



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8302569**

Nederland

⑲ NL

⑤④ **Pirprofen bevattend geneeskundig preparaat.**

⑤① Int.Cl³: A61K31/40.

⑦① Aanvrager: Ciba-Geigy A.G. te Bazel, Zwitserland.

⑦④ Gem.: Ir. G.F. van der Beek c.s.
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU
Joh. de Wittlaan 15
2517 JR 's-Gravenhage.

②① Aanvraag Nr. 8302569.

②② Ingediend 18 juli 1983.

③② Voorrang vanaf 19 juli 1982.

③③ Land van voorrang: Japan (JP).

③① Nummer van de voorrangsaanvraag: 125559/82 .

⑥② - -

④③ Ter inzage gelegd 16 februari 1984.

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

Pirprofen bevattend geneeskundig preparaat

De onderhavige uitvinding betreft een nieuw geneeskundig preparaat, dat α -[3-chloor-4-(3-pyrroline-1-yl)-fenyl]-propionzuur (in het onderstaande aangeduid als "Pirprofen") als farmacologisch werkzaam bestanddeel bevat, dat analgetische en anti-inflammatoire eigenschappen bezit, welk preparaat aanzienlijk verbeterde eigenschappen, in het bijzonder met betrekking tot smaak en stabiliteit bezit.

Pirprofen, met inbegrip van de zouten ervan, is een geneesmiddel met voortreffelijke analgetische, anti-inflammatoire en antipyretische eigenschappen; het heeft echter ook een buitengewoon bittere smaak en kan irritatie veroorzaken in het maagdarmkanaal. Verder heeft het de neiging oxydatief te ontleden en farmaceutische preparaten, die pirprofen of zouten ervan bevatten, worden bij blootstelling aan warmte, licht of lucht gemakkelijk verkleurd. Bovendien is pirprofen als het vrije zuur slechts in geringe mate oplosbaar in water, zodat de bereiding van water bevattende farmaceutische preparaten, die deze werkzame stof bevatten, niet volgens gebruikelijke methoden kan worden uitgevoerd en ongebruikelijke maatregelen moeten worden genomen om stabiele en verenigbare water bevattende farmaceutische preparaten te verkrijgen.

Verrassenderwijs werd nu gevonden, dat farmaceutische preparaten, die een mengsel van pirprofen en een cyclodextrine en/of een inclusie-verbinding van pirprofen en een cyclodextrine bevatten, aanzienlijk verbeterde stabiliteitseigenschappen vertonen, nagenoeg vrij van de sterke bittere smaak van pirprofen zelf zijn en veel minder irritatie veroorzaken. De verbeteringen kunnen worden waargenomen bij preparaten die een mengsel van pirprofen en een cyclodextrine en/of een inclusie-verbinding van pirprofen en een cyclodextrine bevatten.

Verder werd gevonden, dat farmaceutische preparaten, die (a) een mengsel van pirprofen en een cyclodextrine en/of een inclusie-verbinding van pirprofen en een cyclodextrine en (b) een effectieve hoeveelheid van ten minste één farmaceutisch aanvaardbare basische stof bevatten, stabiel en nagenoeg smaakloos zijn, maar bovendien werkelijk geen enkele irritatie veroorzaken.

De volgens de onderhavige uitvinding gebruikte cyclodextrinen zijn bekende cyclische afbraakprodukten van zetmeel met 6 - 8 glucoseresten in de vorm van een groot ringmolecuul, waarvan het

8302569

α -cyclodextrine 6, het voorkeur verdienende β -cyclodextrine 7 en het γ -cyclodextrine 8 glucoseresten als ringleden bevatten.

Toegepast in mengsels met pirprofen is het cyclodextrine in de farmaceutische preparaten volgens de onderhavige uitvinding
5 aanwezig in ten minste equimolaire hoeveelheden ten opzichte van het werkzame bestanddeel. Bij voorkeur worden ongeveer 1 mol tot ongeveer 5 mol, met voordeel 1,5 tot ongeveer 3,5 mol per mol van het werkzame bestanddeel gebruikt. Er werd gevonden, dat een grote overmaat van het cyclodextrine geen verder verbeterend effect op
10 de eigenschappen van de preparaten volgens de uitvinding heeft.

De inclusie-verbinding van pirprofen en cyclodextrine is een nieuwe verbinding en vormt een verder onderwerp van de onderhavige uitvinding. Deze kan worden gevormd door pirprofen in aanraking te brengen met cyclodextrine bij aanwezigheid van water. Als voor-
15 keursuitvoeringsvorm van de werkwijze voor de bereiding van de inclusie-verbinding kunnen worden genoemd (1) de werkwijze onder toepassing van een verzadigde oplossing, welke het toevoegen van water aan een mengsel van pirprofen en het cyclodextrine, het houden van het water bevattende mengsel op een temperatuur van bij
20 voorkeur ongeveer 50°C tot ongeveer 60°C terwijl wordt geroerd en vervolgens het afkoelen ervan, waarbij de inclusie-verbinding precipiteert, omvat, (2) de schud/roer-werkwijze, welke het toevoegen van pirprofen en het cyclodextrine aan water, het krachtig schudden of roeren van het water bevattende mengsel bij ongeveer kamertemperatuur en het verzamelen van de geprecipiteerde inclusie-
25 verbinding door filtratie omvat, (3) de kneedwerkwijze, welke het grondig roeren van het cyclodextrine met een betrekkelijk kleine hoeveelheid water (bijvoorbeeld met ongeveer 1,5 maal het gewicht ervan aan water), vervolgens toevoegen van het pirprofen aan het
30 mengsel en grondig kneden ervan onder vorming van de inclusie-verbinding omvat en (4) de neutralisatie/precipitatie-werkwijze, welke het bereiden van een water bevattende suspensie van het cyclodextrine en pirprofen, het omzetten van de suspensie in een oplossing door het basisch maken van de pH ervan, bijvoorbeeld door toevoe-
35 ging van een anorganische base, zoals een alkalimetaal-, bijvoorbeeld natrium- of kalium-, -waterstofcarbonaat, -carbonaat of -hydroxide, of ammoniak, of een oplossing, in het bijzonder een water bevattende oplossing van een dergelijke basische stof, roeren van de oplossing, instellen van de pH ervan op ongeveer 4 - 5,
40 bijvoorbeeld door toevoegen van een anorganisch of organisch zuur,

8302569

zoals bijvoorbeeld waterstofchloride of zwavelzuur, of een alkaan-
zuur, bijvoorbeeld azijnzuur, en verzamelen van de geprecipiteerde
inclusie-verbinding door filtratie omvat. Desgewenst kan een in-
clusie-verbinding met een grotere zuiverheid worden verkregen door
5 verwijdering van eventueel niet-gereageerde componenten, bijvoor-
beeld door wassen van het produkt met een kleine hoeveelheid van
een oplosmiddel, dat in staat is pirprofen op te lossen, zoals
ethanol, aceton of een 1:1-mengsel van ethanol en water.

Voor de bereiding van de inclusie-verbinding kunnen pirprofen
10 en het cyclodextrine in ongeveer equimolaire hoeveelheden worden
gebruikt. Het is echter voordelig de cyclodextrine-component in een
overmaat te gebruiken, bijvoorbeeld in een hoeveelheid van ongeveer
1 tot ongeveer 3 mol per mol pirprofen.

Zoals boven is aangegeven heeft de toevoeging van een effec-
15 tieve hoeveelheid van ten minste een farmaceutisch aanvaardbare
basische stof aan de farmaceutische samenstelling, die het mengsel
van pirprofen en een cyclodextrine en/of de inclusie-verbinding van
pirprofen en een cyclodextrine bevat, tot gevolg dat de overblij-
vende irriterende eigenschap van dergelijke samenstellingen ver-
20 dwijnt. Bruikbare anorganische basische stoffen zijn bijvoorbeeld
alkalimetaalhydroxiden of alkalimetaalzouten van anorganisch of
organische zuren, zoals fosforzuur of fosforigzuur, koolzuur,
boorzuur, azijnzuur en dergelijke, zoals natrium- of kaliumhydroxi-
de, lithium-, natrium- of kaliumcarbonaat of -waterstofcarbonaat,
25 natrium- of kaliumacetaat, di- of tri-natrium- of -kaliumfosfaat
en dergelijke. Basische organische stoffen, die ook kunnen worden
gebruikt, zijn bijvoorbeeld piperazine, aminozuren zoals lysine en
dergelijke. Men kan ook mengsels van basische stoffen, zoals een
mengsel van een alkalimetaalhydroxide of een alkalimetaalfosfaat
30 gebruiken.

De effectieve hoeveelheid van de toe te voegen basische stof
moet een hoeveelheid zijn, die voldoende is om de geneeskundige
samenstelling volgens de onderhavige uitvinding op een pH van on-
geveer 7 - 8 te houden; de hoeveelheid is ook afhankelijk van het
35 type van de gebruikte, farmaceutisch aanvaardbare basische stof. De
toevoeging van een overmaat hiervan is ongewenst omdat dit wat be-
treft de samenstelling andere problemen met zich mee zou brengen
ten aanzien van de verenigbaarheid ervan. Het verdient bijvoorbeeld
vanuit farmaceutisch oogpunt alsmede vanuit het oogpunt van de ef-
40 fectieve eliminatie van de irritatie de voorkeur per mol pirprofen

8302569

ongeveer 1 mol van de basische stof toe te voegen, wanneer als basische stof natriumhydroxide wordt gebruikt, of ongeveer 0,5 tot ongeveer 1 mol natriumhydroxide en ongeveer 0,3 tot ongeveer 1 mol dinatriumfosfaat, wanneer de basische stof een combinatie van natriumhydroxide en dinatriumfosfaat omvat. Verder kan ongeveer 0,3 tot ongeveer 2 mol trinatriumfosfaat, of ongeveer 1 tot ongeveer 2,7 mol dinatriumfosfaat worden toegevoegd of kan ongeveer 1 tot ongeveer 1,5 mol natriumwaterstofcarbonaat per mol pirprofen worden gebruikt.

10 De farmaceutische preparaten volgens de uitvinding, die ongeveer 50 mg tot ongeveer 500 mg pirprofen per eenheidsdoseringvorm bevatten, kunnen uitsluitend uit het mengsel van pirprofen en een cyclodextrine en/of de inclusie-verbinding van pirprofen en een cyclodextrine bestaan, waarbij aan het mengsel en/of de inclusie-verbinding een effectieve hoeveelheid van een farmaceutisch
15 aanvaardbare basische stof kan worden toegevoegd. De farmaceutische preparaten volgens de uitvinding, die in vaste of vloeïbare vorm, bijvoorbeeld in de vorm van poeders (bijvoorbeeld een zogenaamde droge siroop), kleine korrels, korrels, tabletten, dragees, capsules, suppositoria, suspensies, siropen en dergelijke kunnen
20 verkeren, bevatten echter bij voorkeur hulpstoffen zoals verdunningsmiddelen, bindmiddelen, middelen voor het uiteen vallen, glijmiddelen, smaak- en/of kleurstoffen en dergelijke. Verdunningsmiddelen zijn bijvoorbeeld zetmeelsoorten, lactose, dextrine,
25 kristallijne cellulose, sucrose, glucose, hydroxypropylzetmeel calciumwaterstoffosfaat, calciumcarbonaat, magnesiummetasilicaat-aluminaat, aluminiummagnesiumhydroxide, synthetisch aluminiumsilicaat en dergelijke, terwijl bindmiddelen bijvoorbeeld zijn: zetmeelsoorten, kristallijne cellulose, agar, natriumalginaat, gelatine, arabische gom, tragacantgom, guajacgom, karayagom, polyvinylpyrrolidon, polyvinylalcohol, hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethylcellulose, hydroxypropylzetmeel en dergelijke. Mid-
30 delen voor het uiteen vallen zijn bijvoorbeeld zetmeelsoorten, hydroxypropylzetmeel, carboxymethylcellulose-calcium, kristallijne cellulose en dergelijke, en glijmiddelen zijn bijvoorbeeld talk, magnesium- of calciumstearaat, synthetisch aluminiumsilicaat en dergelijke. Als smaakstoffen kunnen sucrose, zoethoutwortel, sorbitol, xylose, mannitol, hydrangeabladeren, natrium glycyrratinaat, citroenolie, vaniline, chocolade, sinaasappel en dergelijke
40 en als kleurstoffen teerkleurstoffen, lakkleurstoffen daarvan of

ijzeroxiden, die gewoonlijk in geneskundige preparaten worden gebruikt, worden gebruikt. Verdere toevoegsels, die kunnen worden toegevoegd, zijn bijvoorbeeld polyoxyethyleenvetzuuresters, polyoxyethyleen-alcoholethers, polyoxyethyleensorbitanvetzuuresters, glycerolvetzuuresters en dergelijke waarbij deze stoffen voor dezelfde doeleinden kunnen worden gebruikt.

De preparaten volgens de uitvinding worden volgens bekende methoden bereid, de vaste preparaten bijvoorbeeld door mengen van de werkzame bestanddelen en hulpstoffen, indien nodig door granuleren van dergelijke mengsels en/of samenpersen van de mengsels of korrels tot tabletten, die kunnen worden omgezet in dragees, suppositoria door mengen van de werkzame bestanddelen met de voor suppositoria geschikte bestanddelen en de vloeibare preparaten door oplossen of suspenderen van de werkzame bestanddelen in de geschikte vloeibare dragers zoals water en/of ethanol.

In de volgende voorbeelden wordt de uitvinding nader toegelicht.

Voorbeeld I

Aan 1 liter water worden 1,5 g (6×10^{-3} mol) pirprofen en 12,8 g ($11,3 \times 10^{-3}$ mol) β -cyclodextrine toegevoegd en het mengsel wordt op 50 - 60°C verwarmd en gedurende 0,5 - 2 uren geroerd. Na het langzaam verlagen van de temperatuur tot ongeveer 20°C in verloop van 6 - 8 uren laat men het mengsel gedurende 1 - 2 dagen bij 15 - 20°C staan. Het precipitaat wordt dan verzameld door filtratie en onder verminderde druk bij kamertemperatuur gedroogd, wat 8,62 g van een produkt met een ontledingstemperatuur van 226 - 231°C oplevert.

Het infraroodabsorptiespectrum van dit produkt wordt vergeleken met dat van een equimolair mengsel van pirprofen en β -cyclodextrine. Het IR-spectrum laat zien, dat de absorptie bij 1690 cm^{-1} , die kan worden toegeschreven aan de carbonzuurrest van het pirprofen-dimeer in het equimolair mengsel, verschuift naar 1720 cm^{-1} , welke band kan worden toegeschreven aan de carbonzuurrest van het trimeer, waarin de waterstofbinding is verbroken door de inclusie van pirprofen door β -cyclodextrine. Verder laat de calorimetrische analyse door differentiële aftasting zien, dat de endotherme piek bij 95°C, die in het equimolair mengsel van pirprofen en β -cyclodextrine werd gevonden, in het produkt was verdwenen. Op basis van deze analytische resultaten wordt het produkt van dit voorbeeld geïdentificeerd als de inclusie-verbinding van pirprofen en β -cyclodextrine.

8302569

dextrine.

Voorbeeld II

Aan 1 liter water worden 1,5 g (6×10^{-3} mol) pirprofen en 12,8 g ($11,3 \times 10^{-3}$ mol) β -cyclodextrine toegevoegd en het mengsel
 5 wordt gedurende een periode van 1 week krachtig bij kamertemperatuur geroerd. Het gevormde precipitaat wordt verzameld door filtratie en gedurende 8 uren onder verminderde druk bij kamertemperatuur gedroogd, wat 5,27 g van een produkt met een ontledingstemperatuur van 232 - 239°C oplevert. Infraroodabsorptiespectrometrie en calorimetrische analyse door differentiële aftasting laten zien dat het
 10 produkt de inclusie-verbinding van pirprofen en β -cyclodextrine is, welke identiek is met de verbinding van voorbeeld I.

Voorbeeld III

Een totale hoeveelheid van 60 ml water wordt toegevoegd aan
 15 45,4 g (0,04 mol) β -cyclodextrine; het mengsel wordt gedurende 0,5 - 1 uur met behulp van een kneder geroerd en vervolgens behandeld met 8,3 g (0,033 mol) pirprofen. Het mengsel wordt gedurende 10 uren bij kamertemperatuur geroerd, vervolgens door afzuigen gefiltreerd en het residu op het filter wordt gewassen met een kleine
 20 hoeveelheid van een 1:1-mengsel van water en ethanol. Het onoplosbare materiaal wordt onder verminderde druk bij kamertemperatuur gedroogd, wat 44 g van een produkt oplevert, dat een ontledingstemperatuur van 232 - 237°C bezit. Dit produkt wordt door infraroodabsorptiespectrometrie en calorimetrische analyse door differentiële aftasting geanalyseerd. De resultaten zijn identiek aan de
 25 resultaten, die zijn verkregen met het produkt van voorbeeld I, dat wil zeggen dat het produkt de inclusie-verbinding van pirprofen en β -cyclodextrine is.

Voorbeeld IV

Aan een suspensie van 55 g (0,048 mol) β -cyclodextrine en 6 g
 30 (0,024 mol) pirprofen in 2 liter water wordt onder roeren druppelsgewijs een 28 gew.procents ammoniakoplossing in water toegevoegd totdat een homogene oplossing wordt verkregen, die vervolgens gedurende 1 uur wordt geroerd en langzaam geneutraliseerd met ver-
 35 dund waterstofchloride totdat de pH een waarde van 4,3 - 4,6 heeft bereikt. Het gevormde precipitaat wordt afgefiltreerd, gewassen met een kleine hoeveelheid van een 1:1-mengsel van water en ethanol en vervolgens onder verminderde druk bij kamertemperatuur gedroogd, wat 22,2 g van een produkt met een ontledingstemperatuur van 237 -
 40 239°C oplevert. Het infraroodabsorptiespectrum en de calorimetrische

8302569

analyse door differentiële aftasting van het produkt zijn identiek aan die van het produkt van voorbeeld I; het produkt wordt geïdentificeerd als de inclusie-verbinding van pirprofen en β -cyclodextrine.

5 Voorbeeld V

Een oplossing van 2,25 g (0,027 mol) natriumwaterstofcarbonaat en 18 - 30 ml water wordt gemengd met 41 g (0,036 mol) β -cyclodextrine en in een mortier gedurende 5 - 30 minuten geroerd. Vervolgens worden 5 g (0,020 mol) pirprofenpoeder toegevoegd en wordt het mengsel gedurende 1 - 3 uren geroerd. De gevormde pasta wordt gedurende 4 - 8 uren onder verminderde druk bij 40°C geroerd en de verkregen massa wordt verpoederd, wat 48,5 g van een witgekleurd poeder oplevert, dat een mengsel van pirprofen, β -cyclodextrine en natriumwaterstofcarbonaat omvat.

15 Voorbeeld VI

Een oplossing van 4,5 g (0,032 mol) natriumwaterstoffosfaat in 25 - 30 ml water wordt gemengd met 39 g (0,034 mol) β -cyclodextrine en gedurende 5 - 30 minuten in een mortier geroerd, waarna 5 g (0,020 mol) pirprofenpoeder wordt toegevoegd. Het roeren wordt gedurende 1 - 3 uren voortgezet. De gevormde pasta wordt gedurende 4 - 8 uren onder verminderde druk bij 40°C gedroogd en vervolgens verpoederd, wat 47 g van een poedervormig materiaal oplevert, dat een mengsel van pirprofen, β -cyclodextrine en natriumwaterstoffosfaat omvat.

25 Voorbeeld VII

Er wordt een mengsel bereid door toevoegen van 80 mg piperazinehexahydraat aan 100 mg pirprofen en 820 mg β -cyclodextrine, dat grondig wordt gehomogeniseerd. Er wordt een suspensie van het mengsel verkregen door toevoegen van 10 ml water aan het poeder, dat bestaat uit pirprofen, β -cyclodextrine en piperazine.

Voorbeeld VIII

Een korrelvormig poeder, dat 6,66 gew.% pirprofen bevat, kan als volgt worden bereid:

Bestanddelen (voor 1.500 g)

35 Pirprofen	100 g
β -cyclodextrine	775 g
natriumwaterstofcarbonaat	40 g
lactose	585 g

De bovengenoemde componenten worden grondig gemengd, wat een homogeen mengsel oplevert en dit mengsel wordt onder toepassing

8302569

van een droge-korrelmethode verwerkt, wat het afgeleide korrelvormige poeder oplevert, dat 100 g pirprofen per 1500 g granulaat bevat.

Voorbeeld IX

- 5 Capsules, die 411 mg van de inclusie-verbinding van pirprofen en β -cyclodextrine, zoals beschreven in voorbeeld I, bevatten, worden als volgt bereid:

Bestanddelen (voor 5000 capsules)

inclusie-verbinding van pirprofen en

10	β -cyclodextrine (voorbeeld I)	2055 g
	kristallijne cellulose	285 g
	geharde katoenzaadolie	15 g

- De bovengenoemde componenten worden tot een homogeen mengsel gemengd en 471 mg van het mengsel worden afgevuld in capsules, die 15 elk een equivalente hoeveelheid van 52 mg pirprofen bevatten.

Voorbeeld X

Tabletten, die 205 mg van de inclusie-verbinding van pirprofen en β -cyclodextrine, zoals beschreven in voorbeeld I, bevatten, worden als volgt bereid:

- 20 Bestanddelen (voor 4000 tabletten)

Inclusie-verbinding van pirprofen en

	β -cyclodextrine (voorbeeld I)	820 g
	lactose	1108 g
	calciumzout van carboxymethylcellulose	260 g
25	geharde katoenzaadolie	12 g

De tabletten, die elk 550 mg wegen, worden volgens gebruikelijke methoden bereid en bevatten een equivalente hoeveelheid van 24,9 mg pirprofen.

Voorbeeld XI

- 30 Een droge siroop, die 102 mg pirprofen per g bevat, kan als volgt worden bereid:

Bestanddelen

	Pirprofen	15,00 g
	β -cyclodextrine	116,25 g
35	natriumwaterstofcarbonaat	6,00 g
	natriumzout van carboxymethylcellulose	1,80 g
	kristallijne cellulose	7,95 g

- Aan het β -cyclodextrine worden het natriumwaterstofcarbonaat en een voldoende hoeveelheid water en vervolgens pirprofen toegevoegd. Het mengsel wordt gedurende verscheidene uren bij kamer-
- 40

8302569

temperatuur geroerd en er worden een goedgekeurd pigment, een geschikte hoeveelheid van een bindmiddel en het natriumcarboxymethylcellulose aan het mengsel toegevoegd. De droge siroop wordt bereid volgens een natte-granuleerwerkwijze; de siroop bevat

5 102 mg pirprofen in 1 g van het droge siroopmengsel.

Voorbeeld XII

De inclusie-verhouding van pirprofen tot β -cyclodextrine in de inclusie-verbindingen van voorbeelden I - IV wordt gemeten volgens de continue veranderingsmethode, welke is gebaseerd op het

10 verschil in absorptie in het ultraviolette gebied tussen de oplossing van de inclusie-verbinding en een oplossing van pirprofen als zodanig. Terwijl de hoeveelheden van pirprofen en β -cyclodextrine continu worden veranderd onder toepassing van een 0,1 molair fosfaatbufferoplossing (pH 7,0, 19°C), wordt het verschil in

15 absorptie in het ultraviolette gebied gemeten bij een golflengte van $\lambda = 253$ nm. De verkregen resultaten worden weergegeven in figuur 1. Deze resultaten suggereren, dat een mengsel van pirprofen en β -cyclodextrine met een molverhouding van 1 : 1 de grootste verandering van de UV-absorptie vertonen. (Zie figuur 1, waarin

20 het verschil in absorptie in het ultraviolette gebied als een functie van de verhouding in de samenstelling tussen β -cyclodextrine en pirprofen wordt aangegeven).

Voorbeeld XIII

Stabiliteitsproeven

25 XIII.1 Ongeveer 3 g pirprofenpoeder, ongeveer 3 g van de inclusie-verbinding, zoals wordt beschreven in voorbeeld I, en ongeveer 3 g van de inclusie-verbinding, zoals wordt beschreven in voorbeeld II, worden in afzonderlijke schaaltes met een diameter van 4 cm gebracht en gedurende één week in een

30 exsiccator met een gecontroleerde temperatuur en een gecontroleerde vochtigheid van 75 % bewaard, waarna de toestand van de ontkleuring van de monsters visueel werd beoordeeld.

XIII.2 2 g pirprofenpoeder, 2 g van de inclusie-verbinding, zoals wordt beschreven in voorbeeld I, en 2 g van de inclusie-verbinding, zoals wordt beschreven in voorbeeld II, worden in afzonderlijke zakjes van polyvinylchloridehars gebracht, die worden afgesloten, en gedurende 24 uren met een xenon-

35 lamp bestraald, waarna de toestand van de ontkleuring van de monsters visueel werd beoordeeld.

40

8302569

De resultaten van de proeven worden samengevat in tabel A.

Tabel A

Monster	Omstandigheden	Na bewaren gedurende een week bij 60°C bij een vochtigheid van 75 %	Na bestralen gedurende 24 uren met een xenon-lamp
Pirprofenpoeder		lichtbruin	bruin
inclusieverbinding van voorbeeld I		wit	wit
inclusieverbinding van voorbeeld II		wit	wit

5 XIII.3 Stabiliteitsproeven worden uitgevoerd door herhalen van de voorschriften van de proeven volgens voorbeelden XIII.1 en XIII.2, waarbij het in voorbeeld V beschreven poeder als proefmonster wordt gebruikt. De resultaten worden weergegeven in tabel B.

Tabel B

Monster	Omstandigheden	Na bewaren gedurende een week bij 60°C bij een vochtigheid van 75 %	Na bestralen gedurende 24 uren met een xenonlamp
Pirprofenpoeder		bruin	geel
poeder van voorbeeld V		lichtgeelachtig-wit	zeer lichtgeel

Voorbeeld XIV

Aanvaardbaarheidsproef

10 XIV.1 Er worden twee monsters bereid, een door suspenderen van ongeveer 1 g van de inclusie-verbinding, zoals beschreven in voorbeeld III (die ongeveer 100 mg pirprofen bevat) in 10 ml water, en de andere door suspenderen van een mengsel, bestaande uit 100 mg pirprofen en 30 mg carboxymethylcellulose (als suspensie-stabiliseermiddel) in 10 ml

15 water. Er wordt een aanvaardbaarheidsproef betreffende bitterheid en irritatie uitgevoerd door 2 tot 3 ml van elk monster te geven aan zeven gezonde mannelijke personen. De resultaten worden samengevat in tabel C. De resultaten van de waardering worden uitgedrukt door middel van getallen

20 van 0 tot 10, waarbij 0 een irritatie aangeeft, die de aanvaardbaarheid van het monster uitsluit, en waarbij toenemende waarden een overeenkomstige afnemende irritatie aangeven, en 10 in het geheel geen irritatie aangeeft.

8302569

Tabel C

Monster	Waardering	Aantal personen dat de waardering gaf										
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
water bevattende suspensie van pirprofen	7											
inclusieverbinding van voorbeeld III							4	2	1			

- 5 XIV.2 Ongeveer 1 g van het in voorbeeld V beschreven poeder wordt gesuspenseerd in 10 ml water; 1 g van het poeder bevat ongeveer 100 mg pirprofen. Een aanvaardbaarheidsproef wat betreft bitterheid en irritatie wordt uitgevoerd door 2 tot 3 ml van de suspensie te geven aan zeven gezonde mannelijke personen. De resultaten worden samengevat in tabel D. Op dezelfde wijze als in voorbeeld XIV.1 worden de resultaten van de waardering uitgedrukt door getallen van 0 tot 10.

Tabel D

Waardering	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
poeder van voorbeeld V (personen)									1	5	1

- 10 XIV.3 Een aanvaardbaarheidsproef met zowel het poeder als de suspensie, zoals beschreven in voorbeeld VII, werd uitgevoerd volgens de onder XIV.1 en XIV.2 beschreven methode, waarbij zeven gezonde mannelijke vrijwilligers worden gebruikt. Zowel het poeder als de suspensie geven bij alle
15 zeven personen een gemiddelde waardering van 8 tot 9, hetgeen aantoont dat de irritatie in grote mate teniet is gedaan.
- XIV.4 Er worden monsters bereid met de verhoudingen van de bestanddelen, die worden weergegeven in tabel E, en elk monster wordt gedurende 3 minuten in een mortier gehomogeniseerd en vervolgens onderworpen aan de aanvaardbaarheidsproef, waarbij zeven gezonde mannelijke vrijwilligers worden gebruikt. De resultaten van de waardering worden uitgedrukt door de gemiddelde waarde van de zeven vrijwilligers, waarbij de getallen 0 tot 10 op dezelfde wijze als
20
25 bij XIV.1 worden gebruikt.

8302569

Tabel E

Monster nr.	1	2 (controle)	3*	4	5	6 (controle)
Bestand- delen (mg)						
Pirprofen	100	100	100	100	100	100
dinatriumwater- stoffosfaat				90	45	90
natriumwater- stofcarbonaat					45	
β -cyclodextrine	815		815	775	775	
lactose		815				775
=====						
waardering van de aanvaardbaarheids- proef	6-7	0-1	7-8	8-9	9-10	1-2

(*: Monster nr. 3 wordt bereid door de bestanddelen met water te kneden en het geknede mengsel te drogen).

5 Uit de bovenstaande resultaten blijkt dat het volgens de onderhavige uitvinding gebruikte β -cyclodextrine de irritatie veroorzakende werkingen van pirprofen op een geheel andere wijze dan gebruikelijke verdunningsmiddelen vermindert.

Voorbeeld XV

Stabiliteitsconstante (Kc)

10 Het pH profiel van de stabiliteitsconstante (Kc) van het pirprofen- β -cyclodextrine-inclusiecomplex is als volgt bepaald:

15 Bij het pirprofen- β -cyclodextrine-inclusiecomplex kan de stabiliteitsconstante (Kc) worden verkregen uit de Scott's vergelijking¹⁾ aan de hand van het verschil van de ultraviolet-absorptie van pirprofen bij afwezigheid en aanwezigheid van verschillende hoeveelheden β -cyclodextrine²⁾.

Het pH profiel van de stabiliteitsconstante (Kc) kan worden verkregen door uitzetten van de log Kc tegen pH-waarden (zie fig.2). Dit pH-profiel geeft aan dat het inclusie-complex het meest stabiel is bij een pH van 7,5.

20 Deze feiten ondersteunen de vernieuwende karakteristieke eigenschappen volgens de uitvinding, waarbij β -cyclodextrine op effectieve wijze de irriterende bitterheid van pirprofen bij aanwezigheid van zwakke basische stoffen (bijvoorbeeld NaHCO_3 , Na_2HPO_4) kunnen verbeteren en dat de irriterende bitterheid van
25 pirprofen op effectieve wijze wordt verminderd door sterke inclu-

8302569

sie-complexvorming met β -cyclodextrine bij pH 7,5.

1) Scott's vergelijking

$$a \cdot b/d = 1/Kc \cdot \epsilon c + b/\epsilon c$$

- a: concentratie van pirprofen
- 5 b: concentratie van β -cyclodextrine
- c: verschil van UV-absorptie tussen het vrije en gecomplexeerde pirprofen
- ϵc : het verschil van de molaire absorptie-coëfficiënt tussen vrij en gecomplexiseerd pirprofen
- 10 Kc: stabiliteitsconstante van pirprofen- β -cyclodextrine-inclusiecomplex

2) Experimentele omstandigheden

Het verschil van de UV-absorptie bij afwezigheid en aanwezigheid van β -cyclodextrine werd gemeten bij 253 nm (pH 5-12) en

- 15 260 nm (pH 1,6-4,5).

8302569

C O N C L U S I E S

1. Geneeskundig preparaat, met het kenmerk, dat dit een mengsel van α -[3-chloor-4-(3-pyrroline-1-yl)-fenyl]-propionzuur en een cyclodextrine en/of een inclusie-verbinding, 5 bestaande uit α -[3-chloor-4-(3-pyrroline-1-yl)-fenyl]-propionzuur en een cyclodextrine omvat.

2. Geneeskundig preparaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat dit de in hoofdzaak uit α -[3-chloor-4-(3-pyrroline-1-yl)-fenyl]-propionzuur en een cyclodextrine bestaande 10 inclusie-verbinding omvat.

3. Geneeskundig preparaat volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat dit bovendien een effectieve hoeveelheid van ten minste één farmaceutisch aanvaardbare, anorganische of organische basische stof bevat.

4. Geneeskundig preparaat volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat de farmaceutisch aanvaardbare anorganische basische stof een alkalimetaalhydroxide, -fosfaat, -fosfiet, 15 -carbonaat, -waterstofcarbonaat, -boraat en/of -acetaat is.

5. Geneeskundig preparaat volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat de farmaceutisch aanvaardbare organische stof 20 een basisch aminozuur en/of piperazine is.

6. Werkwijze voor de behandeling van pijn reumatische aandoeningen en koorts, met het kenmerk, dat men hiervoor een preparaat volgens conclusies 1-5 gebruikt.

+++++

