



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

645 542

⑯ Gesuchsnummer: 6016/78

⑬ Inhaber:
The Procter & Gamble Company, Cincinnati/OH
(US)

⑭ Anmeldungsdatum: 01.06.1978

⑯ Erfinder:
Flora, Lawrence, Hamilton/OH (US)
Francis, Marion David, Cincinnati/OH (US)

⑮ Patent erteilt: 15.10.1984

⑯ Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

④ Entzündungshemmende Arzneimittelpräparate.

- ⑦ Die entzündungshemmenden Arzneimittelpräparate enthalten
- eine Organophosphonsäure oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder einen pharmazeutisch unbedenklichen Ester davon sowie
 - als entzündungshemmende Verbindung Salicylsäure, Acetylsalicylsäure, Aloxiprin, Calciumcarbaspirin, Salicylsäurecholinester, Salicylsäuremethylester, Salicosid, Salicylamid, Acetylsalicylsalicylsäure, Salicylsäureschwefelsäureester, Indomethacin, Indoxol, Fenoprofen, Ketoprofen, das (S)-(+)-Isomere der α -(3-Chlor-4-cyclohexyl)-phenylessigsäure, Mefenaminsäure, Flufenaminsäure, Meclofenaminsäure, Phenylbutazon, Oxyphenbutazon, Ibufenac, Ibuprofen oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder einen pharmazeutisch unbedenklichen Ester davon oder Propoxyphenhydrochlorid oder Propoxyphennapsylat.

Als Phosphonsäuren kommen z.B. EHDP, d.h. Äthan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure, oder Cl_2MDP , d.h. Dichlormethandiphosphonsäure, in Frage.

Die genannten Arzneimittelpräparate eignen sich insbesondere zur Behandlung von Arthritis.

PATENTANSPRÜCHE

1. Eine Organophosphonsäure oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder einen pharmazeutisch unbedenklichen Ester davon sowie als entzündungshemmende Verbindung Salicylsäure, Acetylsalicylsäure, Aloxiprin, Calciumcarbaspirin, Salicylsäurecholinester, Salicylsäuremethylester, Salicosid, Salicylamid, Acetylsalicylsalicylsäure, Salicylsäureschwefelsäureester, Indomethacin, Indoxol, Fenoprofen, Ketoprofen, das (S)-(+)-Isomere der α -(3-Chlor-4-cyclohexyl)-phenyl-essigsäure (MK-380), Mefenaminsäure, Flufenaminsäure, Meclofenaminsäure, Phenylbutazon, Oxyphenbutazon, Ibufenac, Ibuprofen oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder einen pharmazeutisch unbedenklichen Ester davon oder Propoxyphenhydrochlorid oder Propoxyphennapsylat enthaltendes Arzneimittelpräparat.

2. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Organophosphonsäure oder ihr Salz oder Ester mehr als eine Phosphonsäuregruppe oder ein Salz oder einen Ester davon enthält.

3. Präparat nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Organophosphonsäure oder ihr Salz oder Ester eine geminale Diphosphonsäure oder ihr pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder pharmazeutisch unbedenklicher Ester ist.

4. Präparat nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Organophosphonsäure oder ihr Salz oder Ester Äthan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure, Dichlormethandiphosphonsäure, Methandiphosphonsäure oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder ein pharmazeutisch unbedenklicher Ester davon ist.

5. Präparat nach Anspruch 4 in Einheitsdosierungsform, dadurch gekennzeichnet, dass es 100 bis 500 mg, vorzugsweise 50 bis 250 mg, der Organophosphonsäure oder ihres Salzes oder Esters enthält.

6. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die entzündungshemmende Verbindung Acetylsalicylsäure, Indomethacin, Fenopren, Mefenaminsäure, Phenylbutazon, Ibufenac oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder ein pharmazeutisch unbedenklicher Ester davon oder Propoxyphenhydrochlorid oder Propoxyphennapsylat ist.

7. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die entzündungshemmende Verbindung Propoxyphenhydrochlorid oder Propoxyphennapsylat ist und die genannte entzündungshemmende Verbindung in einer Menge von 30 bis 100 mg vorhanden ist.

8. Präparat nach Anspruch 1, welches sich insbesondere für die topische Anwendung auf eine erkrankte Stelle eignet, dadurch gekennzeichnet, dass es einen verträglichen Träger enthält.

9. Präparat nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der verträgliche Träger eine organische Sulfoxydverbindung mit mindestens 10 Kohlenstoffatomen enthält.

(S)-(+)-Isomere der α -(3-Chlor-4-cyclohexyl)-phenyl-essigsäure (MK-380), Mefenaminsäure, Flufenaminsäure, Meclofenaminsäure, Phenylbutazon, Oxyphenbutazon, Ibufenac, Ibuprofen oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder einen pharmazeutisch unbedenklichen Ester davon oder Propoxyphenhydrochlorid oder Propoxyphennapsylat enthalten.

Entzündungen bzw. «entzündliche Reaktionen» sind das Resultat von komplizierten miteinander verbundenen physiologischen Ereignissen, wie erhöhter Gefäßpermeabilität, Flüssigkeitsansammlungen und Migration einer veränderten Population entzündend wirkender Zellen in den entzündeten Bereich. Klinisch äußern sich Entzündungen durch Anschwellungen (Oedeme), erhöhte lokale Körper-

temperaturen, Erytheme, d. h. Rötungen, und Schmerzen. Die entzündliche Reaktion kann durch beliebige kausale Faktoren, wie durch gewisse Bakterien, Strahlung, Überempfindlichkeit in bezug auf chemische Mittel, arthritähnliche Zustände usw. ausgelöst werden. Die entzündliche Reaktion kann primär als Defensivmechanismus im Körper angesehen werden, kann aber, wenn sie unbeachtet bleibt, exzessiv auftreten und funktionelle Schädigungen hervorrufen.

Die Verwendung der genannten entzündungshemmenden Verbindungen zur Bekämpfung von Entzündungen und zur Linderung von Schmerzen ist in der Medizin geläufig. Solche Verbindungen werden üblicherweise zur Schmerzlinderung und zur Entzündungshemmung in Fällen von beispielsweise Bursitis, Arthritis usw. verwendet.

Die Verwendung von pharmakologisch wirksamen Phosphonsäuren und deren Derivaten zum Hemmen einer abnormalen Mobilisierung bei Ablagerung von Calciumphosphatsalzen im Körper, beispielsweise bei der Behandlung von Arthritis, ist bekannt.

In den erfundengemäßen Arzneimitteln werden Organophosphonsäuren oder deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze oder Ester in Verbindung mit einer der oben definierten entzündungshemmenden Verbindungen verwendet, um eine verbesserte Therapie bei Schmerzen und Entzündungen, insbesondere bei der Behandlung von Arthritis und ähnlichen Erkrankungen, zu ermöglichen.

Die Verwendung von Aspirin zusammen mit anderen bekannten, entzündungshemmenden Verbindungen zur Erzielung einer verstärkten entzündungshemmenden Wirkung wurde verschiedentlich untersucht, wobei man aber im allgemeinen zu unbefriedigenden Resultaten gelangte.

Aus der Literatur ist bekannt, dass Organophosphonsäuren und deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze und Ester für die Behandlung einer abnormalen Mobilisierung und Ablagerung von Calciumphosphatsalzen (Knochenmineralien) bei Mensch und Tieren brauchbar sind. Diesbezüglich sei insbesondere auf die US-PS Nr. 3 683 080, 3 678 164, 3 662 066, 3 553 314, 3 553 315, 3 584 124, 3 584 125 und 3 641 246 von M.D. Francis verwiesen.

Der Artikel von Francis, Flora und King, betitelt «The Effects of Disodium Ethane-1-Hydroxy-1,1-Diphosphonate on Adjuvant Induced Arthritis in Rats», veröffentlicht in Calc. Tiss. Res. 9, 109–121 (1972) erwähnt die Verwendung von Phosphonaten zur Verhinderung von entzündlichen Erosionen von Knorpel bei Ratten.

Die GB-PS Nr. 1 582 694 beschreibt die topische Verarbeitung von Organophosphonsäuren und deren pharmazeutisch unbedenklichen Salzen und Estern an Menschen zur Linderung der pathologischen Verkalkung.

Bei den erfundengemäßen Arzneimitteln wird die entzündungshemmende Wirkung der entzündungshemmenden Verbindungen der oben definierten Art durch Organophosphonsäuren und deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze und Ester gesteigert. Daraus ergibt sich, dass dank der vor-

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf entzündungshemmende Arzneimittelpräparate, die eine Organophosphonsäure oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder einen pharmazeutisch unbedenklichen Ester davon sowie als entzündungshemmende Verbindung Salicylsäure, Acetylsalicylsäure, Aloxiprin, Calciumcarbaspirin, Salicylsäurecholinester, Salicylsäuremethylester, Salicosid, Salicylamid, Acetylsalicylsalicylsäure, Salicylsäureschwefelsäureester, Indomethacin, Indoxol, Fenoprofen, Ketoprofen, das

liegenden Erfindung ein an Gewebeentzündung erkrankter Patient ohne das Risiko eines analgetischen Missbrauchs durch Verwendung allzu grosser Mengen an entzündungshemmenden Verbindungen geheilt werden kann.

Die erfundungsgemässen Präparate enthalten eine der oben genannten entzündungshemmenden Verbindungen in Kombination mit einer Organophosphonsäure oder einem pharmazeutisch unbedenklichen Salz oder einem pharmazeutisch unbedenklichen Ester davon. Diese Verbindungen wirken zusammen unter Erzielung verbesserter entzündungshemmender Resultate.

Bevorzugte entzündungshemmende Verbindungen sind Acetylsalicylsäure, d. h. Aspirin, und pharmazeutisch unbedenkliche Salze und Ester davon.

Bevorzugte Organophosphonsäuren und pharmazeutisch unbedenkliche Salze bzw. Ester davon sind Äthan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder ein pharmazeutisch unbedenklicher Ester davon oder Dichlormethandiphosphonsäure oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder ein pharmazeutisch unbedenklicher Ester davon. Die Dichlormethandiphosphonate sind bei niedrigen Mengen überraschenderweise wirksam und werden daher besonders bevorzugt.

Als eine unbedenklich anwendbare und wirksame Menge einer bestimmten entzündungshemmenden Verbindung wird in dieser Beschreibung eine solche Menge einer bestimmten entzündungshemmenden Verbindung bezeichnet, die genügt, um eine Gewebeentzündung bei einem vernünftigen Nutzen/Risiko-Verhältnis der medizinischen Behandlung zu lindern. Die Dosierung der besagten entzündungshemmenden Verbindung wird innerhalb einer vernünftigen medizinische Beurteilung je nach dem zu behandelnden Zustand, der Schwere der Krankheit, der Dauer der Behandlung und der verwendeten entzündungshemmenden Verbindung sowie der verwendeten Phosphonsäureverbindung schwanken.

Unter «unbedenklich anwendbare und wirksame Menge einer Phosphonsäureverbindung» ist eine Menge an Phosphonsäureverbindung zu verstehen, die genügt, um die entzündungshemmende Wirkung gegenüber denjenigen der entzündungshemmenden Verbindung allein bei einem vernünftigen Verhältnis von Nutzen zu Risiko bei der medizinischen Behandlung zu erzielen. Die Dosierung der Phosphonsäureverbindung wird je nach dem besonderen, zu behandelnden Zustand, der Schwere der Krankheit, der Dauer der Behandlung und der zu verwendenden Phosphonsäureverbindung sowie der zu verwendenden entzündungshemmenden Verbindung schwanken.

Unter der Bezeichnung «pharmazeutisch unbedenklich» ist zu verstehen, dass die Wirkstoffe und die anderen in den vorliegenden Präparaten verwendeten Bestandteile sich für die Anwendung in Kontakt mit menschlichen und tierischen Geweben eignen müssen, ohne eine unerwünschte Toxizität, Reizung, allergische Reaktionen usw. zu verursachen. Dabei ist das Verhältnis von Nutzen zu Risiko in vernünftigen Grenzen zu halten.

Die Bezeichnung «Verabreichung» der hier beschriebenen Verbindungen und Präparate umfasst die systemische Anwendung, beispielsweise durch Injektion, insbesondere parenteral, durch intravenöse Infusion, die Verabreichung mit Hilfe von Suppositorien oder die orale Verabreichung, sowie die topische Applikation der besagten Verbindungen und Präparate auf den erkrankten Stellen.

Durch «topische Applikation» ist das direkte Aufbringen oder Aufsprühen der Verbindungen und Präparate auf die Epidermis (einschliesslich der Haut, der Mundschleimhaut, des Zahnfleisches, der Nasenschleimhaut usw. sowie anderer Gewebe) zu verstehen.

Unter der Bezeichnung «erkrankte oder betroffene Stelle» ist eine lokalisierte entzündete Stelle und die unmittelbar daneben liegenden Stellen zu verstehen.

Die erfundungsgemässen Präparate enthalten gegebenenfalls verträgliche Träger.

Die Bezeichnung «enthalten» bedeutet, dass verschiedene andere, verträgliche Arzneimittel und Medikamente sowie inerte Bestandteile gleichzeitig in den erfundungsgemässen Präparaten enthalten sein können.

Unter der Bezeichnung «verträglich» ist zu verstehen, dass die Komponenten der erfundungsgemässen Präparate in der Weise miteinander vereinigt werden können, dass keine wesentliche Abnahme der Wirksamkeit der Gesamtpräparate bei gewöhnlicher Anwendungsmethode erreicht wird.

Als «Träger» kommen flüssige, dickflüssige oder feste Materialien in Betracht, die man gegebenenfalls verwenden kann, um Endpräparate für eine systemische oder topische Verabreichung der entzündungshemmenden Verbindungen zu gewährleisten.

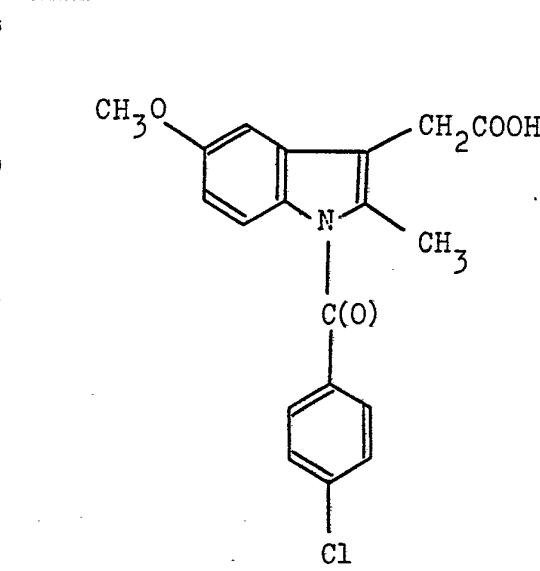
Sämtliche Prozentsätze sind Gewichtsprozente, sofern nicht anderes ausgesagt wird.

Die für die Durchführung der vorliegenden Erfindung in Frage kommenden Phosphonsäureverbindungen und entzündungshemmenden Verbindungen werden nachstehend ausführlicher beschrieben. In die Präparate lassen sich gegebenenfalls geeignete Zusatzstoffe für ästhetische, kosmetische und andere Zwecke zusetzen, sofern diese Zusatzstoffe sich nicht nachteilig auswirken.

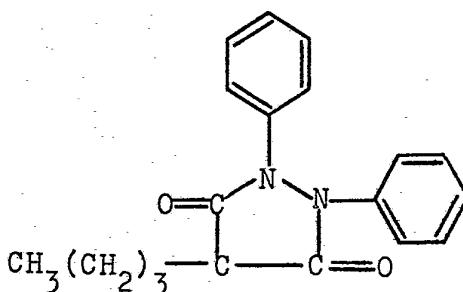
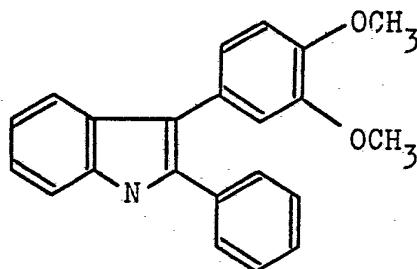
Erfundungsgemäss verwendet man u. a. Salicylsäure, Acetylsalicylsäure, pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon und pharmazeutisch unbedenkliche Ester davon. Solche Materialien sind beispielsweise Natriumsalicylat, Acetylsalicylsäure (wobei Aspirin bevorzugt wird), Aloxiprin (ein polymeres Kondensationsprodukt von Aluminiumoxyd und Aspirin), Calciumcarbaspirin (Calciumacetylsalicylat-Harnstoff-Komplex), Cholinsalicylat ([2-Hydroxyäthyl]trimethylammoniumsalicylat), Methylsalicylat, Butyl-2-acetoxybenzoat, Hexyl-2-acetoxybenzoat, 2'-Äthylhexyl-2-acetoxybenzoat, Octyl-2-acetoxybenzoat und p-Acetamido-

phenyl-2-acetoxybenzoat. Alle vorgenannten Materialien sind handelsübliche Produkte und als entzündungshemmende Verbindungen bestens bekannt.

Erfundungsgemäss verwendet man u. a. Indomethacin der Formel:

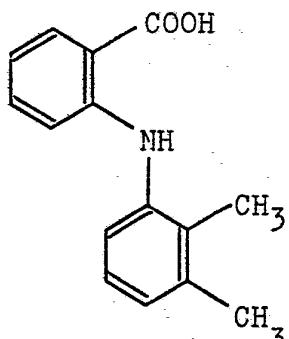


und Indoxol der Formel:

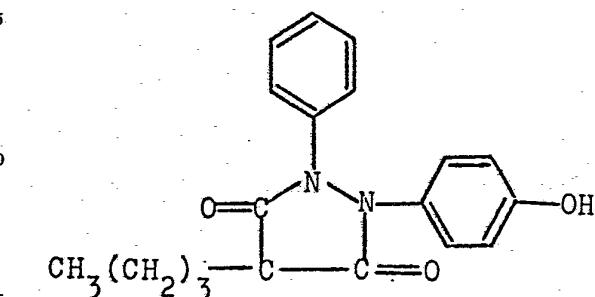


sowie deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze und Ester.

Erfindungsgemäß verwendet man u.a. Mefenaminsäure der Formel:

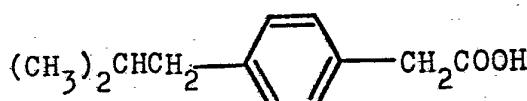


und Oxyphenbutazon der Formel:

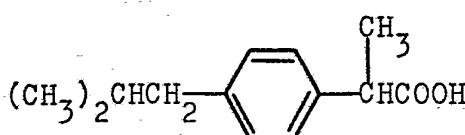


sowie deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze und Ester.

Erfindungsgemäß verwendet man u.a. Ibufenac der Formel:

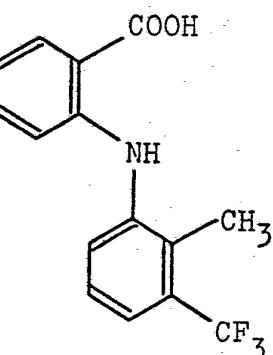


und Ibuprofen [α -Methyl-p-(isobutylphenyl)-essigsäure oder (\pm)-2-(p-Isobutylphenyl)-propionsäure] der Formel:

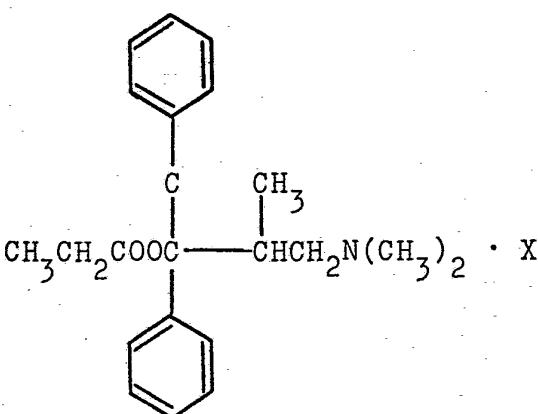
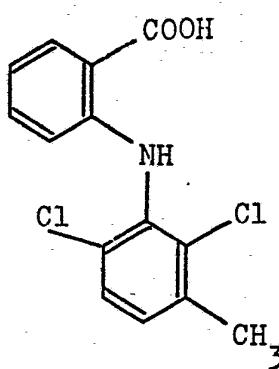


sowie deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze und Ester.

Erfindungsgemäß verwendet man u.a. Propoxyphen (auch als «Dextropropoxyphen» bezeichnet; die aktiven α -d- und α -d1-Diastereomere werden hier benutzt) der Formel:



und Meclofenaminsäure der Formel:

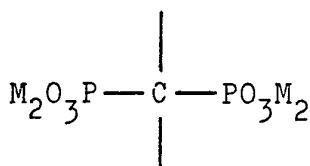


sowie deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze und Ester.

Erfindungsgemäß verwendet man u.a. Phenylbutazon der Formel:

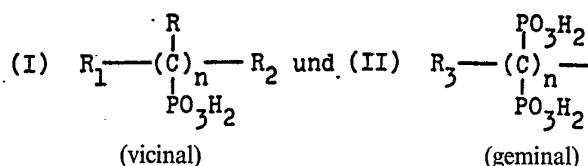
worin X einen pharmazeutisch unbedenklichen Säurerest, insbesondere HCl, d.h. (Propoxyphen-hydrochlorid) oder Naphthalin-2-sulfonat (Dextropropoxyphennapsylat) bedeutet.

Die für die vorliegende Erfindung verwendbaren Organophosphonsäuren bzw. deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze und Ester enthalten eine Gruppe der Formel $-PO_3M_2$, worin M Wasserstoff oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Kation oder eine pharmazeutisch unbedenkliche Estergruppe bedeutet, wobei diese Gruppe mittels einer Kohlenstoff-Phosphor-Bindung (C-P-Bindung) an ein Kohlenstoffatom gebunden ist. Das Kohlenstoffatom seinerseits kann an andere Kohlenwasserstoffgruppen, z. B. bei Alkylphosphonaten, oder an Wasserstoffatome, z. B. bei Methanphosphonaten, Halogenatome, z. B. bei Dichlormethandiphosphonaten, oder an Gemische von Kohlenwasserstoffgruppen, Wasserstoffatomen oder anderen Substituenten, z. B. bei Halogenalkylphosphonaten, haften. Die Kohlenwasserstoffgruppen können substituierte oder nicht substituierte Alkylreste, z. B. Cycloalkylreste, Arylreste, einschließlich Heteroarylreste, und dergleichen sein. Substituentengruppen am Alkyl- oder Arylkohlenwasserstoffrest können beispielsweise zusätzliche Phosphonatgruppen, Halogene, wie Chlor, Carboxyl, verestertes Carboxyl, Hydroxyl, Amino, Amido und dergleichen sein. Bevorzugt für die erfindungsgemäßen Zwecke sind Organophosphonate mit mehr als einer $-PO_3M_2$ -Gruppe, wie Diphosphonate und insbesondere geminale Diphosphonate mit der folgenden Gruppierung:



sein.

Wertvolle, typische Phosphonsäureverbindungen sind solche der Formeln:



worin n eine ganze Zahl von 1 bis 10 und R , R_1 , R_2 , R_3 und R_4 jeweils Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Alkenyl und dergleichen sind. Beispiele von Verbindungen der Formel I sind solche, worin R , R_1 und R_2 jeweils Wasserstoff, Alkyl oder $-CH_2OH$ bedeuten oder die gleichen Bedeutungen wie die Symbole R_3 und R_4 haben. Beispiele von Verbindungen der Formel II sind solche, worin R_3 Wasserstoff, 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthaltende Alkylreste, 2 bis 20 Kohlenstoffatome aufweisende Alkenylreste, Arylrest, z. B. Phenyl- und Naphthylreste, Phenyläthenylreste, Benzylreste, Halogenatome, z. B. Chlor, Brom oder Fluor, Aminogruppen, substituierte Aminogruppen, z. B. Dimethylamino, Diäthylamino, N-Hydroxy-N-äthylamino oder Acetyl-amino, $-CH_2COOH$, $-CH_2PO_3H_2$, $-CH(PO_3H_2)(OH)$ oder $-CH_2CH(PO_3H_2)_2$ und R_4 Wasserstoff, Niederalkyl (z. B. Methyl, Äthyl, Propyl und Butyl), Amino, Benzyl, Halogen (z. B. Chlor, Brom und Fluor), Hydroxyl, $-CH_2COOH$, $-CH_2PO_3H_2$ oder $-CH_2CH_2PO_3H_2$ bedeuten, oder pharmazeutisch unbedenkliche Salze solcher Verbindungen, wie z. B. Alkalimetallsalze, z. B. Natrium- und Kaliumsalze, Erdalkalimetallsalze, z. B. Calcium- und Magnesiumsalze, nicht toxische Schwermetallsalze, z. B. Stanno- und Indiumsalze, und Ammoniumsalze oder niedermolekulare, substituierte Ammoniumsalze, z. B. Mono-, Di- und Triäthanol-

ammoniumsalze. Die Symbole R, R₁ und R₂ und die Symbole R₃ und R₄ können selbstverständlich auch Cycloalkylreste oder heterocyclische Reste sein. Sie können auch zu Ringstrukturen vereinigt sein. Solche Ringe können carbocyclische oder heterocyclische Ringe sein.

Die oben erwähnten Organophosphonsäuren und deren pharmazeutisch unbedenkliche Salze und Ester werden im folgenden als «Phosphonate», «Diphosphonate» oder «Polyphosphonate» bezeichnet.

- 10 Beispiele von Phosphonaten der obigen Formel I sind
Propan-1,2,3-triphosphonsäure, Butan-1,2,3,4-tetraphospho-
phonsäure, Hexan-1,2,3,4,5,6-hexaphosphonsäure, Hexan-
1-hydroxy-2,3,4,5,6-pentaphosphonsäure, Hexan-1,6-dihy-
droxy-2,3,4,5-tetraphosphonsäure, Pentan-1,2,3,4,5-penta-
15 phosphonsäure, Heptan-1,2,3,4,5,6,7-heptaphosphonsäure,
Octan-1,2,3,4,5,6,7,8-octaphosphonsäure, Nonan-1,2,3,4,5,
6,7,8,9-nonaphosphonsäure, Decan-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-
decaphosphonsäure, sowie die pharmazeutisch unbedenkli-
chen Salze dieser Säuren, z. B. die Salze des Natriums, Ka-
20 liums, Calciums, Magnesiums, Ammoniums, Triäthanol-
ammoniums, Diäthanolammoniums und Monoäthanol-
ammoniums.

Beispiele von verwendbaren Phosphonaten der obigen Formel II sind Äthan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure,

- 25 Methandiphosphonsäure, Methanhydroxydiphosphonsäure, Äthan-1,1,2-triphosphonsäure, Propan-1,1,3,3-tetraphosphonsäure, Äthan-2-phenyl-1,1-diphosphonsäure, Äthan-2-naphthyl-1,1-diphosphonsäure, Methanphenyldiphosphonsäure, Äthan-1-amino-1,1-diphosphonsäure, Dichlor-

30 methandiphosphonsäure (auch als Dichlormethylendiphosphonsäure bzw. Methandichlordiphosphonsäure bekannt), Nonan-5,5-diphosphonsäure, n-Pantan-1,1-diphosphonsäure, Methandifluordiphosphonsäure, Methandibromdiphosphonsäure, Propan-2,2-diphosphonsäure, Äthan-2-

35 carboxy-1,1-diphosphonsäure, Propan-1-hydroxy-1,1,3-triphosphonsäure, Äthan-2-hydroxy-1,1,2-triphosphonsäure, Äthan-1-hydroxy-1,1,2-triphosphonsäure, Propan-1,3-diphenyl-2,2-diphosphonsäure, Nonan-1,1-diphosphonsäure, Hexadecan-1,1-diphosphonsäure, Pent-4-en-1-hydroxy-

40 1,1-diphosphonsäure, Octadec-9-en-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure, 3-Phenyl-1,1-diphosphonoprop-2-en, Octan-1,1-diphosphonsäure, Dodecan-1,1-diphosphonsäure, Phenylaminomethandiphosphonsäure, Naphthylaminomethandiphosphonsäure, N,N-Dimethylaminomethandiphosphonsäure,

45 N-(2-Hydroxyäthyl)-aminomethandiphosphonsäure, N-Acetylaminomethandiphosphonsäure, Aminomethandiphosphonsäure und die pharmazeutisch unbedenklichen Salze dieser Säuren, z. B. die Salze des Natriums, Kaliums, Calciums, Magnesiums, Zinks, Indiums, Ammoniums, Tri-

50 äthanolammoniums, Diäthanolammoniums und Monoäthanolammoniums, zu verstehen.

Die oben erwähnten Verbindungen, welche unter die obigen Formeln I und II fallen, sind lediglich beispielsweise angegeben.

- 55 Mischungen der oben erwähnten Phosphonsäuren und/ oder Salze können ebenfalls für die vorliegende Erfindung eingesetzt werden.

Die geminalen Diphosphonate der Formel II werden als solche bevorzugt.

- 60 Die Äthan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure ist ein bevorzugtes geminales Diphosphonat für die vorliegenden Zwecke. Diese Verbindung hat die Molekularformel $\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})-(\text{PO}_3\text{H}_2)_2$ (gemäss der Nomenklatur kann diese Säure auch als 1-Hydroxyäthylidendiphosphonsäure bezeichnet werden). Das äusserst leicht kristallisierbare Salz dieser Säure wird dadurch erhalten, dass man 2 oder 3 der sauren Wasserstoffatome durch Natrium ersetzt. Bevorzugte Salze für den Zweck der vorliegenden Erfindung sind das Trinatrium-

hydrogensalz und das Dinatriumdihydrogensalz und/oder Mischungen davon.

Die Dichlormethandiphosphonsäure ist für den erfundungsgemäßen Zweck ein besonders bevorzugtes geminales Diphosphonat. Diese Verbindung entspricht der folgenden Molekularformel $\text{Cl}_2\text{C}(\text{PO}_3\text{H}_2)_2$, abgekürzt Cl_2MDP . Die Dichlormethandiphosphonate, insbesondere die Natriumsalze von Cl_2MDP , sind leicht zugänglich und stellen bevorzugte Verbindungen für die vorliegende Erfindung dar.

Die Herstellung von typischen Phosphonatverbindungen der oben erwähnten Art findet sich in der Literatur. Eine bevorzugte Herstellungsweise findet sich nachstehend.

Methanhydroxydiphosphonsäure und damit verwandte, für die vorliegende Erfindung verwendbare Verbindungen können beispielsweise durch Umsetzung von Phosgen mit einem Alkalimetallalkylphosphit erhalten werden. Eine ausführliche Beschreibung dieser Verbindungen und des Verfahrens zur Herstellung derselben findet sich im amerikanischen Patent 3 422 137 von O. T. Quimby.

Äthan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure kann nach den Angaben gemäß amerikanischem Patent 3 400 149 erhalten werden.

Methandiphosphonsäure und damit verwandte Verbindungen lassen sich nach den Angaben gemäß amerikanischem Patent 3 213 030, erteilt am 19. Oktober 1965, hergestellt werden. Eine bevorzugte Methode für die Herstellung solcher Verbindungen findet sich in der amerikanischen Patentschrift Nr. 3 251 907, erteilt am 17. Mai 1966.

Äthan-1,1,2-triphosphonsäure und damit verwandte Verbindungen, welche man erfundungsgemäß verwenden kann, sowie ein Verfahren für deren Herstellung finden sich im amerikanischen Patent 3 551 339, O. T. Quimby.

Propan-1,1,3,3-tetraphosphonsäure und damit verwandte Verbindungen, welche wertvoll sind, sowie ein Verfahren zur Herstellung derselben finden sich im amerikanischen Patent 3 400 176, O. T. Quimby.

Pantan-2,2-diphosphonsäure und damit verwandte Verbindungen können gemäß der Methode von G. M. Kosolopoff in J. Amer. Chem. Soc. 75, 1500 (1953) erhalten werden.

Propan-1,2,3-triphosphonsäure und Salze davon lassen sich nach dem Verfahren gemäß amerikanischer Patentschrift 3 743 688, D. Allan Nicholson und Darrel Campbell, herstellen.

Butan-1,2,3,4-tetraphosphonsäure und die entsprechenden Salze lassen sich nach dem Verfahren gemäß amerikanischem Patent 3 755 504, D. Allan Nicholson und Darrel Campbell, herstellen.

Die höheren aliphatischen, vicinalen Polyphosphonate und die entsprechenden Salze können nach dem Verfahren gemäß amerikanischem Patent 3 584 035, Nicholson und Campbell, hergestellt werden.

Substituierte Äthandiphosphonsäuren und Salze sowie Ester davon sind im amerikanischen Patent 3 940 436, erteilt am 24. Februar 1976, an A. F. Kerst, beschrieben. Das amerikanische Patent 3 944 599 von A. F. Kerst offenbart geminale Diphosphonatverbindungen, welche Halogen- und Hydroxylsubstituenten tragen, sowie Methoden zur Herstellung derselben.

Phosphonbutan-tri- und -tetracarbonsäureverbindungen und deren Herstellung finden sich in den amerikanischen Patenten 3 886 204 und 3 886 205, erteilt am 27. Mai 1975 an Geffers, et al.

Das deutsche Patent 2 360 798 vom 26. Juni 1975 von Henkel & Cie GmbH beschreibt pharmazeutische und kosmetische Präparate zur Beeinflussung der Ablagerung von schlecht löslichen Calciumsalzen, wobei jene Präparate Polymethylenphosphonsäureverbindungen umfassen. Diese Pa-

tentschrift beschreibt ausführlich die Herstellung der Phosphonatverbindungen.

Die Herstellung und die pharmakologischen Eigenschaften von verschiedenen Aminophosphonatverbindungen finden sich im deutschen Patent 2 343 146 vom 6. März 1975, im belgischen Patent 822 930 vom 4. Juni 1975, im belgischen Patent 822 929 vom 6. Dezember 1973, im deutschen Patent 2 360 711 vom 12. Juni 1975, im deutschen Patent 2 360 719 vom 6. Juni 1975, im belgischen Patent 819 187 vom 26. Februar 1975, im belgischen Patent 819 188 vom 26. Februar 1975 und im belgischen Patent 819 189 vom 26. Februar 1975.

Obgleich man beliebige pharmazeutisch unbedenkliche Salze der Phosphonate in der Praxis für die vorliegende Erfindung verwenden kann, werden die Natriumsalze bevorzugt. Verschiedene pharmazeutisch unbedenkliche Kationen, wie z. B. Kalium, Ammonium, Mono-, Di- und Triäthanolammonium, und Mischungen davon eignen sich ebenfalls als Gegenionen in den Salzen, vorausgesetzt dass bezüglich der Gesamtaufnahme von Kationenarten in den Salzpräparaten eine gewisse Vorsicht eingehalten wird. Solche Salze können nach einer beliebigen Methode zur Neutralisierung der Phosphonsäure hergestellt werden.

Wie aus dem Vorangehenden ersichtlich ist, kann man die Herstellung der in der vorliegenden Erfindung verwendeten Phosphonate mit Hilfe bestens bekannter Methoden oder durch einfache Modifikationen von verschiedenen bekannten Methoden bewerkstelligen. Für den erfundungsgemäßen Zweck kommen lediglich jene Organophosphonate in Betracht, welche pharmazeutisch unbedenklich sind, d.h. ein zufriedenstellendes Verhältnis von Nutzen zu Risiko aufweisen. Die bekannte Toxizität gewisser Monophosphonate der Formel I mit $n = 1$ gemäß obigen Strukturformeln schliesst deren Verwendung aus. Solche Materialien sind allerdings bekannt, werden aber für die erfundungsgemäßen Zwecke vermieden.

Tierversuche

Nachstehend findet sich eine Bewertung der entzündungshemmenden Wirkungen von Äthan-1-hydroxy-1,1-diphosphonat (EHDP), Dichlormethandiphosphonat (Cl_2MDP) und dieser Verbindungen in Verbindung mit Aspirin an lebenden Tieren. Die Tiere wurden in einen arthritischen Zustand versetzt, wobei man diese Tierversuche als vergleichbar mit den entzündungshemmenden Vorgängen am Menschen annehmen kann.

235 männliche Sprague Dawley-Ratten (160 bis 190 g schwer, Sprague Dawley Company, Madison, Wisconsin) wurden wahllos in 16 Gruppen verteilt und während 1 Woche lediglich gefüttert, wobei sie sich an die Umgebung gewöhnten. Hierauf erhielten sie die in der Tabelle I aufgezählten Behandlungen.

Arthritiserscheinungen wurden am ersten Tage des Experiments durch eine einzige subkutane Injektion von modifiziertem Freunds Adjuvans («MFA», Mineralöl, das Mycobacterium butyricum enthält) in das distale Drittel des Schwanzes hervorgerufen. Das MFA wurde so hergestellt, dass es 8 mg M. butyricum (Difco Laboratories, Detroit, Michigan) pro mol Mineralöl (USP 185, Boron Oil Co., Cleveland, Ohio) enthielt. Das so erhaltene Gemisch wurde bei hoher Geschwindigkeit gründlich unter Anwendung eines Omni Mixers, (Sorvall Co., Newtown, Connecticut) während 45 Minuten vor seiner Anwendung gerührt. Dann wurde das Gemisch unter ständigem Rühren auch während der Verarbeitungszeit gehalten. Das MFA wurde je nach Körpergewicht verabreicht. Die Dosis-Volumen lagen zwischen 0,09 ml für Tiere mit einem Körpergewicht von 153 bis 170 g

bis 0,15 ml für Tiere mit einem Körpergewicht von 261 bis 280 g.

Dann wurde Aspirin (Mallinckrodt, St. Louis, Missouri) mit 0,5 %-iger Methylcellulose (Matheson, Norwood, Ohio) vermischt und eine Suspension mit Hilfe eines unter hoher Geschwindigkeit arbeitenden Mischers (Omni-Mixer) hergestellt. Diese Suspensionen wurden in Mengen von $\frac{1}{2}$ ml/100 g Körpergewicht verabreicht und zur Aufrechterhaltung der Homogenität ständig gerührt.

EHDHP und Cl_2MDP wurden als Lösungen, deren pH-Wert durch Zugabe von Natriumhydroxyd auf 7,4 eingestellt worden ist, verwendet. Die Lösungskonzentrationen wurden so eingestellt, dass ein konstantes Volumen von 2 ml/kg bei den der subkutanen Behandlung zu unterziehenden Tieren aufrechterhalten werden konnte. Die Lösungen wurden in 0,9 %-iger physiologischer Kochsalzlösung hergestellt, und zwar bei Konzentrationen von weniger als 1,0%, und in destilliertem Wasser bei Konzentrationen von über 1,0% (vergleiche Tabelle I).

EHDHP und Cl_2MDP wurden einmal täglich, beginnend am ersten Tage des Experimentes, durch subkutane Injektion an verschiedenen Stellen längs der Tierrücken verabreicht. Ferner wurden Aspirinsuspensionen ebenfalls einmal täglich, beginnend am ersten Tage des Experimentes, durch Magenintubation eingegeben. Die Tiere, welche sowohl Aspirin als auch die Phosphonate erhielten, wurden in 4-stündigen Intervallen behandelt, um eine eventuelle Beeinflussung der einen Verbindung auf die Resorption der anderen Verbindung möglichst zu vermeiden.

Das Experiment erfolgte während einer Dauer von 8 Wochen. Die Tiere wurden individuell gehalten und mit Brunnenwasser und Futter (Purina Lab Chow, Ralston Purina Co., St. Louis, Missouri) versehen. Das Auftreten von Arthritis wurde mit blossem Auge, radiographisch und durch Messen des Pfotenödems in Intervallen von 1 bis 2 Wochen festgestellt. Die pathologische Mineralisierung, welche radiographisch in den mit Arthritis befallenen Extremitäten wahrnehmbar war, wurde unter Verwendung eines Gittersystems gemessen, um die relative Fläche der Arthritisstelle festzuhalten. Die Knochenresorption, welche in den mit Arthritis befallenen Extremitäten auftrat, wurde ebenfalls radiographisch bestimmt und mit Werten von 0 bis 3 je nach Ausmass (0 = keine Resorption und 3 = starke Resorption) festgestellt. Das Pfötchenödem wurde in üblicher Weise gemessen und zwar unter Verdrängung von Flüssigkeit.

Tabelle I

Gruppe	Anzahl der Tiere	Behandlung
I	15	modifiziertes Freunds Adjuvans (MFA) + 0,5 mg P/kg/Tag EHDHP, subkutan (sc) verabreicht, (0,10%ige Lösung in 0,9%iger Kochsalzlösung)
II	15	MFA + 1 mg P/kg/Tag EHDHP sc (0,21%ige Lösung in physiologischer Kochsalzlösung)
III	15	MFA + 2 mg P/kg/Tag EHDHP sc (0,41%ige Lösung in physiologischer Kochsalzlösung)
IV	15	MFA + 4 mg P/kg/Tag EHDHP sc (0,82%ige Lösung in physiologischer Kochsalzlösung)
V	15	MFA + 0,5 mg P/kg/Tag Cl_2MDP sc (0,12%ige Lösung in physiologischer Kochsalzlösung)

Tabelle I (Fortsetzung)

Gruppe	Anzahl der Tiere	Behandlung
VI	15	MFA + 1 mg P/kg/Tag Cl_2MDP sc (0,23%ige Lösung in physiologischer Kochsalzlösung)
VII	15	MFA + 2 mg P/kg/Tag Cl_2MDP sc (0,46%ige Lösung in physiologischer Kochsalzlösung)
VIII	15	MFA + 4 mg P/kg/Tag Cl_2MDP sc (0,93%ige Lösung in physiologischer Kochsalzlösung)
IX	15	MFA + 8 mg P/kg/Tag Cl_2MDP sc (1,86%ige Lösung in physiologischer Kochsalzlösung)
X	15	MFA + 200 mg/kg/Tag Aspirin oral verabreicht po (4%ige Lösung)
XI	15	MFA + 0,5 mg P/kg/Tag EHDHP sc + 200 mg/kg/Tag Aspirin po
XII	15	MFA + 1 mg P/kg/Tag EHDHP sc + 200 mg/kg/Tag Aspirin po
XIII	15	MFA + 0,5 mg P/kg/Tag Cl_2MDP sc + 200 mg/kg/Tag Aspirin po
XIV	15	MFA + 1 mg P/kg/Tag Cl_2MDP sc + 200 mg/kg/Tag Aspirin po
XV	15	MFA + physiologische Kochsalzlösung sc
XVI	10	Vergleichsversuch (ohne Behandlung)

In der Tabelle I werden die Phosphonatwerte als mg Phosphor pro mg Körpergewicht pro Tag (mg P/kg/Tag) ausgedrückt, so dass man die Testverbindungen auf einer Molekulargewichtsbasis vergleichen kann. Die Phosphonatlösungen wurden wegen geringer Verunreinigungen eingestellt.

40 A. Auftreten von Arthritis

Die Entzündung wurde in den Schwänzen sämtlicher Tiere 24 bis 48 Stunden nach der Injektion von MFA festgestellt. Diese Reaktion liess nach während ungefähr 4 bis 6 Tagen, worauf sie sich längs dem Schwanz 10 bis 12 Tage nach der MFA-Verabreichung ausbreitete. In diesem Zeitpunkt wurden die Tiere febril und zeigten Schmerz und Entzündungserscheinungen in deren Extremitäten. Es ergaben sich keine Angaben, dass die Behandlungen eine Wirkung auf das Einsetzen oder den Grad des Auftretens dieser Entzündungsreaktion hatte.

B. Pfotenvolumen

EHDHP und Cl_2MDP hemmten in wirksamer Weise Pfotenvolumene (gemessen durch Veränderungen der Pfotenvolumina) bei praktisch sämtlichen Dosierungsmengen nach 3 Wochen, bis das Experiment beendet war. Hinzu kam, dass bei sämtlichen Dosierungsmengen die Pfotenvolumina der mit dem Diphosphonat behandelten Tiere als Funktion der Dauer geringer wurden, während bei den mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten Tieren das Ödem grösser wurde. Bei Dosismengen von 0,5 und 1 g P/kg/Tag war Cl_2MDP wirksamer als EHDHP in bezug auf das Hemmen von Pfotenvolumen. Mit höheren Dosierungsmengen konnte die Wirkung von Cl_2MDP allerdings nicht gesteigert werden. Andererseits wurde die Reaktion bei mit EHDHP behandelten Tieren bei zunehmenden Dosierungsmengen verbessert, so dass die beiden Phosphonate bei höheren Dosierungsmengen als gleichwertig erschienen.

Bei Beginn der Versuche schien Aspirin wirksamer zu sein als jedes der Phosphonate bezüglich der Behandlung von Pfötchenödem, doch bei zunehmender Behandlung zeigten die mit Phosphonat behandelten Tiere ein kleineres Pfo-tenvolumen als die mit Aspirin behandelten Tiere.

Wurden die Phosphonate und Aspirin gleichzeitig zur Behandlung herangezogen, so konnte man eine zusätzliche Wirkung insofern feststellen, als die Pfoenvolumina stets numerisch und in gewissen Fällen in signifikanter Weise ($P < 0,05$) kleiner wurden als bei jenen Tieren, welche die ähnlichen Mengen an Verbindungen, jedoch nicht das Kombinationspräparat, erhalten hatten. Beide Phosphonate schienen in dieser Hinsicht gleich wirksam zu sein.

C. Radiographische Veränderungen

1) Pathologische Knochenresorption

Beide Phosphonate hemmten in signifikanter Weise ($P < 0,05$) die pathologische Knochenresorption während der ganzen Experimentierdauer und dies bei sämtlichen Dosierungsmengen. Bei Mengen von 0,5 und 1 mg P/kg/Tag war Cl_2MDP wirksamer als EHDP, während bei höheren Mengen beide Phosphonate in gleicher Weise wirksam waren.

Aspirin war ebenfalls in signifikanter Weise ($P < 0,05$) wirksam zum Hemmen der Knochenresorption, doch konnte man feststellen, dass bei fast sämtlichen Dosierungsmengen und Zeitintervallen die Phosphonate wirksamer waren.

Die Kombination von EHDP und Aspirin zeigte gleichfalls, dass eine zusätzliche Wirkung auf diese Reaktion zu verzeichnen war, insofern als die Knochenresorption in gewissen Fällen in signifikanter Weise ($P < 0,05$) weniger stark war bei Tieren, welche mit Aspirin und EHDP behandelt worden waren, als bei Tieren, welche die ähnlichen Mengen einer einzigen dieser Verbindungen erhielten. Eine ähnliche Wirkung wurde auch bei Tieren beobachtet, welche mit 0,5 mg P/kg/Tag $\text{Cl}_2\text{MDP} + \text{Aspirin}$ behandelt worden waren, während die Reaktion bei Tieren, welche mit 1 mg P/kg/Tag $\text{Cl}_2\text{MDP} + \text{Aspirin}$ behandelt worden waren, leicht stärker war, verglichen mit der gleichen Menge an Cl_2MDP , welches allein verabreicht worden war. Möglicherweise trat eine schwach negative Reaktion zwischen der höheren Menge an Cl_2MDP und Aspirin auf, doch war in allen Fällen die Reaktion noch in signifikanter Weise ($P < 0,05$) verbessert gegenüber der Behandlung mit nur Aspirin.

2) Pathologische Mineralisierung

Beide Phosphonate hemmten auch in signifikanter Weise die pathologische Mineralisierung bei sämtlichen Intervallen und bei sämtlichen Dosierungsmengen, Cl_2MDP schien wiederum schwach wirksamer bei den 0,5 und 1 mg P/kg/Tag Mengen, wenn man die Gesamtdauer berücksichtigte. Bei einer Menge von 2 mg P/kg/Tag schienen die Phosphonate in gleicher Weise wirksam zu sein, während bei Mengen von 4 mg P/kg/Tag EHDP eindeutig wirksamer war und nach 6 bzw. 8 Wochen die Reizung vollständig blockiert hatte.

Aspirin war zum Hemmen dieser Reizung besonders wirksam und schien in der Tat bezüglich der Wirkung gleich gut und sogar besser zu sein als die Phosphonate mit Ausnahme bei 4 mg P/kg/Tag-Werten an EHDP.

In allen Fällen führte die Kombination von Aspirin und Phosphonaten zu einer numerischen Verbesserung der pathologischen Mineralisierung gegenüber ähnlichen Mengen dieser Verbindungen, sofern sie allein zugegeben wurden. Wegen der Schwankungen bei diesen Reaktionen war keine der Differenzen statistisch ($P < 0,05$) verschieden.

D. Körperfgegewicht

Die Verabreichung von MFA schien der normalen Gewichtszunahme bei sämtlichen an diesen Studien beteiligten

Tieren nachteilig zu sein. Je nach den Tieren wurde eine äusserst geringe Gewichtszunahme oder sogar eine eindeutige Gewichtsabnahme während der ersten 3 bis 4 Wochen feststellbar. Während der letzten 5 bis 8 Wochen konnte in gewissen Fällen eine Gewichtszunahme festgestellt werden.

Während der 8wöchigen Dauer war die durchschnittliche Gewichtszunahme bei den nicht behandelten Kontrolltieren in signifikanter Weise ($P < 0,05$) grösser als bei Tieren, welche mit MFA behandelt wurden.

- 10 Je nach der verabreichten Dosierungsmenge hemmten sowohl Phosphonate als auch Aspirin in signifikanter Weise ($P < 0,05$) Schwankungen in der Körpergewichtszunahme. Aspirin schien diesbezüglich schwach wirksamer zu sein. In den Perioden, in welchen Störungen im Körpergewicht am augenscheinlichsten waren (in den Wochen 2 bis 4), stellte man bei den mit Cl_2MDP behandelten Tieren allgemein eine stärkere Gewichtszunahme fest, wenn die Dosierungsmengen erhöht wurden. Die mit EHDP behandelten Tiere schienen die gleiche Reaktion aufzuweisen, bis eine Menge von 2 mg P/kg/Tag erreicht worden war. Sobald 4 mg P/kg/Tag verabreicht worden waren, schien die Körpergewichtszunahme beträchtlich abzunehmen. Es ist durchaus möglich, dass der offensichtliche Verlust an Wirkung bei diesen Tieren einer übermässigen Wirkung von EHDP zuzuschreiben ist,
- 25 welches bei Ratten bei den besagten Dosierungsmengen eine Verringerung der Körpergewichtszunahme zeigte.

Bei der gleichzeitigen Behandlung mit EHDP und Aspirin war die Wirkung auf die Körpergewichtszunahme sogar noch verstärkt. Die Unterschiede waren aber nicht genügend gross, um eine statistisch signifikante Steigerung ($P < 0,05$), verglichen mit Aspirin allein, festzustellen. Das Kombinieren von Cl_2MDP und Aspirin zeigte gleichfalls eine Steigerung, verglichen mit ähnlichen Werten bei der Zugabe von nur Cl_2MDP . Verglichen mit der Aspiringruppe war die Ge-

wichtszunahme allerdings ganz ähnlich.

Zusammenfassend lassen sich die Resultate bei den Tierversuchen wie folgt wiedergeben: Aufgrund von verschiedenen Kriterien, wie Körpergewichtszunahme, Pfotenödem, Knochenresorption und Calcifizierung, zeigen die vorgenannten Experimente eindeutig, dass die erwähnten typischen Diphosphonatverbindungen und Aspirin, sofern sie einzeln zur Behandlung verwendet werden, bei der Behandlung von Entzündungen bei mit MFA behandelten Ratten wirksam sind. Ferner kann festgestellt werden, dass bei der gleichzeitigen Behandlung mit Aspirin und einem Diphosphonat im gleichen Behandlungsverfahren eine bessere Wirkung erreicht wird, wodurch bewiesen wird, dass die Diphosphonate die Salicylatwirkung zu steigern vermögen. Dies mag dem Umstande zugeschrieben werden, dass die Diphosphonate und die Salicylate als Mediatoren der antientzündlichen Reaktion durch vollständig verschiedene Mechanismen wirken, wobei sie gesamthaft betrachtet bei Anwendung der hier beschriebenen Kombinationstherapie wirken. Hierbei handelt es sich allerdings lediglich um eine Theorie.

55 Die Behandlung wird am zweckmässigsten so durchgeführt, dass man Präparate verabreicht, welche Mischungen der besagten entzündungshemmenden Verbindung und der Phosphonatverbindung enthalten.

Die die besagten entzündungshemmende Verbindung und die Phosphonatverbindung enthaltenden Präparate lassen sich parenteral in Form von wässrigen Lösungen durch subkutane, intradermale, intramuskuläre oder intravenöse Injektion verabreichen.

Bei der oralen Verabreichung werden die Phosphonatverbindungen in einer Menge von nur ungefähr 10% durch den Darm resorbiert, während der Rest ausgeschieden wird. Daher enthalten die oralen Präparate zweckmässig einen Überschuss an Phosphonatmaterial, verglichen mit der Men-

ge, welche in wirksamer Weise in einer injizierbaren Form verwendet werden kann, und dies, wie gesagt, wegen der schlechten Resorptionsfähigkeit.

Genaue tägliche Dosierungsmengen der erfindungsgemäßen Präparate können durch den Arzt bestimmt werden, der sich von der zu behandelnden Entzündungsart, vom Alter und vom Gewicht des Patienten, vom Ausmass der Entzündung und von anderen Faktoren leiten lassen wird. Im allgemeinen wird man tägliche Dosierungsmengen von ungefähr 50 mg bis ungefähr 6000 mg (vorzugsweise 100 bis 1000 mg) der genannten entzündungshemmenden Verbindung zur Behandlung von Lebewesen (sofern auf Propoxyphen basierende entzündungshemmende Verbindungen verwendet werden, verwendet man vorzugsweise ungefähr 30 mg bis ungefähr 500 mg und vorzugsweise 180 bis 400 mg) und ungefähr 200 mg bis ungefähr 2000 mg pro Tag Diphosphonate, insbesondere Dichlormethandiphosphonsäure, Äthan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure oder Methandiphosphonsäure, oder pharmazeutisch zulässige Salze oder Ester davon anwenden. Die Dichlormethandiphosphonate sind im vorliegenden Falle besonders interessant, weil dies durch Tierversuche bewiesen wurde und weil sie einen hohen Sicherheitsgrad mit sich bringen.

Für die orale Verabreichung besonders interessante Präparate umfassen in einer Einheitsdosierungsform (1) ungefähr 10 mg bis ungefähr 500 mg Acetylsalicylsäure Indomethacin, Indoxol, Fenoprofen, Ketoprofen, MK-830, Mefenaminsäure, Flufenaminsäure, Meclofenaminsäure, Phenylbutazon, Oxyphenbutazon, Ibuprofen oder Ibufenac oder ein pharmazeutisch zulässiges Salz oder einen Ester davon oder Propoxyphenhydrochlorid oder Propoxyphennapsylat als entzündungshemmende Verbindung und (2) ungefähr 50 mg bis ungefähr 250 mg Dichlormethandiphosphonsäure oder eines pharmazeutisch zulässigen Salzes davon. In den oben erwähnten besonders interessanten Präparaten wird man vorzugsweise als besagte entzündungshemmende Verbindung Acetylsalicylsäure, Indomethacin, Fenoprofen, Mefenaminsäure, Phenylbutazon, Oxyphenbutazon oder Ibuprofen oder ein pharmazeutisch zulässiges Salz oder einen pharmazeutisch zulässigen Ester davon und Propoxyphenhydrochlorid und Propoxyphennapsylat verwenden.

Analogerweise enthalten orale Präparate in einer Einheitsdosierungsform (1) ungefähr 10 mg bis ungefähr 500 mg Acetylsalicylsäure, Indomethacin, Indoxol, Fenoprofen, Ketoprofen, MK-830, Mefenaminsäure, Flufenaminsäure, Meclofenaminsäure, Phenylbutazon, Oxyphenbutazon, Ibuprofen, Ibufenac oder eines pharmazeutisch zulässigen Salzes oder eines pharmazeutisch zulässigen Esters davon oder Propoxyphenhydrochlorid oder Propoxyphennapsylat als entzündungshemmende Verbindung und (2) ungefähr 50 mg bis ungefähr 250 mg Äthan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure oder eines pharmazeutisch zulässigen Salzes davon oder Methandiphosphonsäure oder ein pharmazeutisch zulässiges Salz davon.

Für die orale Verabreichung können die Präparate in Form von Kapseln, Tabletten oder Granulaten Verwendung finden. Bei der Behandlung von Tieren wird man die Präparate vorzugsweise in Tierfutter, Futterzusatzmitteln oder Futterkonzentraten einarbeiten.

Die die besagte entzündungshemmende Verbindung und die Phosphonatverbindung enthaltenden Präparate können als solche oder noch besser in Verbindung mit einem festen oder flüssigen Füllstoff, Verdünnungsmittel oder mit einer einkapselnden Substanz als pharmazeutischer Träger verabreicht werden. Man kann somit Materialien verwenden, wie sie üblicherweise für die Herstellung von Tabletten, Kapseln, Elixieren, Suppositorien usw. Verwendung finden. Einige

Beispiele solcher Substanzen, die als pharmazeutische Trägermittel dienen, umfassen pyrogenfreies Wasser, Mischungen von Wasser und Alkohol, Kochsalzlösungen, Zucker, z. B. Lactose, Glucose und Saccharose, Stärken, wie z. B. Maisstärke oder Kartoffelstärke, Cellulose und deren Derivate, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Äthylcellulose oder Celluloseacetat, gepulverten Gummi, Malz, Gelatine, Stearinäure, Calciumsulfat, vergetabilierte Öle, wie Erdnussöl und Baumwollsamenöl, Mineralöl, Polyole, z. B. Propylenglycol, Glycerin, Sorbitol, Mannitol oder Polyäthylen glycol, Agar, Alginsäure, ferner andere nicht toxische, in pharmazeutischen Präparaten üblicherweise verwendete, verträgliche Substanzen. Es können ferner auch Netzmittel und Gleitmittel, z. B. Natriumlaurylsulfat, sowie Farbstoffe, geschmackskorrigierende Mittel und Konservierungsmittel vorhanden sein.

Für die topische Applikation auf eine erkrankte Stelle werden die erfindungsgemäßen Präparate vorzugsweise in Form von Lösungen, welche einen flüssigen oder halbflüssigen Träger enthalten, formuliert. Bei solchen topischen Präparaten wird man mit Vorteil Trägermittel anwenden, welche das Eindringen der erfindungsgemäßen Präparate in und durch die Haut bis zu den subkutanen, entzündeten Ge webestellen begünstigen. Organische Sulfoxide und Phos phinoxyde sowie Mischungen davon mit Zuckerestern und flüssige und halbflüssige Trägermittel, welche dieselben ent halten, sind in den amerikanischen Patentschriften 3 903 256 und 3 839 566, MacMillan und Lyness, und amerikanischen Patenten 3 896 238 und 3 952 099, Smith geoffenbart. Die hier anvisierten topischen Präparate enthalten im allgemeinen ungefähr 1% bis ungefähr 20% einer der besagten entzündungshemmenden Verbindungen und ungefähr 1% bis ungefähr 20% einer Phosphonatverbindung, während der Rest aus einem verträglichen Trägermittel und üblicher weise aus einer Flüssigkeit oder einer Creme besteht. Besonders wirksame Trägermittel bestehen aus organischen Sulf oxydverbindungen mit mindestens 10 Kohlenstoffatomen, wodurch das Eindringungsvermögen der Wirksubstanz begünstigt wird. Zur Erhöhung dieses Eindringungsvermögens des Arzneimittels in die Haut ist Decylmethylsulfoxid (0,1 bis 10%, bezogen auf das topische Präparat) besonders geeignet.

Die in Frage kommenden Präparate lassen sich nach einer der üblichen Formulierungs- und Tablettierungsmethoden herstellen.

Die folgenden Beispiele erläutern die vorliegenden Präparate und deren Verwendung. Die Beispiele sollen nicht einschränkender Natur sein.

Beispiel 1

Es werden Kapseln nach üblichen Methoden wie folgt hergestellt:

Bestandteil	mg pro Kapsel
Äthan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure	100
Acetylsalicylsäure	300

Zwei Kapseln der obigen Art werden oral viermal täglich verabreicht, um durch Arthritis, Rheumatismus, Bursitis und Lumbago erzeugte Schmerzen und Entzündungen zu lindern.

Beim Präparat gemäß obigem Beispiel 1 wurde die Äthan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure durch das entsprechende Natriumsalz ersetzt, wobei man zu gleichen Resultaten gelangte.

In den Kapseln gemäss obigem Beispiel 1 wurde die Acetylsalicylsäure, d.h. Aspirin, durch eine äquivalente Menge Natriumsalicylat, Aloxiprin, Calciumcarbaspirin, Cholinsalicylat, Methylsalicylat, Salicosid, Salicylamid, Acetylsalicylsalicylsäure bzw. 2-(Sulfoxy)-benzoësäure (auch Salicylsäureschwefelsäureester genannt) ersetzt, wobei man zu den gleichen Ergebnissen gelangte.

Beispiel 2

Es wurden nach üblichen Methoden Kapseln folgender Zusammensetzung hergestellt:

Bestandteil	mg pro Kapsel
Äthan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure	200
Indomethacin	25

Eine Kapsel der obigen Art wurde oral zwei- bis viermal täglich verabreicht, um die durch Arthritis, Rheumatismus, Bursitis und Lumbago hervorgerufenen Schmerzen und Entzündungen zu lindern.

Beim Präparat gemäss obigem Beispiel 2 wurde die Äthan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure durch das entsprechende Natriumsalz ersetzt, wobei man zu gleichen Resultaten gelangte.

In den Kapseln gemäss obigem Beispiel 2 wurde das Indomethacin durch eine äquivalente Menge Indoxol ersetzt, wobei man zu gleichen Resultaten gelangte.

In den Kapseln des obigen Beispiels 2 wurde das Indomethacin durch 25 mg Phenoprofen oder eine äquivalente Menge Ketoprofen oder MK-830 ersetzt. Auf diese Weise erzielt man die gleichen Resultate.

In den Kapseln des obigen Beispiels 2 wurde das Indomethacin durch 25 mg Mefenaminsäure oder eine äquivalente Menge Flufenaminsäure oder Meclofenaminsäure ersetzt, wobei man zu äquivalenten Resultaten gelangte.

In den Kapseln gemäss obigem Beispiel 2 wurde das Indomethacin durch 25 mg Phenylbutazon oder eine äquivalente Menge Oxyphenbutazon ersetzt. Man konnte auf diese Weise gleiche Resultate erzielen.

In den Kapseln gemäss obigem Beispiel 2 wurde das Indomethacin durch 25 mg Ibuprofen oder eine äquivalente Menge Ibufenac ersetzt. Dabei gelangte man zu äquivalenten Resultaten.

In den Kapseln gemäss obigem Beispiel 2 wurde das Indomethacin durch 65 mg Propoxyphen oder durch 100 mg Propoxyphennapsylat ersetzt, wobei man zu äquivalenten Resultaten gelangte.

Beispiel 3

Es wurden Kapseln nach den üblichen Methoden hergestellt, wobei dieselben die folgenden Bestandteile enthielten:

Bestandteil	mg pro Kapsel
Dichlormethandiphosphonsäure	100
Acetylsalicylsäure	300

Zwei Kapseln der obigen Art wurden oral täglich viermal verabreicht, um durch Arthritis, Rheumatismus, Bursitis und Hexenschuss hervorgerufene Schmerzen und Entzündungen zu lindern.

Im obigen Präparat gemäss Beispiel 3 wurde die Dichlormethandiphosphonsäure durch das entsprechende Natriumsalz ersetzt. Dabei gelangte man zu äquivalenten Resultaten.

In den Kapseln gemäss obigem Beispiel 3 wurde die Acetylsalicylsäure, nämlich Aspirin, durch eine äquivalente Menge Natriumsalicylat, Aloxiprin, Calciumcarbaspirin, Cholinsalicylat, Methylsalicylat, Salicosid, Salicylamid, Acetylsalicylsalicylsäure bzw. Salicylsäureschwefelsäureester ersetzt, wobei man äquivalente Resultate erzielte.

In den Kapseln gemäss Beispiel 3 wurde die Menge an Dichlormethandiphosphonsäure auf 200 mg erhöht. Die Acetylsalicylsäure wurde durch 25 mg Indomethacin oder durch eine äquivalente Menge Indoxol ersetzt. In diesen Fällen gelangte man zu äquivalenten Resultaten.

Beispiel 4

Es wurden nach üblichen Methoden Kapseln folgender Zusammensetzung hergestellt:

Bestandteil	mg pro Kapsel
Dichlormethandiphosphonsäure	200
Fenoprofen	200

Eine Kapsel der obigen Art wurde oral täglich zwei- bis viermal verabreicht, um durch Arthritis, Rheumatismus, Bursitis und Hexenschuss hervorgerufene Schmerzen und Entzündungen zu verringern.

Im Präparat gemäss obigem Beispiel 4 wurde die Dichlormethandiphosphonsäure durch das entsprechende Natriumsalz ersetzt, wobei man äquivalente Resultate erzielte.

In den Kapseln gemäss obigem Beispiel 4 wurde das Fenoprofen durch eine äquivalente Menge Ketoprofen oder MK-830 ersetzt, wobei man äquivalente Resultate erzielte.

In den Präparaten gemäss obigem Beispiel 4 wurde die Dichlormethandiphosphonsäure durch eine äquivalente Menge $(H_2O_3PCH_2)_2N-CH_2-CH_2-N(CH_2PO_3H_2)_2$ ersetzt, wobei man ausgezeichnete Resultate erzielte.

In den Kapseln gemäss Beispiel 4 wurde das Fenoprofen durch 200 mg Mefenaminsäure oder eine äquivalente Menge Flufenaminsäure oder Meclofenaminsäure ersetzt, wobei man äquivalente Resultate erzielte.

In den Kapseln gemäss obigem Beispiel 4 wurde das Fenoprofen durch 200 mg Phenylbutazon oder eine äquivalente Menge Oxyphenbutazon ersetzt, wobei man äquivalente Resultate erreichte.

In den Kapseln gemäss obigem Beispiel 4 wurde das Fenoprofen durch 200 mg Ibuprofen oder eine äquivalente Menge Ibufenac ersetzt, wobei man äquivalente Resultate erzielte.

In den Kapseln gemäss obigem Beispiel 4 wurde das Fenoprofen durch 65 mg Propoxyphenhydrochlorid oder 100 mg Propoxyphennapsylat ersetzt, wobei man äquivalente Resultate erzielte.

Beispiel 5

Ein topisches Mittel wurde durch Vermischen der folgenden Bestandteile hergestellt:

Bestandteile	Gew.-%
Decylmethylsulfoxid	0,5
Natriumsalz der Äthan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure	5,0
Aspirin (Handelsprodukt)	10,0
Wasser	Rest

Das Mittel gemäss obigem Beispiel 5 wurde topisch auf die Gelenke von Tieren und Menschen appliziert, um eine pathologische Verkalkung, welche unter arthritischen Bedingungen eintritt und eine Folge der Überbeanspruchung der Gelenke darstellt, zu verringern.

Beim Mittel gemäss Beispiel 5 wurde das Diphosphonatmaterial durch eine äquivalente Menge des entsprechenden Dinatriumsalzes ersetzt, wobei man äquivalente Resultate erzielte.

Beim topischen Mittel gemäss obigem Beispiel 5 wurde das Aspirin durch eine äquivalente Menge 2-Acetoxybenzoësäurebenzylester bzw. 2-Acetoxybenzoësäurehexylester ersetzt. In beiden Fällen erzielte man äquivalente Resultate.

Im topischen Mittel gemäss Beispiel 5 wurde das Aspirin durch eine äquivalente Menge Indomethacin oder Indoxol ersetzt, wobei man äquivalente Resultate erzielte.

Im topischen Mittel gemäss obigem Beispiel 5 wurde das Aspirin durch eine äquivalente Menge Phenoprofen, Ketoprofen oder MK-830 ersetzt, wobei man äquivalente Resultate erzielte.

Im topischen Mittel gemäss obigem Beispiel 5 wurde das Aspirin durch eine äquivalente Menge Mefenaminsäure, Flufenaminsäure oder Meclofenaminsäure ersetzt, wobei man äquivalente Resultate erzielte.

Im topischen Mittel gemäss obigem Beispiel 5 wurde das Aspirin durch eine äquivalente Menge Phenylbutazon und Oxyphenbutazon ersetzt, wobei man äquivalente Resultate erzielte.

Im topischen Mittel gemäss obigem Beispiel 5 wurde das Aspirin durch eine äquivalente Menge Ibuprofen bzw. Ibufenac ersetzt, wobei man äquivalente Resultate erzielte.

Im topischen Mittel gemäss obigem Beispiel 5 wurde das Aspirin durch eine äquivalente Menge Propoxyphenhydrochlorid bzw. Propoxyphennapsylat ersetzt, wobei man äquivalente Resultate erzielte.

Beispiel 6

Ein zur Anwendung an Menschen oder Tieren geeignetes Suppositorium wurde mit den folgenden Bestandteilen hergestellt:

Bestandteile	Gew.-%
Aspirin (Handelsprodukt)	10,0
Dinatriumsalz der Dichlormethandiphosphonsäure	10,0
Kakaobutter	Rest

Die Kakaobutter wurde bei einer Temperatur von ungefähr 39 °C zum Schmelzen gebracht und dann mit dem Diphosphonat- und Aspirinmaterial unter Rühren versetzt, wobei man ein homogenes System erzielte. Die Schmelze aus Kakaobutter, Phosphonat und Aspirin wurde in Formen geeigneter Größen gegossen und erstarren gelassen. Das so erhaltene Produkt stellte ein gleitendes Suppositorium dar, welches bei Körpertemperatur unter Freigabe des Phosphonats und des Aspirins schmolz und dadurch erhöhte entzündungshemmende Wirkungen ausübt.

Man kann auch ein injizierbares Präparat herstellen, indem man die Kakobutter gemäss Beispiel 6 durch steriles, pyrogenfreies Wasser ersetzt.

In den Präparaten gemäss obigem Beispiel 6 wurde das Aspirin durch eine äquivalente Menge Indomethacin Phenoprofen, Mefenaminsäure, Phenylbutazon, Ibuprofen oder Propoxyphenhydrochlorid ersetzt, wobei man zu äquivalenten Resultaten gelangte.

20

Beispiel 7

Ein topisches Präparat in Gelform wurde wie folgt hergestellt:

Bestandteile	Gew.-%
Oleylalkohol	1,0
Propylenglycol	19,0
2-Acetoxybenzoësäurebenzylester	2,0
Dichlormethandiphosphonsäure	2,0
Triäthanolamin	0,5
Äthanol	57,0
Carbopol 940*	0,5
Wasser	Rest

* Carbopol 940 ist ein Carboxyvinylpolymer der Firma B.F. Goodrich Chemical Co.

40

Das Präparat gemäss obigem Beispiel 7 wurde topisch auf eine erkrankte Stelle an Menschen und Tieren appliziert, um die Entzündung der Haut und der subdermalen Gewebe zu lindern bzw. zum Stillstand zu bringen.

45