



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8302830**

Nederland

⑲ NL

-
- ⑤4 **Farmaceutisch preparaat met analgetische werking.**
- ⑤1 Int.Cl.³: A61K31/22.
- ⑦1 Aanvragers: Heinrich Schulze te Neumünster, Dr. Friedrich Karl Erichsen te Schillsdorf en Dr. Wolfgang Fischer te Koblenz, Bondsrepubliek Duitsland.
- ⑦4 Gem.: Ir. G.F. van der Beek c.s.
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU
Joh. de Wittlaan 15
2517 JR 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8302830.
- ②2 Ingediend 11 augustus 1983.
- ③2 Voorrang vanaf 12 augustus 1982.
- ③3 Land van voorrang: Bondsrepubliek Duitsland (DE).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: P 3229955 .
- ⑥2 - -

-
- ④3 Ter inzage gelegd 1 maart 1984.

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

Farmaceutisch preparaat met analgetische werking.

De uitvinding betreft een farmaceutisch preparaat met analgetische werking.

5 Analgetica worden thans onderverdeeld in zogenaamde zwakke analgetica, die bij alledaagse pijn en als antiflogistica worden gebruikt en waartoe bijvoorbeeld salicylzuurderivaten, pyrazolonderivaten, dioxo-pyrazolidinen en sinds kort ook indolylazijnzuurderivaten behoren. De sterkte van de werking van deze verbindingen is in het algemeen niet
10 voldoende om bij zware en zeer zware pijntoestanden verlichting te brengen. In deze gevallen worden de zogenaamde krachtige analgetica gebruikt, die overwegend van morfine worden afgeleid of tot de pethidine-, methadon-, morfinan- of benzomorfangroep behoren. Helaas hebben alle krachtige analgetica in min of meer sterke mate gemeen, dat ze naast de
15 analgetische werking ook een reeks bijwerkingen bezitten, die de toepassing ervan voor een deel problematisch maken, zoals bijvoorbeeld veroorzaking van ademdepressies en dergelijke. Op de voorgrond staat vooral de bijwerking, dat deze sterk werkzame verbindingen, afhankelijk van de dispositie van de patient, in min of meer sterke mate en min of meer
20 snel verslavingsverschijnselen veroorzaken, zodat ook om deze redenen de toepassing bij langdurige ziekten problematisch is. Derhalve bestaat er tot dusver een dringende behoefte, sterk werkzame analgetica te ontwikkelen, die niet addictogeen zijn.

Derhalve lag aan de uitvinding het probleem ten grondslag, een
25 nieuw krachtig analgeticum te ontwikkelen.

Voor de oplossing van het probleem wordt een farmaceutisch preparaat met analgetische werking voorgesteld, dat daardoor gekenmerkt is, dat het een gehalte aan een korte keten bezittende vetzuren en/of hydroxy- en/of ketovetzuren bevat.

30 Vetzuren met een korte keten, en in het bijzonder boterzuur, worden in de farmacie soms als middelen voor de lokale behandeling van wratten gebruikt, bovendien zijn boterzuur en natriumbutyraat bijvoorbeeld ook reeds voorgesteld voor de uitwendige toepassing bij de reiniging van tumorgezwellen. Een analgetische werking van een korte keten bezittende
35 vetzuren, hydroxy- of ketovetzuren is tot dusver echter nooit beschreven. Verrassenderwijs is nu gebleken, dat bij intravasale toediening van deze verbindingen een sterk analgetisch effect optreedt, dat bovendien betrekkelijk lang aanhoudt. Bijwerkingen konden bij de tot dusver uitgevoerde therapieproeven niet worden vastgesteld, met uitzondering van een
40 bepaalde sederende werking.

8302830

Bij voorkeur worden volgens de uitvinding de zouten van de vetzuren of in het bijzonder de esters gebruikt, omdat deze osmotisch inactief zijn en in de benodigde hoeveelheid tot voldoende stabiele farmaceutische produkten kunnen worden verwerkt. Bij moeilijker oplosbare esters
 5 kan de verwerking samen met fysiologisch aanvaardbare emulgeermiddelen geschieden. De dosering bedraagt ongeveer 200 mmol-1000 mmol per 24 uren.

De volgens de uitvinding gebruikte zuren en esters van zuren zijn op zichzelf bekend en kunnen volgens gebruikelijke werkwijzen voor de
 10 synthese van carbonzuren, hydroxy- en ketocarbonzuren of de esters ervan worden bereid. Een linksdraaiend β -hydroxyboterzuur kan bijvoorbeeld worden verkregen volgens de in het Duitse octrooischrift 2.733.202 beschreven werkwijze. Bij voorkeur worden die verbindingen toegepast, die op grond van hun stabiliteit, osmotische inaktiviteit enz. bijzonder ge-
 15 schikt zijn voor de bereiding van farmaceutische intravasculaire preparaatvormen. Als esters worden bij voorkeur verbindingen gebruikt, waarbij het alcoholdeel fysiologisch aanvaardbaar is of zelfs niet-stofwisselingsvreemd, zoals bijvoorbeeld glycerolesters.

De bereiding van de farmaceutische preparaatvormen geschiedt op op
 20 zichzelf bekende wijze, waarbij eventueel emulgeermiddelen worden toegevoegd bij de moeilijker in water oplosbare esters, zoals bijvoorbeeld bij toepassing van lecithine, gemengde zuurtriglyceriden en dergelijke.

In de volgens voorbeelden wordt de uitvinding nader toegelicht.

25 Voorbeeld I

35,0 g Glyceroltriboterzuurester en 9,55 g lecithine worden opgelost in 33,0 g isotonische fosfaatbuffer en in een homogeniseerinrichting gehomogeniseerd. Het gehomogeniseerde materiaal wordt in gebruikelijke injectieflessen afgevuld en op gebruikelijke wijze gesteriliseerd.
 30 seerd.

Voorbeeld II

De in voorbeeld I beschreven infusieoplossing is klinisch onderzocht bij zeer zware pijntoestanden. Bij een patiënte met botmetastasen
 35 na mamma-carcinoom, die tot dat moment analgetica in zeer hoge doses kreeg, kon door een infusie de pijn gedurende 24 uren volledig worden opgeheven. Bij andere patiënten met radiologisch en chemotherapeutisch behandeld colon-carcinoom kon de toediening van zeer krachtige analgetica met tussenpozen van 2 tot 3 uren worden verminderd, nadat ze enige
 40 infusies van de in voorbeeld I beschreven oplossing toegediend hadden

gekregen. Ook bij patiënten met meervoudige metastasen na prostaat-carcinoom kon het gebruik van analgetica reeds na de tweede infusie met 90% worden verminderd, omdat de patiënt zich nagenoeg vrij van pijn voelde. De werking van de infusie en de daardoor bereikte vrijheid van pijn
5 hielden ongeveer 2 dagen aan, en daarna moest de volgende infusie worden toegediend.

C o n c l u s i e s

1. Farmaceutisch preparaat met analgetische werking, g e k e n-
m e r k t d o o r een gehalte aan een of meer een korte keten bezit-
5 tende vetzuren en/of hydroxy- en/of ketovetzuren respektievelijk esters
ervan.

2. Preparaat volgens conclusie 1, g e k e n m e r k t d o o r
een gehalte aan een of meer boterzuuresters.

3. Preparaat volgens conclusie 2, g e k e n m e r k t d o o r
10 een gehalte aan een of meer glyceroltriboterzuuresters.

4. Preparaat volgens conclusie 1, g e k e n m e r k t d o o r
een gehalte aan een of meer β -hydroxyboterzuuresters.

5. Preparaat volgens conclusie 1, g e k e n m e r k t d o o r
een gehalte aan een of meer aceetazijnzuuresters.
