



PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A61K 31/19, C07C 63/52</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/04018 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 19. März 1992 (19.03.92)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/01568 (22) Internationales Anmeldedatum: 19. August 1991 (19.08.91) (30) Prioritätsdaten: P 40 28 906.0 12. September 1990 (12.09.90) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): P A Z ARZNEIMITTELENTWICKLUNGSGESELL- SCHAFT GMBH [DE/DE]; In der Schildwacht 13, D- 6230 Frankfurt/Main 80 (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : GEISSLINGER, Gerd [DE/DE]; Tucherstr. 15, D-8500 Nürnberg 1 (DE). BRUNE, Kay [DE/DE]; Rathsberg-Weiherackerweg 17, D-8525 Marloffstein (DE).</p>		<p>(74) Anwälte: GRUSSDORF, Jürgen usw. ; Rubensstraße 30, D-6700 Ludwigshafen (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, SE (europäisches Patent), SU⁺, US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>
<p>(54) Title: DRUGS, THEIR MANUFACTURE, AND THEIR USE AS PAINKILLERS AND/OR TO TREAT INFLAMMATIONS IN HUMANS AND ANIMALS</p>		
<p>(54) Bezeichnung: ARZNEIMITTEL SOWIE DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG BEI DER BEKÄMPFUNG VON SCHMERZEN UND/ODER ENTZÜNDUNGEN AN TIEREN UND MENSCHEN</p>		
<p>(57) Abstract Described are drugs for the treatment of painful and/or inflammatory conditions with flurbiprofen, the previously separated enantiomers of flurbiprofen being combined in the ratio 99.5-0.5 % to 0.5-99.5 % and processed with the usual pharmaceutical vehicles and additives to give drugs. For pain, or chronic conditions in which pain is a dominant factor, the mixture of enantiomers contains 50-99.5 %, preferably 60-95 %, of R(-)-flurbiprofen and for inflammations, or chronic conditions in which inflammation is a dominant factor, the mixture contains 50-99.5 %, preferably 60-95 %, of S(+)-flurbiprofen. (57) Zusammenfassung Arzneimittel zur Behandlung von schmerzhaften und/oder entzündlichen Erkrankungen mit Flurbiprofen, wobei die zuvor separierten Enantiomere des Flurbiprofen im Verhältnis 99,5 - 0,5 % zu 0,5 - 99,5 % kombiniert und mit üblichen pharmazeutischen Trägern und Hilfsstoffen zu Arzneimitteln verarbeitet werden. Die Mischung der Enantiomeren enthält bei Schmerzen oder bei chronischen Krankheitsbildern mit dominierenden Schmerzzuständen 50 - 99,5 %, vorzugsweise 60 - 95 % R(-)-Flurbiprofen und bei Entzündungen und bei chronischen Krankheitsbildern mit dominierenden Entzündungen 50 bis 99,5 %, vorzugsweise 60 - 95 %, S(+)-Flurbiprofen.</p>		

+ Siehe Rückseite

+ BESTIMMUNGEN DER "SU"

Die Bestimmung der "SU" hat Wirkung in der Russischen Föderation. Es ist noch nicht bekannt, ob solche Bestimmungen in anderen Staaten der ehemaligen Sowjetunion Wirkung haben.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

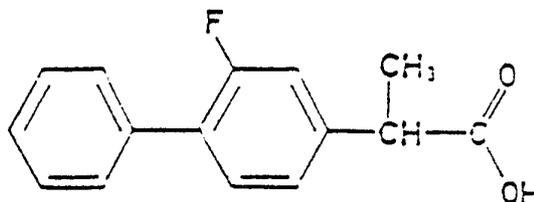
Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU ⁺	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LJ	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

Arzneimittel sowie deren Herstellung und deren Verwendung bei
der Bekämpfung von Schmerzen und/oder Entzündungen an Tieren
und Menschen

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Flurbiprofen-haltige Arzneimittel, bestehend aus R(-)-Flurbiprofen oder einer Mischung der zuvor separierten Flurbiprofen-Enantiomere als Wirkstoff sowie deren Herstellung, die als rasch oder kontrolliert anflutende sowie beschleunigt wirkende Analgetika, Antiphlogistika und/oder Antipyretika bei Schmerzen und/oder Entzündungen an Menschen und Tieren verwendet werden.

Flurbiprofen (2-(2-Fluor-4-biphenylyl)-propionsäure) der folgenden Struktur 1



ist ein seit langem bekannter Arzneistoff (DE-C-1518528), welcher wegen seiner anti-inflammatorischen, anti-pyretischen und analgetischen Wirkung in großem Umfang eingesetzt wird (Martindale, The Extra Pharmacopeia, 20. Edit., Seite 18, 1989).

Bei der chemischen Synthese fällt Flurbiprofen normalerweise als Razemat an und wird auch in dieser Form in den verschiedenen Arzneimitteln eingesetzt. Es ist ferner bekannt, daß dieser Stoff, insbesondere bei der Langzeitbehandlung von schmerzhaften und entzündlichen Prozessen erhebliche uner-

wünschte Nebenwirkungen, insbesondere gastrointestinale Irritationen oder Schädigungen, wie Ulzera, Perforationen, aufweist (vgl. Martindale s.o.).

Da bekannt ist, daß bei vielen pharmakologisch wirksamen 2-Arylpropionsäuren die biologische in vitro Aktivität (Prostaglandinsynthesehemmung, Thrombozytenaggregationshemmung) des einen Enantiomeren größer ist als die des anderen, während die Nebenwirkungen in vielen Fällen beiden Enantiomeren oder sogar dem pharmakologisch weniger wirksamen Enantiomeren zuzuschreiben sind, wird in der DE-A 28 09 794 ein Verfahren vorgeschlagen, ein Anteil der pharmakologisch wirksamen Enantiomeren gegenüber dem Razemat zu erhöhen. Zu diesem Zweck wird eine Lösung, welche den razemischen Wirkstoff oder einen an einem der Enantiomere bereits teilweise angereicherten Wirkstoff enthält, in einem unpolaren Lösungsmittel mit einem optisch aktiven Alkylamin, vorzugsweise α -Phenylethylamin, zu einer diastereomeren Salzmischung umgesetzt, wobei die Lösungsmittelmenge nicht ausreicht, um dieses Salz vollständig zu lösen. Die schwere lösliche Komponente reichert sich daher im Niederschlag an. Je nach verwendeter optisch aktiver Base und angewandtem Lösungsmittel lassen sich auf diese Weise unter anderem auch die beiden optischen aktiven Enantiomeren des Flurbiprofens herstellen. Pharmakologische Wirksamkeiten der Enantiomeren sind in dieser Literatur allerdings nicht angegeben.

Aus Sunshine, A. et al., Clin. Pharmacol. Ther. 41(2), 162, 1987 ist es bekannt, das S(+)-Flurbiprofen als Analgetikum bei post Episiotomie-Schmerzen einzusetzen. In einer Doppelblindstudie wurde dabei gefunden, daß S-Flurbiprofen verglichen mit dem Razemat bei halber Dosierung bereits wirksamer ist, so daß angenommen wurde, daß das Enantiomere für die analgetische Wirkung allein verantwortlich ist.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß entgegen dieser Kenntnis nicht das S(+)-, sondern daß R(-)-Flurbiprofen in anerkannten Schmerzmodellen ausgeprägt analgetisch wirksam ist. Dieses unerwartete Ergebnis wurde durch Untersuchung an zwei Tiermodellen (Maus und Ratte) belegt. Sowohl im Krampfschmerztest an der Maus als auch im Interleukin 1 induzierten Schmerztest bei der Ratte ist das R-Enantiomer, wie aus den Figuren 1 und 2 hervorgeht, um ungefähr ein Drittel bis zur Hälfte wirksamer. Diese Resultate sind auch bei der Ratte, anders als bei anderen bekannten Arylpropionsäuren, den Enantiomeren eindeutig zuzuordnen, da sowohl nach R- als auch nach S-Flurbiprofen-Applikation keine bzw. nur eine sehr geringe Inversion stattfand.

Ferner ist S(+)-Flurbiprofen entgegen dem publizierten Erkenntnisstand (s.o.) bei der Applikation nach Episiotomie bevorzugt antiphlogistisch und nicht vorzugsweise analgetisch wirksam. Dieses gleichfalls überraschende Prüfungsergebnis wurde an zwei unabhängig voneinander gewählten Entzündungsmodellen geprüft. So wurde an Makrophagen (Peritoneum \bar{c} - Maus) bewiesen, daß S(+)-Flurbiprofen die Prostaglandin-Freisetzung ausgeprägter als die R(-)-Form hemmt (Figur 3).

Beim Carrageenin-Pfotenödem der Ratte ist S(+)-Flurbiprofen der R(-)-Form gleichfalls in seiner entzündungshemmenden Wirkung überlegen, wie die Figuren 3 und 4 demonstrieren.

Nach dem gegenwärtigen Wissensstand zum Wirkungsmechanismus von Arzneimitteln bei der erfolgreichen Bekämpfung von Schmerzen unterschiedlicher Genese muß wie folgt differenziert werden.

Bei Analgetika hat der rasche Wirkungseintritt einen herausragenden Stellenwert. Dieser setzt bei oralen, topischen und anderen nicht parenteralen Darreichungsformen zunächst eine beschleunigte Freisetzung sowie hinreichende gute Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs oder der Wirkstoffe voraus. Ferner blockieren solche Schmerzmittel, weil die Leitung von Schmerzempfindungen über ein aus der Peripherie zum Zentralen Nervensystem (ZNS) aufsteigendes Leitungssystem erfolgt, die auf verschiedenen Ebenen des ZNS vorhandenen Kontrollmechanismen, an denen Rezeptoren mit chiralen Strukturen beteiligt sind.

Ferner wird angenommen, daß die Hemmung der Prostaglandinbiosynthese als gemeinsames Merkmal des Wirkungsmechanismus bei Analgetika und Antiphlogistika wirkt (Vane, J.R., Nature 231ff, 1971, Higgs, G.A., Brit. J. Clin. Pharmacol. 10, 233ff, 1980). Somit ist diese Wirkung als Bindeglied zwischen der Schmerzlinderung und der Entzündungshemmung zu verstehen. Allerdings lassen sich nicht alle Effekte allein mit diesem Mechanismus erklären. So sind bei sauren Analgetika und/oder Antiphlogistika wie Flurbiprofen auch neurophysiologische Effekte als Folge von Einlagerung solcher Wirkstoffe in Zellmembranen wahrscheinlich.

Prostaglandine sind an der Auslösung klassischer Symptome bei Entzündungen wie Rötung, Schwellung, Ödeme und somit Schmerz beteiligt. Solche entzündliche Veränderungen lassen sich durch entzündungshemmende Wirkstoffe abschwächen, wodurch der Patient gleichzeitig eine Schmerzlinderung erfährt. Dies ist derzeit das Hauptanwendungsgebiet der nichtsteroidalen Entzündungshemmer (Antiphlogistika). Von den Antiphlogistika können nur wenige Vertreter zu differenzierten oder reinen Schmerzbehandlungen eingesetzt werden. Dazu zählen z.B. Indometacin, Naproxen oder Ibuprofen, die

auch bei Spasmen der glatten Muskulatur analgetisch wirksam sind. Die weitaus größere Zahl der nichtsteroidalen Antiphlogistika ist wegen nicht ausreichender analgetischer Wirkung und wegen einer Reihe unerwünschter Wirkungen der anti-rheumatischen Therapie vorbehalten.

Die Erfindung hat sich nun zur Aufgabe gestellt, gut einnehmbare oder problemlos parenteral verabreichbare Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, welche bei Schmerzen und/oder Entzündungen wirksam sind und eine möglichst niedrige Nebenwirkungsquote besitzen. Ferner sollen solche Arzneimittel einfach herstellbar sein, rasch bzw. kontrolliert anfluten, sich durch gute Bioverfügbarkeit auszeichnen sowie bei Krankheiten mit unterschiedlichen Analgesie- und/oder Antiphlogese-Bedarf durch einfache Variation an die häufig vorkommenden Krankheitsbilder adaptieren lassen.

Diese Aufgabe läßt sich überraschenderweise durch die im Hauptanspruch wiedergegebenen Merkmale lösen. Durch die in den Unteransprüchen gekennzeichneten Maßnahmen wird diese Wirkung noch gesteigert.

Erfindungsgemäß werden daher entweder aus Flurbiprofen-Razemat in an sich bekannter Weise die reinen Enantiomeren durch Razematspaltung isoliert oder durch stereospezifische Synthese hergestellt. Die Enantiomeren werden danach in einem für den jeweiligen Anwendungsfall angepaßten Verhältnis zusammen mit geeigneten pharmakologisch verträglichen Hilfs- und Trägerstoffen zu den erfindungsgemäßen Arzneimitteln verarbeitet.

Überraschenderweise zeigt sich, daß die erfindungsgemäß zuvor separierten und dann in gewünschtem Mischungsverhältnis in Fertigarzneimittel wieder zusammengefügt Enantiome-

ren eine wesentlich schnellere Wirkstoff-Freisetzung aufweisen als das Razemat. Für die therapeutische Anwendung ist dieser Befund bedeutsam, da die raschere Wirkstoff-Freisetzung auch eine entsprechend schnellere Anflutung des Wirkstoffs im Körper zur Folge hat, was gerade bei Schmerzmitteln außerordentlich wichtig ist.

Die Auflösungs geschwindigkeit wurde dabei gemäß der Vorschrift der USP XXII, S. 683 für Ibuprofen-Tabletten bestimmt (0,9 l Phosphatpuffer pH 7,2, Rühr geschwindigkeit 150 upm, Konzentrationsbestimmung durch UV-Absorptionsmessung bei 220 nm, Mittlung über 10 Tabletten). Verwendet wurden Flurbiprofen-Tabletten mit 100 mg Wirkstoff gemäß Beispiel auf Seite 13. Die Ergebnisse sind in der Graphik gemäß Figur 5 wiedergegeben.

Bekannt, unerwünschte Nebenwirkungen, wie z.B. Magen-Darm-Beschwerden sind bei nicht steroidalen Entzündungshemmern mit dem Wirkungsmechanismus weitgehend gekoppelt. Diese werden bei der Applikation bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises in der Medizin in Kauf genommen. Bei Patienten, die jedoch primär einer Schmerzlinderung bedürfen, soll die Quote unerwünschter Wirkungen minimal sein. Dies kann bei Flurbiprofen-Applikation erfindungsgemäß dadurch erreicht werden, daß der Anteil an R(-)-Flurbiprofen in der Enantiomerkombination erhöht wird bzw. das R(-)-Flurbiprofen in reiner Form appliziert wird, da das R(-)-Flurbiprofen einerseits, wie oben gesagt, eine stärkere schmerzlindernde Wirkung im Akutfall hat als das S-Enantiomere und andererseits auch eine geringgradigere Toxizität auf den Gastrointestinaltrakt entfaltet als das Razemat bzw. das S-Enantiomere.

Arzneimittel mit Flurbiprofen werden üblicherweise an Mensch und Tier in Form von Tabletten, Dragees oder Pulver, Granulat, Suppositorien sowie als sterile Lösung parenteral oder als nichtsterile Lösung oder Suspension oral verabreicht. Üblicherweise ist ein rascher Wirkungseintritt gewünscht, jedoch lassen sich auch Darreichungsformen mit verzögerter Freisetzung herstellen, durch die eine länger anhaltende Wirkung gewährleistet ist. Solche Darreichungsformen mit verzögerter Freisetzung sind vorzugsweise solche, welche erst im distalen Darmabschnitt wie im Colon, d.h. verzögert nach Einnahme, dann aber spontan, freigesetzt werden. Eine solche "evening before pill" kann der Patient mit rheumatischen Beschwerden wie Morgensteifigkeit am Abend einnehmen, um erfindungsgemäß am nächsten Morgen beschwerdefrei aufzuwachen. Die bekannten Rezepturen für racemisches Flurbiprofen können ohne weitere Abänderung direkt auch für die erfindungsgemäße Enantiomeren-Mischung verwendet werden.

Bevorzugt wird insbesondere eine orale Verabreichung in Form von Tabletten, Dragees oder Kapseln oder gegebenenfalls auch Kautabletten oder Kaumassen, wobei die pulverförmigen Wirkstoffe in üblicher Weise mit geeigneter Teilchenverteilung mit den bekannten pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Trägerstoffen vermischt und zu Tabletten oder Dragees weiterverpreßt werden bzw. in Gelatine-Kapseln abgefüllt werden.

Die Flurbiprofen-Enantiomere sind in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln in einem Mischungsverhältnis von 99,5 : 0,5 bis 0,5 : 99,5 %, vorzugsweise 95 : 5 bis 5 : 95 %, enthalten, wobei der Wirkstoff je nach Darreichungsform 2 bis 60 % der Rezeptur ausmacht.

Feste Darreichungsformen enthalten 20 bis 80 % Füllstoffe. Als solche können unter anderem Stärke, Lactose, Glukose, Mannit, Calciumcarbonat, Calciumphosphat, Cellulose und andere, für diesen Zweck in der Technik bekannte Produkte verwendet werden. Um die Freisetzung zu beschleunigen und damit die Verfügbarkeit zu verbessern, wird der Rezeptur ein Sprengmittel in einer Menge von 2 bis 10 % zugefügt. Als Sprengmittel haben sich insbesondere Carboxymethylstärke, Carboxymethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon und Kieselgel bewährt. Darüber hinaus kann die Rezeptur noch Gleitmittel in einer Menge von 0 bis 5 % enthalten, wobei sich Talkum, Magnesium- oder Calciumstearat bzw. andere Hilfsstoffe mit Gleiteigenschaften dem Pulver zugesetzt werden, um die Verarbeitung zu erleichtern.

Die Pulver werden üblicherweise trocken gemischt und anschließend mit einem üblichen Bindemittel, beispielsweise Stärkekleister oder auch Wasser feucht granuliert und getrocknet. Das Granulat kann dann anschließend gegebenenfalls unter Zusatz von weiteren Gleitmitteln zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln angefüllt werden. Vorteilhaft ist es, Tabletten anschließend noch mit einem Zuckerüberzug zu dragieren oder mit einem löslichen Filmbildner zu lackieren, wobei dieser Überzug zur Verbesserung der Applikationen noch Geschmacks- und Süßstoffe enthalten kann. Neben den in der pharmazeutischen Technik üblichen Überzugsmitteln (Zucker, wie Saccharose oder Laktose, verschiedene Zellulose Typen, wie Methylcellulose oder Celluloseacetatphthalat, Polyacrylaten, Polymethacrylaten oder Polyvinylacetatphthalat) kann vorzugsweise Carnaubawachs als Poliermittel verwendet werden.

Die Abfüllung in Kapseln kann entweder als trockenes Pulver oder Granulat oder Pellets oder als Suspension in einem pflanzlichen Öl oder anderen pharmazeutisch verträglichen flüssigen Trägerstoff erfolgen. Die in Wasser relativ schwer löslichen Wirkstoffe können auch in Gegenwart eines geeigneten Suspensionsmittels wie Traganth, Methylcellulose etc. in Wasser suspendiert werden.

Bekannt ist auch der Einsatz der Flurbiprofen-Wirkstoffe in Form von Suppositorien für die rektale oder vaginale Darreichung, wobei neben dem Wirkstoff Fette oder Polyglykole als Trägerstoffe verwendet werden können, deren Schmelzpunkte entweder im Körpertemperaturbereich liegen, oder die sich nach der Applikation auflösen.

Die Lösungsgeschwindigkeit läßt sich weiterhin auch noch dadurch verändern, daß statt des Flurbiprofens dessen Salze eingesetzt werden. Alkali-, Erdalkali-, Ammonium- oder Aminosäuresalze, welche wasserlöslich sind, werden dabei bevorzugt. Komplexsalze mit basischen Aminosäuren können direkt eingesetzt werden, Mischsalze mit neutralen oder sauren Aminosäuren werden vorher in die Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze überführt. Auch die für andere Arzneimittel bekannte Methode, den Wirkstoff auf Aluminiumoxidgele aufzuziehen, läßt sich mit den erfindungsgemäßen Flurbiprofenen durchführen. Die hergestellten Flurbiprofen-Salze können dann in bekannter Weise, wie oben beschrieben, weiterverarbeitet werden. Vorzugsweise werden die Flurbiprofen-Salze indirekt hergestellt, indem man die zur Salzbildung benötigten Basen der zur Granulierung dienenden Bindemittellösung zufügt, so daß sich die entsprechenden Salze während des Granulierprozesses bilden.

Zur Schmerzbehandlung mit den erfindungsgemäßen Flurbiprofen-Arzneimitteln sind ca. 0,25 bis 5 mg Wirkstoff pro kg Körpergewicht erforderlich, welche beispielsweise in 2 bis 5 Portionen verteilt über den Tag eingenommen werden. Retardformen wurden insbesondere eingesetzt, um die Applikation auf 1 oder 2 Dosierungen zu reduzieren. Die Einzeldosis sollte daher zwischen 10 und 100 mg Wirkstoff enthalten.

Pharmakologische Versuche

Analgetische Wirkung im Writhing-Test

(vgl. Domer, Animal Exp. in Pharm. Analysis, 1971, S. 312)

Je zur Hälfte männliche und weibliche NMRI-Mäuse (definierter Stamm) mit einem mittleren Körpergewicht (KG) von ca. 20 g erhalten pro Dosisgruppe entweder 1,0 mg S(+)- oder 1,0 mg R(-)-Flurbiprofen pro kg KG oder eine adäquate Menge Placebo (N=6) p.o. appliziert. Etwa 30 min. nach Applikation der Prüfpräparate erhalten die Versuchstiere eine i.p. Injektion einer wässrigen Essigsäure-Lösung in üblicher Konzentration verabreicht. Beobachtet wird das Auftreten oder Ausbleiben typischer Schleifbewegungen im Sequentialverfahren während einer Beobachtungszeit von 30 min.

Die Ergebnisse sind in der Figur 6 wiedergegeben, wobei in der Ordinate die Anzahl der Schleifbewegungen aufgetragen ist. Das Ergebnis ist gegenüber der Kontrolle signifikant bei R-Applikation ($p < 0,05$ Student's t-Test zweiseitig).

Wirkung am Carrageenin-induziertem Pfotenödem der Ratte

(vgl. Domer, Animal Exp. in Pharm Analysis, 1971, S. 303)

Männlichen Sprague Dawley-Ratten von jeweils 120-150 g KG wurden die Prüfsubstanzen (0,3 mg/kg KG) per os mit der Schlundsonde appliziert. Unmittelbar danach wurde subplantar 0,1 ml einer 1 %-igen Carrageenin-Lösung in die linke Hinterpfote injiziert, um das Ödem zu evozieren. Nach 3 Stunden p.a. wurden die Pfotenvolumina (modifizierte Methode nach Hofrichter) mittels Plethysmometer bestimmt. Durch S(+)-Flurbiprofen wird das Ödem um 64 % und durch R(-)-Flurbiprofen nur um 18 % gehemmt (vgl. Figur 4).

Gastrointestinale Toxizität an der Ratte

(vgl. Beck et al., Arch. Toxicology, 1990, S. 210-217)

R(-)-Flubiprofen verursacht deutlich weniger gastrale Ulzerationen nach oralen Gaben von 25 mg Prüfsubstanz pro kg KG am untersuchten nüchternen Rattenkollektiv (N=9) als S(+)- oder racemisches Flurbiprofen. Im Dünndarm wurden nach oraler Verabreichung von 25 mg R(-)-Gaben pro kg KG nach Fut-
teraufnahme keine Läsionen beobachtet, wie den Ergebnissen der Figur 7 zu entnehmen ist.

Die Testgruppen werden jeweils nach 24 Stunden getötet, Magen und Darm entnommen, und der Magen geöffnet und mit Salzlösung gereinigt. Die Zahl der Ulzerationen multipliziert mit ihrem Durchmesser in mm wird als "gastric ulcer index" angegeben. Der Dünndarm wird ungeöffnet auf weiße und braune Farbveränderungen untersucht. Die entsprechenden Abschnitte werden herausgeschnitten und ihr Gewicht im Verhältnis zum Gesamtgewicht als "intestinal ulcer" in % aufgetragen. Die Ergebnisse sind signifikant im t-Test gegenüber der Kontrolle.

Arzneimittelzusammensetzungen**Tabletten**

Eintausend Tabletten mit jeweils einem Gehalt von 100 mg Flurbiprofen als Pseudoracemat werden wie folgt hergestellt:

R(-)-Flurbiprofen	50 g
S(+)-Flurbiprofen	50 g
Laktose	75 g
Maisstärke	50 g
Magnesiumstearat	4 g
Siliziumdioxid	5 g

Die Enantiomeren werden fein gemahlen (Luftstrahl-Mühle), mit den Hilfsstoffen gemischt und vorkomprimiert. Daraus wird in bekannter Weise ein Granulat hergestellt, welches zu Tabletten von ca. 235 mg verpreßt wird.

In Anlehnung an diese Herstellungsvorschrift können auch Tabletten mit anderen Enantiomer-Anteilen pro Tablette im beanspruchten Verhältnis hergestellt werden. Ferner lassen sich auf der Basis dieser Zusammensetzung auch Tabletten mit beispielsweise einem Gesamtwirkstoffanteil von 25 oder 50 mg produzieren.

Injektionslösung

Eine sterile wässrige Lösung für die parenterale Applikation, die pro Liter 350 mg des Enantiomeren-Gemisch enthält, wird beispielhaft als Natrium-Salz wie folgt hergestellt:

R(-)-Flurbiprofen Natriumsalz *)	266 mg	*) 99,5 % Reinheit
S(-)-Flurbiprofen Natriumsalz*)	87 mg	
Wasser d.l.: q.s.	1000 ml	

Anstelle der Natriumsalze können auch andere Salze, die nach Neutralisation der enantiomerenreinen Wirkstoffen mit beispielsweise Ammoniak, Aminosäuren wie Lysin etc. erhalten und unter Berücksichtigung der jeweiligen Äquivalentgewichte eingesetzt werden. Die Lösungen werden in sterile Behältnisse filtriert und verschlossen.

Hartgelatine-Kapseln

Etwa 1000 Hartgelatine-Kapseln mit 50 mg R(-)-Flurbiprofen für die orale Verabreichung werden wie folgt hergestellt:

R(-)-Flurbiprofen	50 g
Laktose	100 g
Maisstärke	20 g
Talkum	20 g
Magnesiumstearat	2 g

Das fein gemahlene R(-)-Flurbiprofen wird mit den anderen Ingredientien homogen gemischt und in bekannter Weise in Kapseln abgefüllt. Analog können Kapseln mit 25, 75 oder 100 mg R(-)-Flurbiprofen aber auch mit Flurbiprofen-Enantiomer-Gemischen im beanspruchten Verhältnis hergestellt werden.

Suspension zur oralen Einnahme

Um 1000 ml einer wässrigen Suspension herzustellen, wobei eine orale Dosiseneinheit (1 Teelöffel = 5 ml) 5 mg R(-)- sowie 95 mg S(+)-Flurbiprofen als Aluminium-Salze enthält, wird von folgender Zusammensetzung ausgegangen:

R(-)-Flurbiprofen	1 g
S(+)-Flurbiprofen	19 g
Zitronensäure	2 g
Benzoessäure	1 g
Zucker	700 g
Tragacanth	5 g
Zitronenöl	2 g
Wasser, entsalzen; q.s.	1000 ml

Zunächst werden Zitronensäure, Benzoessäure, Zucker, Tragacanth und Zitronenöl mit soviel Wasser suspendiert, damit etwa 800 bis 900 ml Suspension anfallen. Danach werden die mikronisierten Flurbiprofen-Enantiomeren homogen eingerührt sowie auf 1000 ml mit Wasser aufgefüllt.

Suppositorien

Ein Suppositorium, das als Wirkstoffe 10 bis 100 mg des Enantiomeren-Gemisches enthalten kann und ca. 2 g wiegt, ist wie folgt zusammengesetzt:

R(-)-Flurbiprofen	90 mg
S(+)-Flurbiprofen	10 mg
Hartfett	1890 mg
Tocopherol	10 mg

Falls der/die Wirkstoffanteil(e) reduziert wird/werden, ist im selben Ausmaß der Hartfettanteil zu erhöhen.

Creme

Die Herstellung einer Creme mit 4 % Flurbiprofen-Enantiomeren erfolgt in an sich bekannter Weise, wobei folgende Komponenten eine typische Rezeptur ergeben:

R(-)-Flurbiprofen	1,0 g
S(-)-Flurbiprofen	3,0 g
Triglyzende; mittelkettig	35,0 g
Glyzennmonostearat-Polyoxy- ethylenstearat-Gemisch	6,0 g
Polyoxyethylen-Fettsäureester	4,0 g
1,2-Propanediol	4,0 g
4-Hydroxybenzoesäuremethylester- Natrium	0,1 g
Xanthan-Gummi	0,2 g
Wasser, entsalzen: q.s.	100,0 g

In der auf ca. 60 °C erwärmten öligen Phase werden die Wirkstoffe gelöst; die ebenfalls vorerwärmte wässrige Phase wird danach eingerührt und bis zur Abkühlung gleichmäßig weitergerührt. Ein Strang von ca. 2,5 cm enthält etwa 100 mg des Wirkstoff-Gemisches.

Filmtablette

Beispiele einer Flurbiprofen-Tablettenrezeptur

38,5 kg Flurbiprofen-Lysinat wurden trocken mit 7,5 kg mikrokrist. Cellulose gemischt, mit 3 kg Gelatine (10 %-ig in Wasser) granuliert und getrocknet, mit 0,5 kg Mg-stearat, 1 kg Talcum und 2 kg Na-carboxymethylcellulose vermischt und zu runden Tabletten mit einem Durchmesser von 6 mm und einem Gewicht (Restfeuchte: 0,8 - 1,5 %) von 260 mg verpreßt. Die fertigen Tabletten werden mit einem Lacküberzug aus einer Lösung aus 0,7 % Glycerin, 4 % Methylcellulose, 0,7 % Polyglycol 6000, 58 % Wasser und 36,6 % Aceton überzogen und getrocknet.

Eingesetzt wurde dabei:

R(-)-Flurbiprofen im wesentlichen frei von S(+)-Flurbiprofen, S(+)-Flurbiprofen im wesentlichen frei von R(-)-Flurbiprofen und

ein Pseudoracemat aus 50 % S(+)- und 50 % R(-)-Flurbiprofen.

P a t e n t a n s p r ü c h e

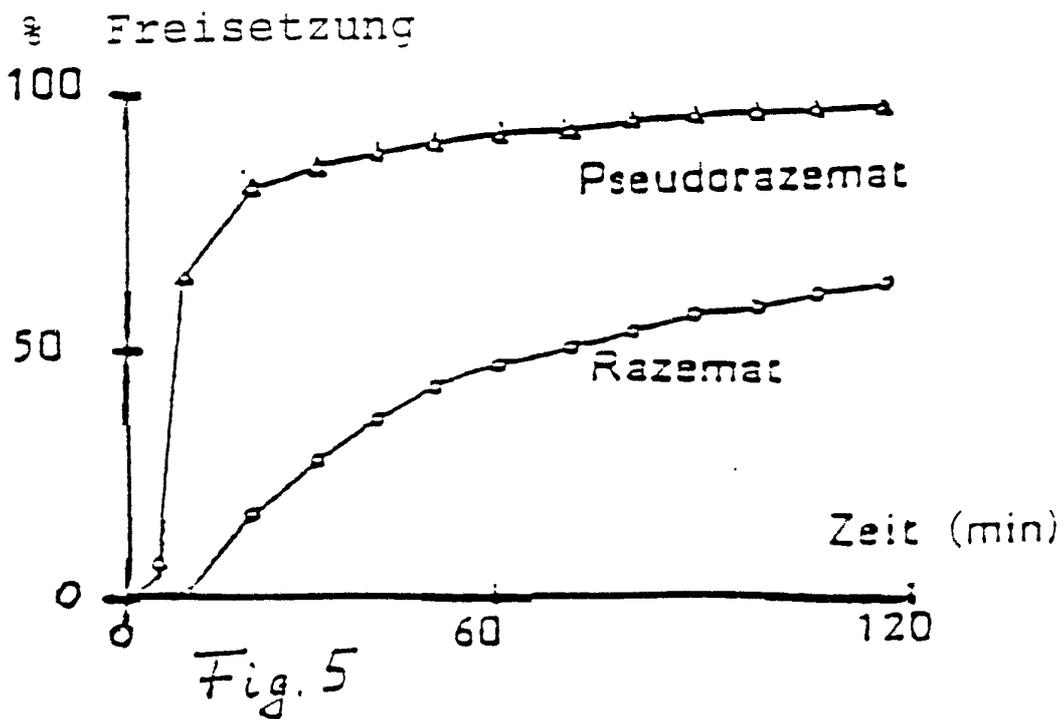
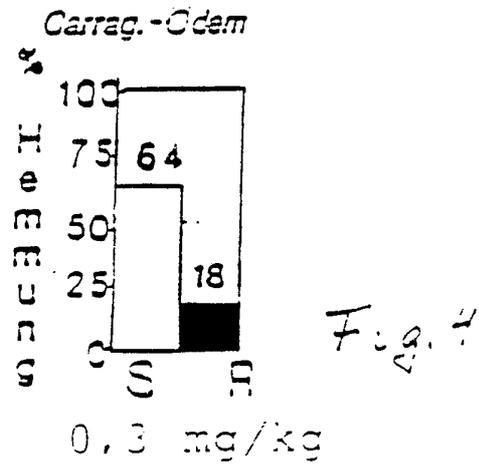
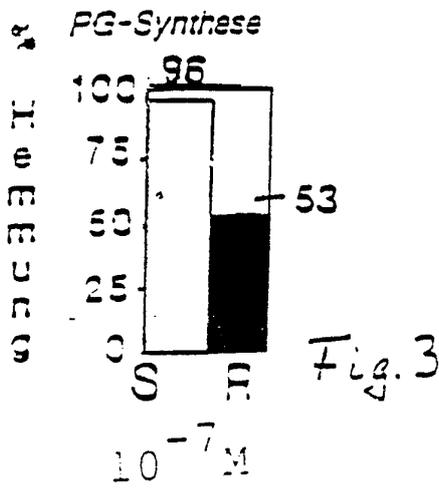
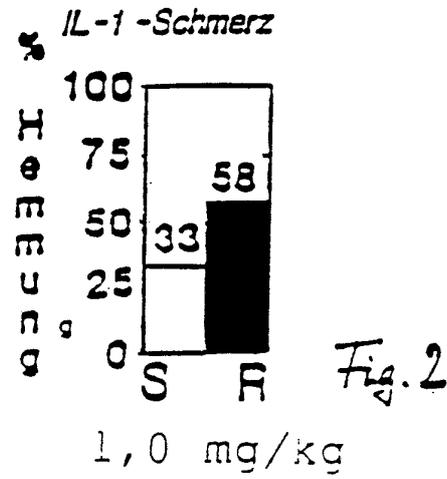
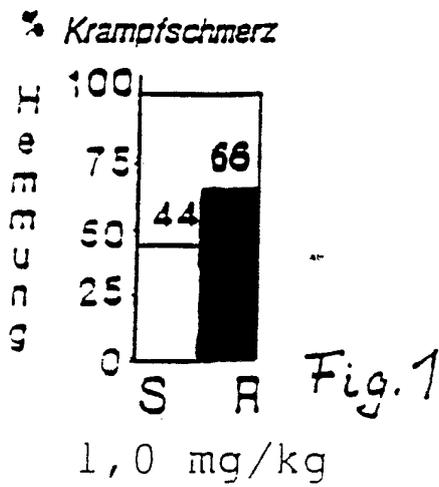
1. Arzneimittel zur Behandlung von schmerzhaften und/oder entzündlichen Erkrankungen mit Flurbiprofen, **dadurch gekennzeichnet**, daß die zuvor separierten Enantiomere des Flurbiprofen im Verhältnis 99,5 - 0,5 % zu 0,5 - 99,5 % kombiniert mit üblichen pharmazeutischen Trägern und Hilfsstoffen zu Arzneimitteln verarbeitet werden.
2. Arzneimittel nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Kombinationsverhältnis der Enantiomeren zwischen 95 - 5 % zu 5 % - 95 % liegt.
3. Arzneimittel nach den Ansprüchen 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß bei Schmerzen oder bei chronischen Krankheitsbildern mit dominierenden Schmerzzuständen 50 bis 99,5 %, vorzugsweise 60 - 95 % R(-)-Flurbiprofen und bei Entzündungen und bei chronischen Krankheitsbildern mit dominierenden Entzündungen 50 bis 99,5 %, vorzugsweise 60 - 95 %, S(+)-Flurbiprofen enthalten ist.
4. Arzneimittel nach den Ansprüchen 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Arzneimittel oral als Tabletten, Dragees, Kaumasse, Suspensionen etc., anal als Suppositorien oder parenteral intramuskulär als Suspensionen verabreicht wird.

5. Arzneimittel nach den Ansprüchen 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß der/die Wirkstoff(e) als Alkali, Erdalkali, Ammonium, Aminosäuresalze - vorzugsweise als Lysinate - oder Aluminiumverbindungen, gegebenenfalls als Mischung, insbesondere der verschiedenen Enantiomeren, verarbeitet werden.
6. Arzneimittel nach den Ansprüchen 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Mischung retardierend wirkende Zusätze oder Überzüge enthält.
7. Arzneimittel nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß das R-Enantiomere in rasch anflutender Form und das S-Enantiomere in retardierter Form vorliegt.
8. Verwendung von R-Flurbiprofen überwiegend frei von S-Flurbiprofen zur Herstellung von Arzneimitteln mit analgetischer Wirkung.
9. Arzneimittel zur effektiven Behandlung von schmerzhaften und entzündlichen Erkrankungen auf der Grundlage von 2-(2-Fluor-4-biphenyl)-propionsäure "Flurbiprofen" und üblichen pharmazeutischen Trägern und Hilfsstoffen, **dadurch gekennzeichnet**, daß es R(-)-Flurbiprofen, welches überwiegend frei von S(+)-Flurbiprofen ist, enthält.

10. Arzneimittel nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Wirkstoff als Alkali-, Erdalkali-, Ammonium-, Amoniumäuresalz, vorzugsweise als Lysinat, oder Aluminiumsalz vorliegt.

11. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 9 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß R(-)-Flurbiprofen in rasch anflutender Form und gegebenenfalls S(+)-Flurbiprofen in retardierter Form vorliegt.

1/2



2/2

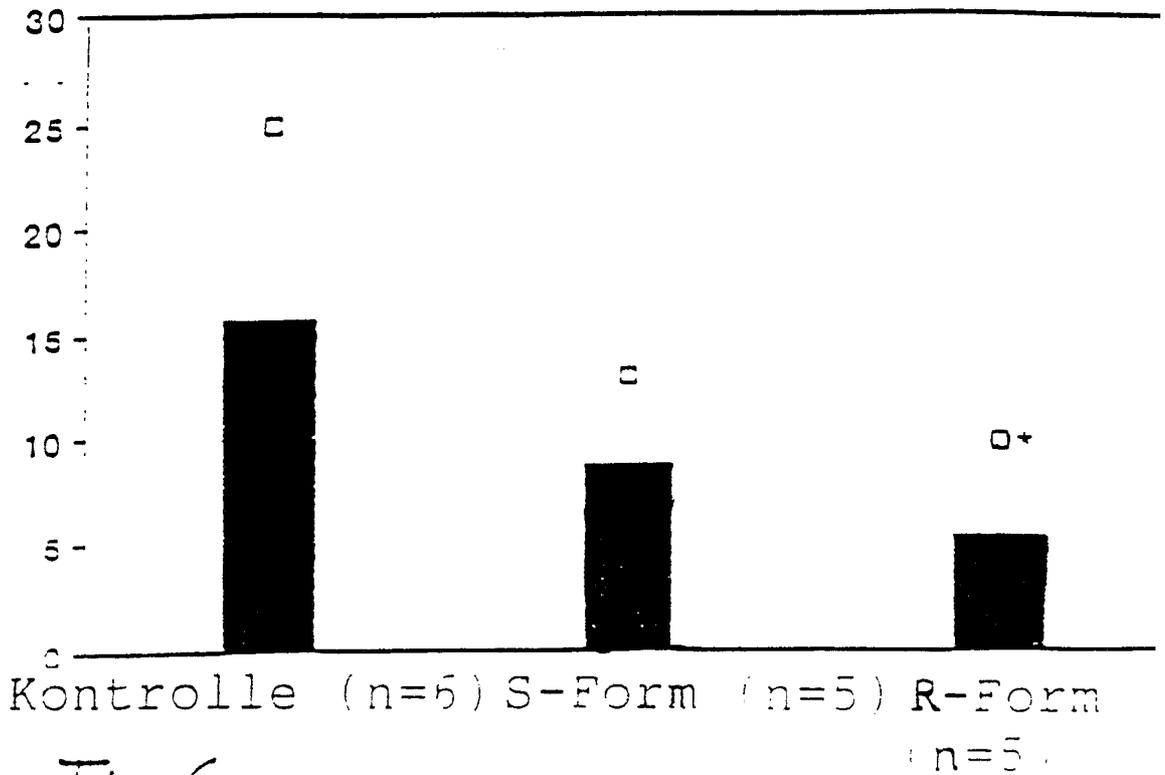


Fig. 6

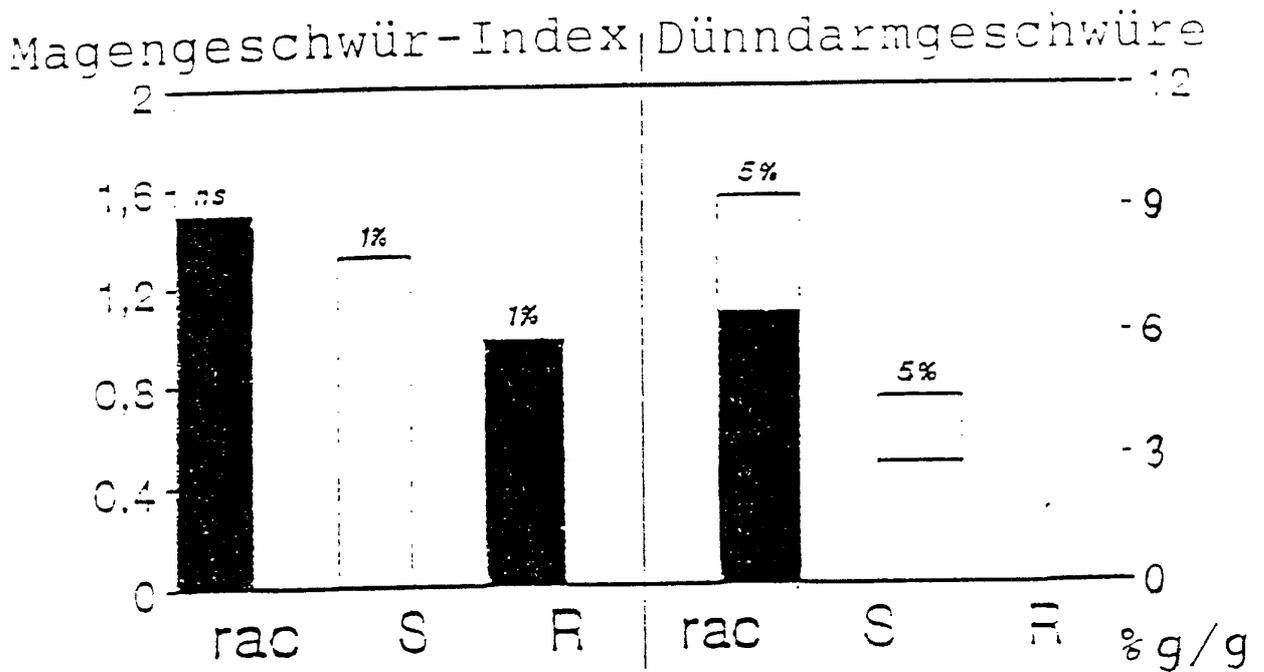


Fig. 7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 91/01568

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl. ⁵ A 61 K 31/19, C 07 C 63/52		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int. Cl. ⁵	A 61 K; C 07 C	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with Indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
P,X	Experientia, Volume 47, 1991 K. Brune et al.: "Aspirin-like drugs may block pain independently of prostaglandin synthesis inhibition", see page 257 - page 261 ---	1-11
X	US, A, 4927854 (A. SUNSHINE ET AL.) 22 May 1990, see the whole document ---	1-7,9-11
A	DE, A1, 2809794 (THE BOOTS CO. LTD.) 21 September 1978, see the whole document ---	1-11
A	Folia pharmacol. Japon., Volume 90, 1987 Yamaguchi T. et al.: "The inhibitory activities of 480156-S and its related compounds on prostaglandin synthe- tase", see page 295 - page 302 see the abstract ---	1-7,9-11
A	Br. J. clin. Pharmac., Volume 10, 1980 Gerald A. Higgs: "Arachidonic acid metabolism, pain and hyperalgesia: the mode of action of non-steroid mild analgesics", see page 233S - page 235S ---	1-7,9-11
<p>[*] Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
11 November 1991 (11.11.91)	26 November 1991 (26.11.91)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
EUROPEAN PATENT OFFICE		

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
A	<p>Clin. Pharmacol. Ther., Volume, February 1987 A. Sunshine et al.: "Flurbiprofen, flurbiprofen dextrorotatory component (BTS 24332) and placebo in postepisiotomy pain", see page 162</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-7,9-11

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. PCT/EP 91/01568**

SA 50268

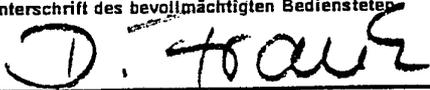
This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 27/09/91. The European Patent office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A- 4927854	22/05/90	NONE	
DE-A1- 2809794	21/09/78	AT-B- 360508	12/01/81
		AU-B- 521708	29/04/82
		AU-D- 3397778	13/09/79
		CA-A- 1105942	28/07/81
		CH-A- 638482	30/09/83
		FR-A-B- 2383155	06/10/78
		JP-C- 1398686	07/09/87
		JP-A- 53112841	02/10/78
		JP-B- 62006536	12/02/87
		LU-A- 79186	18/09/78
		NL-A- 7802520	12/09/78
		SE-B-C- 436422	10/12/84
		SE-A- 7802603	09/09/78
		US-A- 4209638	24/06/80
		BE-A- 864671	08/09/78
		GB-A- 1596032	19/08/81

For more details about this annex : see Official Journal of the European patent Office, No. 12/82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 91/01568

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁵		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int.Cl.5 A 61 K 31/19, C 07 C 63/52		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Cl.5	A 61 K; C 07 C	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
P,X	Experientia, Band. 47, 1991 K. Brune et al.: "Aspirin-like drugs may block pain independently of prostaglandin synthesis inhibition", siehe Seite 257 - Seite 261 --	1-11
X	US, A, 4927854 (A. SUNSHINE ET AL.) 22 Mai 1990, siehe Dokument insgesamt --	1-7,9-11
A	DE, A1, 2809794 (THE BOOTS CO. LTD.) 21 September 1978, siehe Dokument insgesamt --	1-11
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
11. November 1991		26. 11. 91
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten
Europäisches Patentamt		

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	Folia pharmacol. japon., Band. 90, 1987 Yamaguchi T. et al.: "The inhibitory activities of 480156-S and its related compounds on prostaglandin synthetase", siehe Seite 295 - Seite 302 Siehe die Zusammenfassung --	1-7,9- 11
A	Br. J. clin. Pharmac., Band. 10, 1980 Gerald A. Higgs: "Arachidonic acid metabolism, pain and hyperalgesia: the mode of action of non-steroid mild analgesics", siehe Seite 233S - Seite 235S --	1-7,9- 11
A	Clin. Pharmacol. Ther., Band., Februar 1987 A. Sunshine et al.: "Flurbiprofen, flurbiprofen dextrorotatory component (BTS 24332) and placebo in postepisiotomy pain", siehe Seite 162 -- -----	1-7,9- 11

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.PCT/EP 91/01568

SA 50268

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 27/09/91
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US-A- 4927854	22/05/90	KEINE	
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>			
DE-A1- 2809794	21/09/78	AT-B- 360508	12/01/81
		AU-B- 521708	29/04/82
		AU-D- 3397778	13/09/79
		CA-A- 1105942	28/07/81
		CH-A- 638482	30/09/83
		FR-A-B- 2383155	06/10/78
		JP-C- 1398686	07/09/87
		JP-A- 53112841	02/10/78
		JP-B- 62006536	12/02/87
		LU-A- 79186	18/09/78
		NL-A- 7802520	12/09/78
		SE-B-C- 436422	10/12/84
		SE-A- 7802603	09/09/78
		US-A- 4209638	24/06/80
		BE-A- 864671	08/09/78
		GB-A- 1596032	19/08/81

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82