager gebruikt, kan het preparaat de vorm van een siroop, emulsie, zachte gelatinecapsule, een injecteerbare steriele vloeibare lotion als ampulpreparaat of een al dan niet waterige vloeibare suspensie hebben enz.

Ook kunnen gemengde dragers worden gebruikt en in de vorm van crèmes, zalven, suppositoria, enz. worden gebracht.

De farmaceutische preparaten worden volgens conventionele technieken verkregen waarbij bewerkingen worden uitgevoerd zoals mengen, granuleren en persen of oplossen van de ingrediënten, overeenkomstig de behoeften van het preparaat dat gewenst is.

5 De actieve ingrediënt wordt in het preparaat in een effectieve dosis opgenomen. De toedieningsweg is niet beperkt, en kan oraal, parenteraal, topisch en rectaal zijn.

Desgewenst kunnen in het preparaat andere farmacologisch actieve samenstellingen worden opgenomen.

C o n c l u s i e s :

=====

1. Zinkzout van 2-(4-isobutylfenyl)-propionzuur met de formule van het formuleblad.
2. Farmaceutisch preparaat met anti-inflammatoire werkzaamheid, anti-rheumatische werkzaamheid en werkzaamheid tegen zweren, met
5 het kenmerk, dat het preparaat het zinkzout van 2-(4-isobutylfenyl)-propionzuur met de formule van het formuleblad bevat.
3. Werkwijze voor het bereiden van een nieuw derivaat van 2-(4-isobutylfenyl)-propionzuur, in het bijzonder van het zinkzout van 2-(4-isobutylfenyl)-propionzuur met de formule van het formule-
10 blad, met het kenmerk, dat men een zinkzout laat reageren met 2-(4-isobutylfenyl)-propionzuur in ongeveer stoechiometrische hoeveelheden, waarbij de reactie wordt uitgevoerd in een polair oplosmiddel en bij een temperatuur tussen 50 en 100°C.

8100720

