

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Utlegningskrift nr. 117482

Int. Cl. C 07 d 49/08 Kl. 12p-8/01

Patentsøknad nr. 162.463 Inngitt 5.IV 1966

Løpedag 24.IV 1962

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 18.VIII 1969

Prioritet begjært fra: 24.IV-61 USA,
nr. 121.796

The Purdue Frederick Company, (a Corporation of New York),
135 Christopher Street, New York, N.Y., USA.

Oppfinner: Georges Negrevergne, 5 Cours de L'Intendance,
Bordeaux, Frankrike.

Fullmektig: Ingeniør Sigurd Andersen.

Fremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive fenylbutazon-
chelatkompleser med hydrogenbroer.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte ved fremstilling av fenylbutazon-chelatkomplekser med hydrogenbroer. Disse forbindelser, som er komplekser av fenylbutazon og henholdsvis guar gummi, pectin, psyllium, algin, dextran og polyvinylpyrrolidin, har meget fordelaktige terapeutiske og farmakologiske egenskaper.

Problemet behandling av arthritid og med denne beslektede patologiske tilstander er stadig tilstede i medisinen, innbefattet veterinærmedisinen. Det er foreslått mange terapeutiske midler til bekjempelse av sådanne sykdomstilstander, og mange kjemiske forbindelser er fremstilt syntetisk og er angitt å ha terapeutisk

virkning i tilfeller som omfatter slike sykdomstilstander, men legen står fremdeles overfor det problem å måtte avgjøre hvilket særskilt middel som skal anvendes ved behandlingen av pasienter med symptomer som faller under de aksepterte patologiske symptomer for slike sykdommer.

I de senere år er et pyrazolidonderivat, nemlig 3,5-dioxo-1,2-difenyl-4-n-butyl-pyrazolin, med fordelaktig resultat blitt anvendt klinisk ved behandling av forskjellige arthralgiske tilstander, til tross for flere begrensninger som knytter seg til anvendelsen av denne forbindelse. Den alminnelige internasjonale betegnelse for denne forbindelse er fenylbutazon. Fenylbutazon er ved dyreforsøk påvist å ha fremtredende evne til å heve det nivå hvor smerter inntreffer og å utøve antipyretisk virkning. På dyr viser fenylbutazon antiinflammatoriske egenskaper lignende cortisonets. Det er påvist at denne virkning ikke formidles gjennom pituitrin-binyrebark-aksen, men den frembringer natriumretensjon som kan føre til ødemer. Studier av vevets åndedrett har vist at oxygenforbruket i hjernens vev nedsettes og likeledes vevets nyttiggjørelse av glucose.

Det er videre påvist at fenylbutazon metaboliseres langsomt hos mennesker. Hastigheten av den biologiske omdannelse varierer hos de forskjellige individer, og variasjonsområdet er hevdet å være fra 10 til 40% pr. døgn.

Det er velkjent at kun små doser, som f.eks. 10 mg pr. 100 g i blodstrømmen, er nødvendige for å oppnå en fordelaktig antiinflammatorisk virkning på pasienter med rheumatisk arthrit. Fenylbutazon er meget uoppløselig i vann. For å oppnå oppløselighet, slik at preparatet kan anvendes og absorberes oralt eller ved injeksjon, har man anvendt alkalimetallsalter. Natriumsaltet er da foretrukket. Natriumsaltet av fenylbutazon samt oppløsninger av dette salt er imidlertid stabile bare i det mer alkaliske område for pH-verdien på grunn av dette pyrazolinderivats svake ionestyrke, og avbygning eller spaltning inntreffer når mediets pH-verdi er mindre enn 8,2.

Denne spaltning ved og under en kritisk pH-verdi på 8,2 er meget uheldig, da det fysiologiske område for pH-verdien sjelden har en øvre grense over 7,6, og nesten alltid ligger i området fra 7,2 til 7,4. Når preparatet (natriumsaltet) anvendes oralt, finner der videre sted praktisk talt fullstendig og øyeblikkelig

spaltning ved innvirkning av maveinnholdet, som sjelden, om overhodet, har en pH-verdi på over 4, idet pH-verdien i de fleste tilfelle ligger mellom 1 og 2. Denne spaltning av alkalimetallsaltene resulterer i et uoppløselig stoff som derpå i variabel grad absorberes med hastigheter som er gitt ved massevirkningsloven i forbindelse med stoffer som er tungt oppløselige og spaltbare i dynamiske systemer.

Følgene av denne variable absorpsjon og uoppløselighet observeres best i området for de høye doser som kreves i terapien. Det har ofte vært anvendt så meget som 1 g. Større mengder anvendes i spesielle tilfelle ved behandling av visse pasienter.

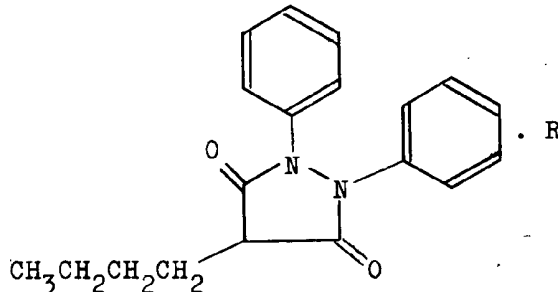
Den første virkning som observeres som et resultat av utfelningen av natriumsaltets basismateriale i maven, er en forsinket inntreffen av effekten inntil terapeutiske konsentrasjoner i blodet er nådd. Denne forsinkelse i effektens inntreffen observeres lett av legen og beskrives av legen som en terapeutisk latent periode. Denne periode inntreffer ikke når preparatet gis parenteralt, hva der fastslår at dette fenomen skyldes den variable absorpsjon som igjen resulterer i ikke effektive konsentrasjoner i blodet eller forsinkelse inntil der er absorbert tilstrekkelige mengder av preparatet i blodet til at konsentrasjonen for aktivitet er overskredet. Ved en biometabolisk destruksjonshastighet på 10 til 40% pr. døgn bestemmes således den terapeutiske konsentrasjon i blodet bare av den mengde som absorberes i overskudd utover den som undergår destruksjon.

En ytterligere begrensning har vist seg i forbindelse med anvendelsen av fenylbutazon, og denne begrensning har forårsaket den forsiktighetsregel at anvendelsen må forbindes med omhyggelig kontroll av pasientens blodforhold, samtidig som man må unngå langvarig bruk av doser på høyere nivå. Denne begrensning skyldes bloddyscrasia (agranulocytosis). Beskadigelse av leveren er også antydnet.

Med de produkter som fåes ved fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse unngåes de ovenfor nevnte ulemper med hensyn til uoppløselighet og variabel absorpsjon ved at 3,5-dioxo-1,2-difenyl-4-n-butyl-pyrazolidinet gjøres mer dispergerbart i fysiologiske medier eller ved at absorpsjonshastigheten reguleres ved endringer i de foreliggende fysiske transportmekanismer ved regulering av legemidlets tilgjengelighet for absorpsjon i over-

ensstemmelse med det dynamiske systems behov. Således gir produktene fra fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen ved lavere doser den samme grad av terapeutisk effekt som fenylobutazon, da de enten er mer dispergerbare enn dette i fysiologiske væsker eller det lettere kan forutsies i hvilken grad de vil absorberes. Den dose som gis hver enkelt pasient, kan derfor reguleres således at der tilføres nettopp den mengde som metaboliseres i et bestemt tidsrom, slik at overskudd av forbindelsen ikke akkumuleres i legemet og forårsaker giftvirkninger eller andre skadelige virkninger på pasienten. Bestemmelsen av metabolismens hastighet hos hver enkelt pasient og i ethvert enkelt tilfelle reiser ikke noe problem, da den metaboliserte forbindelse utskilles gjennom nyrene, og pålitelige og følsomme analysemetoder er tilgjengelige og anvendes for tiden i sykehuslaboratorier og i privatpraktiserende legers laboratorier.

Fenylobutazon-chelatkomplekser som fremstilles ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, har den generelle formel:



hvor R betegner guar gummi, pectin, psyllium, algin, dextran eller polyvinylpyrrolidin, hvilken fremgangsmåte utmerker seg ved at man bringer fenylobutazon i kontakt med en av disse forbindelser i nærvær av et polart oppløsningsmiddel, og derpå fjerner oppløsningsmidlet fra reaksjonsblandingen.

Reaksjonen kan utføres i vandige, alkoholiske eller vandige-alkoholiske medier, men der kan også anvendes et hvilket som helst annet inert organisk medium som ikke griper inn i reaksjonens forløp. Et alkoholisk medium foretrekkes, da man herved får produktet direkte i en slik renhetstilstand at liten eller ingen ytterligere rensning er nødvendig. Videre er det ved anvendelse av alkoholiske media relativt lett å fraskille reaksjonsproduktet.

De erholdte fenylobutazon-chelatkomplekser er dispergerbare

i vann i høyere grad enn fenylbutazon og er stabile innenfor det fysiologiske område for pH-verdien. De kan derfor anvendes i relativt små doser for å oppnå mer ideell terapeutisk effekt, uten at pasienten risikerer skader som kan strekke seg fra gastriske forstyrrelser til døden.

I det følgende beskrives som eksempler noen utførelsesformer av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen.

Eksempel 1

1 del fenylbutazon oppløses i 500 ml isopropanol, og den erholdte oppløsning tilsettes 3 deler guar gummi. Den erholdte blanding omrøres i 1/2 time, hvorpå oppløsningsmidlet langsomt avdestilleres ved atmosfæretrykk. Residuet fuktes med 2 deler vann og granuleres gjennom en sikt på 16 mesh. Den herved erholdte forbindelse er et gulhvitt pulver som er dispergerbart i vann og i alkohol. Ved analyse med hensyn på hver av komponentene viser det god overensstemmelse med de teoretiske verdier både for fenylbutazonkomponenten og for guar gummi komponenten. Når forbindelsen dispergeres i vann, fordeles den jevnt og bunnfelles ikke. Fenylbutazonradikalet dialyseres ikke i slike suspensjoner. Undersøkelse i spektrets infrarøde område viser tilstedeværelse av en hydrogenbro som koordinert binding, hvilket bekrefter tilstedeværelsen av et molekylært kompleks.

Det foretrukne mengdeforhold mellom reaksjonskomponentene er fra 1 del fenylbutazon til 3 deler guar gummi. Mengdeforhold innen området fra 1:1 til 1:10 kan imidlertid anvendes.

Eksempel 2

I stedet for den i eksempel 1 anvendte guar gummi kan man anvende en i reaksjonen ekvivalent mengde pectin, psyllium, algin, dextran eller polyvinylpyrrolidon. Forøvrig går man frem således som beskrevet i eksempel 1. Det foretrukne mengdeforhold mellom fenylbutazon og henholdsvis pectin, psyllium, algin, dextran og polyvinylpyrrolidon er 1:3 (på vektbasis), men også andre mengdeforhold mellom 1:1 og 1:10 kan anvendes. Data for de fremstilte komplekser er gitt nedenfor:

117482

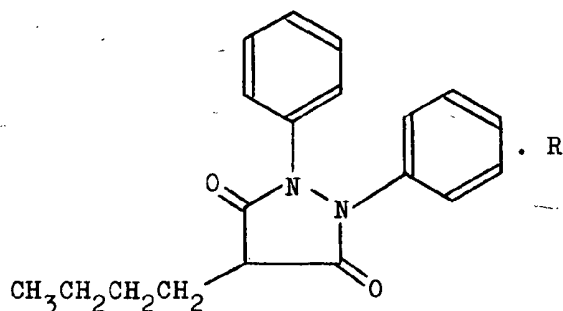
6

Fenylbutazon-chelatkomplekser av den generelle formel I

Forbindelse	Fysikalsk tilstand	% fenylbutazon	% R	Oppløselighet eller dispergerbarhet
Fenylbutazon-algin	Fast stoff	61,19	38,81	Uoppløselig i H ₂ O og ikke-flyktig olje; dispergerbart i H ₂ O og ethanol
Fenylbutazon-pectin	Fast stoff	61,37	38,63	Uoppløselig i H ₂ O og ikke-flyktig olje; dispergerbart i H ₂ O og ethanol
Fenylbutazon-polyvinylpyrrolidon	Fast stoff	73,51	26,49	Uoppløselig i H ₂ O og ikke-flyktig olje; dispergerbart i H ₂ O og ethanol
Fenylbutazon-dextran	Fast stoff	65,54	34,46	Uoppløselig i H ₂ O og ikke-flyktig olje; dispergerbart i H ₂ O og ethanol
Fenylbutazon-guargummi	Fast stoff	46,12	53,88	Uoppløselig i H ₂ O og ikke-flyktig olje; dispergerbart i H ₂ O og ethanol
Fenylbutazon-psyllium	Fast stoff	-	-	Uoppløselig i H ₂ O og ikke-flyktig olje; dispergerbart i H ₂ O og ethanol

P a t e n t k r a v

Fremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive fenylbutazon-chelatkomplekser med hydrogenbroer, ifølge den generelle formel:



hvor R betegner guargummi, pectin, psyllium, algin, dextran, eller polyvinylpyrrolidin, k a r a k t e r i s e r t v e d a t man bringer fenylbutazon i kontakt med en av disse forbindelser i nærvær av et polart oppløsningsmiddel, og derpå fjerner oppløsningsmidlet fra reaksjonsblandingen.

Anførte publikasjoner: -