

Brevet N° **84952**
du **4 août 1983**
Titre délivré : **28 DEC. 1983**

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

Heinrich Schulze, Christianstrasse 35, D-2350 Neumünster; Dr. Friedrich (1)
Karl Erichsen, D-2351 Schillsdorf; Dr. Wolfgang Fischer, Eichendorffstr. 46
D-54 Koblenz, représentés par Monsieur Jean Waxweiler, 21-25 Allée Scheffer (2)
Luxembourg, agissant en qualité de mandataire

dépose(nt) ce quatre août mil neuf cent quatre-vingt-trois (3)
à 15,00 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :
1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :

Arzneimittel mit analgetischer Wirkung (4)

2. la délégation de pouvoir, datée de _____ le _____
3. la description en langue allemande de l'invention en deux exemplaires;
4. / planches de dessin, en deux exemplaires;
5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,
le six août mil neuf cent quatre-vingt-trois

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
Heinrich Schulze, Christianstrasse 35, D-2350 Neumünster (5)
Dr. Friedrich Karl Erichsen, D-2351 Schillsdorf
Dr. Wolfgang Fischer, Eichendorffstrasse 4b, D-5400 Koblenz

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
(6) brevet d'invention déposée(s) en (7) Allemagne
le 12 août 1982 sous le No. P 3229955.9 (8)

au nom de Heinrich Schulze, Dr. Friedrich Karl Erichsen, Dr. Wolfgang Fischer
élit(élisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
Jean Waxweiler, 21-25 Allée Scheffer, Luxembourg (10)

solicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les
annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à / mois. (11)
Le mandataire

Waxweiler

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des
Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

04.08.1983

à 15,00 heures

Pr. le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes,
p. d.

PRIORITÄTS-BEANSPRUCHUNG

L-2826

der Patent-Anmeldung

in Deutschland

vom 12. August 1982 unter Nr. P 3229955.9

B E S C H R E I B U N G

ZU EINER PATENTANMELDUNG

IM

GROSSHERZOGTUM LUXEMBURG

Heinrich Schulze
Dr. Friedrich Karl Erichsen
Dr. Wolfgang Fischer

Arzneimittel mit analgetischer Wirkung

Arzneimittel mit analgetischer Wirkung.

Die Erfindung betrifft Arzneimittel mit analgetischer Wirkung. Analgetika werden heute unterteilt in sogenannte schwache Analgetika, die bei Alltagsschmerzen und als Antiphlogistika eingesetzt werden und wozu beispielsweise Salizylsäurederivate, Pyrazolone-derivate, Dioxypyrazolidine und seit jüngerer Zeit auch Indolylessigsäurederivate gehören. Die Wirkungsstärke dieser Verbindungen ist im allgemeinen nicht

ausreichend, um bei schweren und schwersten Schmerzzuständen Linderung zu bringen. In diesen Fällen werden die sogenannten starken Analgetika eingesetzt, die sich überwiegend vom Morphin ableiten oder zur Pethidin-, Methadon-, Morphinan- oder Benzomorphangruppe gehören. Leider ist allen starken Analgetika mehr oder weniger ausgeprägt gemein, daß sie neben der analgetischen Wirkung auch eine Reihe von Nebenwirkungen aufweisen, die ihre Anwendung zum Teil problematisch machen wie beispielsweise Verursachung von Atemdepressionen und ähnlichem. Im Vordergrund steht allerdings die Nebenwirkung, daß diese stark wirksamen Verbindungen - je nach Disposition des Patienten - mehr oder weniger stark und mehr oder weniger schnell Suchtphänomene auslösen, so daß auch aus diesen Gründen ihre Anwendung bei längerfristigen Erkrankungen problematisch ist. Es besteht daher bis heute hin ein dringendes Bedürfnis, stark wirkende Analgetika zu entwickeln, die nicht addictogen sind.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein neues starkes Analgetikum zu entwickeln.

Zur Lösung der Aufgabe wird ein Arzneimittel mit analgetischer Wirkung vorgeschlagen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß es einen Gehalt an kurzkettigen Fettsäuren und/oder Hydroxy- und/oder Ketofettsäuren aufweist.

Kurzkettige Fettsäuren, und insbesondere Buttersäure wird in der Pharmazie gelegentlich als Mittel zur lokalen Behandlung von Warzen eingesetzt, darüber hinaus sind Buttersäure und Natriumbutyrat beispielsweise

auch schon zur äußeren Anwendung bei der Reinigung von Tumorgeschwülsten vorgeschlagen worden. Eine analgetische Wirkung von kurzkettigen Fettsäuren, Hydroxy- oder Ketofettsäuren ist aber bislang nie beschrieben worden. Überraschenderweise hat sich nun gezeigt, daß bei intravasaler Gabe dieser Verbindungen ein starker analgetischer Effekt eintritt, der außerdem relativ lange anhält. Nebenwirkungen haben sich bei den bisherigen Therapieversuchen nicht feststellen lassen, mit Ausnahme einer gewissen sedierenden Wirkung.

Vorzugsweise werden erfindungsgemäß entweder die Salze der Fettsäuren oder insbesondere die Ester eingesetzt, da diese osmotisch inaktiv sind und sich in der benötigten Menge zu hinreichend stabilen pharmazeutischen Erzeugnissen verarbeiten. Bei schwerer löslichen Estern kann die Verarbeitung zusammen mit physiologisch unbedenklichen Emulgatoren erfolgen. Die Dosierung beträgt etwa 200 mMol - 1000 mMol in 24 Stunden.

Die erfindungsgemäß eingesetzten Säuren und Säureester sind an und für sich bekannt und können nach den üblichen Verfahren zur Synthese von Carbonsäuren, Hydroxy- und Ketocarbonsäuren oder deren Estern hergestellt werden. Eine linksdrehende β -Hydroxybuttersäure kann beispielsweise nach dem in der DT-PS 27 33 202 beschriebenen Verfahren erhalten werden. Zur Anwendung kommen vorzugsweise solche Verbindungen, die aufgrund ihrer Stabilität, osmotischen Inaktivität usw. sich besonders zur Herstellung von pharmazeutischen intravasalen Zubereitungsformen eignen. Als Ester werden vorzugsweise Verbindungen eingesetzt, bei denen auch

der Alkoholanteil physiologisch unbedenklich ist oder sogar stoffwechseleigen wie beispielsweise Glyzerinester.

Die Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungsformen erfolgt in an sich bekannter Weise, gegebenenfalls unter Zusatz von Emulgatoren bei den schwerer wasserlöslichen Estern wie beispielsweise unter Verwendung von Lecithin, gemischten Säuretriglyzeriden und ähnlichem.

Im folgenden wird die Erfindung anhand der Beispiele näher erläutert:

Beispiel 1

35,0 g Glyzerintributtersäureester und 9,55 g Lecithin werden in 33,0 g isotonischem Phosphatpuffer gelöst und im Homogenisator homogenisiert. Das Homogenisat wird in übliche Injektionsflaschen abgefüllt und in üblicher Weise sterilisiert.

Beispiel 2

Die in Beispiel 1 beschriebene Infusionslösung ist klinisch bei schwersten Schmerzzuständen getestet worden. Bei einer Patientin mit Knochenmetastasen nach Mamma-Carcinom, die bis dahin höchste Analgetikadosen erhielt, konnte durch eine Infusion der Schmerz für 24 Stunden völlig behoben werden. Bei weiteren Patienten mit radiologisch und chemotherapeutisch behandelten Colon-Carcinom konnte die Verabreichung stärkster Analgetika in zwei bis dreistündigem Abstand abgesetzt werden, nach dem sie einige Infusionen der

in Beispiel 1 beschriebenen Lösung erhalten hatten. Auch bei Patienten mit multiplen Metastasen nach Prostata-Carcinom konnte der Analgetikagebrauch bereits nach der zweiten Infusion um 90% vermindert werden, da der Patient sich beinahe schmerzfrei fühlte. Die Wirkung der Infusion und die dadurch erzielte Schmerzfreiheit hielten etwa 2 Tage an, und dann mußte die nächste Infusion verabreicht werden.

A n s p r ü c h e

- 1.) Arzneimittel mit analgetischer Wirkung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an kurzkettigen Fettsäuren und/oder Hydroxy- und/oder Ketofettsäuren.
- 2.) Arzneimittel mit analgetischer Wirkung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Estern kurzkettiger Fettsäuren und/oder Hydroxy- und/oder Ketofettsäuren.
- 3.) Arzneimittel nach Anspruch 2, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Buttersäureestern.
- 4.) Arzneimittel nach Anspruch 2, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Glycerin-tributtersäureestern.
- 5.) Arzneimittel nach Anspruch 2, gekennzeichnet durch einen Gehalt an β -Hydroxybuttersäureestern.
- 6.) Arzneimittel nach Anspruch 2, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Acetessigsäureestern.