
Octrooiraad



10 A Terinzagelegging 11 7909244

Nederland

19 NL

- 54 **Oraal farmaceutisch preparaat met ontstekings-remmende werking.**
- 51 Int.Cl³: A61K31/685.
- 71 Aanvrager: A. Nattermann & Cie. GmbH. te KeulenBraunsfeld, Bondsrepubliek Duitsland.
- 74 Gem.: Ir. C.M.R. Davidson c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

-
- 21 Aanvraag Nr. 7909244.
- 22 Ingediend 21 december 1979.
- 32 Voorrang vanaf 27 december 1978.
- 33 Land van voorrang: Bondsrepubliek Duitsland (DE).
- 31 Nummer van de voorrangsaanvraag: P 2856333 .
- 23 --
- 61 --
- 62 --

-
- 43 Ter inzage gelegd 1 juli 1980.

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

Oraal farmaceutisch preparaat met ontstekings-remmende werking.

Voor het behandelen van ontstekingsaandoeningen zoals reumatiek, zijn sedert geruime tijd een groot aantal geneesmiddelen beschikbaar. Omdat ontstekingen vaak chronisch zijn, moet de behandeling met deze ontstekingswerende middelen in de regel lange
 5 tijd worden toegepast. Daarbij vertonen in het bijzonder de nietsteroidale ontstekingswerende middelen ongewenste nevenwerking op het maagdarmkanaal zoals gastro-intestinale bloedingen en maagzweren. Zie Y.H. Lee et al: Arch.Int.Pharmacodyn. 191, 370 - 377 (1971) en K.D. Rainsford; Agents and Actions 1977, 7 (5/6), 573 - 77, alsook
 10 A.R.Cooke Drugs 1976, Bd. 11, blz. 36 - 44.

Het heeft niet aan pogingen ontbroken om de nevenwerking van succesvolle nietsteroidale ontstekingswerende middelen door toevoeging van een ander farmacon terug te dringen. Al deze mengsels hebben echter het nadeel, dat de toevoeging zelf duidelijk
 15 fysiologisch werkzaam is, en zelf ulcusvorming teweeg kan brengen of de werking van het toegepaste nietsteroidale ontstekingswerende middel negatief beïnvloedt.

Zo is bijvoorbeeld voorgesteld om aan ontstekingswerende middelen anticholinergika of pepsineinhibitoren toe te voegen
 20 (Y.H.Lee et al, Arch. Int. Pharmacodyn 191, 370-377 (1971)). De firma Richter Gedeon (DE-OS 25 24 902) voegt aan ontstekingswerende middelen zouten van salicylzuur toe. Deze bezitten echter zelf analgetische en anti-inflammatoire eigenschappen en kunnen bij langdurige toediening sterke nevenwerkingen veroorzaken zoals
 25 misselijkheid, braken en beschadiging van de maagslijmhuide met eventuele bloedingen. Zie E.Mutschler: Arzneimittelwirkungen, wissenschaftliche Verlags-gesellschaft 1970, blz. 76-77. Somitomo Chem.Co.Ltd. (DE-OS 26 27 914) combineert nietsteroidale ontstekings-

7909244

werende middelen met chinazolinen waardoor de vorming van peptische zweren in het gebied van het spijsverteringskanaal zou worden tegengegaan. Deze chinazolinen zijn echter zelf analgetisch en anti-inflammatoir werkzaam.

- 5 In het Amerikaanse octrooischrift 3.993.767 worden mengsels van nietsteroïdale ontstekingswerende middelen en metaxalon beschreven. Metaxalon bezit echter spierontspannende werking (zie Merck Index, 9e druk (1976), blz. 772).

- 10 Gevonden is, dat sterke nevenwerkingen op het maagdarmkanaal zoals mucosabeschadigingen en gastrische ulcusvorming door nietsteroïdale ontstekingswerende middelen, worden tegengegaan wanneer deze middelen met fosfolipiden worden gecombineerd.

- 15 De uitvinding heeft derhalve betrekking op een oraal preparaat met ontstekingsremmende werking dat een nietsteroïdaal ontstekingsremmend middel bevat, met het kenmerk, dat het preparaat verder een of meer fosfolipiden bevat.

- 20 Ten opzichte van de voor dit doel beschreven middelen hebben de fosfolipiden het voordeel, dat zij geen lichaamsvreemde stoffen zijn maar in het lichaam zelf worden gevormd zodat zij bij langdurige behandeling geen nevenwerking vertonen (zie J. Weihrauch, U.S. Dep. of Agriculture, aangehaald in National Enquirer van 6.6.1978 blz. 33) en zelf geen analgetische of anti-inflammatoire werking bezitten. Door de toevoeging van fosfolipiden aan nietsteroïdale ontstekingswerende middelen worden de nevenwerkingen aanzien-
25 lijk tegengegaan maar blijven de analgetische en anti-inflammatoire werkingen onverminderd gehandhaafd.

- Als fosfolipiden komen natuurlijke en synthetische fosfolipiden in aanmerking. Als natuurlijke fosfolipiden (van plantaardige en dierlijke oorsprong, komen in het bijzonder
30 fosfatidylcholine, fosfatidylethanolamine, fosfatidylinosiet, fosfatidylserine, Sphingomyeline, cefaline, lysolecithine, fosfatidylglycol, cardiolipine, plasmalogenen, die bijvoorbeeld uit sojabonen en ei gewonnen kunnen worden en mengsels van deze fosfolipiden in aanmerking, bijvoorbeeld de in de handel verkrijg-
35 bare fosfatidylcholine en fosfatidylcholine mengsels zoals Phospholipon® 100 Phospholipon® 100 H Phospholipon® 80 en

7909244

Phospholipon-ⁿ 45. Als synthetische fosfatide komen bijvoorbeeld

ditetradecanoylfosfatidylcholine,

dihexadecanoylfosfatidylcholine,

dioleylfosfatidylcholine en

5 dilinolylfosfatidylcholine, in het bijzonder

dipalmitoylfosfatidylcholine in aanmerking.

Als nietsteroïdale ontstekingswerende middelen komen in
het bijzonder in aanmerking:

- pyrazolon , in het bijzonder

10 fenylbutazon (4-butyl-1,2-difenyl-pyrazolidine-3,5-dion)

oxyfenbutazon (4-butyl-2-(4-hydroxyfenyl)-1-p-fenyl-
pyrazolidine-3,5-dion)

- Salicylzuur en derivaten daarvan bijvoorbeeld

salicylzuuramide

15 acetylsalicylzuur

benorilat (4-acetamidofenyl-o-acetylsalicylaat)

diflunisal (5-(2,4-difluorfenyl)-salicylzuur)

- Indoolderivaten, in het bijzonder indometacine en

20 analogen daarvan zoals

indometacine (1-(p-chloorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-
indoolazijnzuur)

glucametacine (1-(p-chloorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-
indool-3-ylazijnzuur glucosamide)

25 acematacine (1-(p-chloorbenzoyl)-5-methoxy-3-methyl-
indool-3-azijnzuur-glycolzure ester)

sulindac (5-fluor-2-methyl-1- p-(methylsulfinyl)-
benzylideen-indeen-3-azijnzuur)

30 - Fenylazijnzuur resp.fenylpropionzuurderivaten, bijvoor-
beeld

ibuprofen (2-(4-isobutylfenyl)-propionzuur)

naproxen (2-(6-methoxy-2-nafthyl)-propionzuur)

alclofenac (4-allyloxy-3-chloorfenylazijnzuur)

35 ketoprofen (2-(3-benzylfenyl)-benzoëzuur)

diclofenac (2-(2,6-dichloorfenylamino)-fenylazijnzuur)

fenoprofen (2-(3-fenylloxyfenyl)-azijnzuur)
 tolmetin (1-methyl-5-(p-toluyyl)-pyrrool-2-ylazijnzuur)
 flurbiprofen (2-(2-fluorbifenyl-4-yl propionzuur)
 suprofen (p-2-thenoylhydratroopzuur)

5

- antranilzuren/en stikstofanalogen daarvan zoals
 flufenaminezuren (N-(m-trifluormethylfenyl)-antranilzuur)
 mefenaminezuur (N-(2,3-dimethylfenyl)-antranilzuur)
 nifluminezuur (2-(3-trifluormethylaniline)-nicotinezuur).

10

De molverhouding nietsterofdaal ontstekingsremmend middel en fosfolipide in de preparaten volgens de uitvinding bedraagt in het algemeen 1:0,1 tot 1:20 en bij voorkeur 1:0,5 tot 1:2.

De preparaten kunnen worden bereid door het ontstekingsremmend middel en fosfolipide in een geschikt organisch oplosmiddel te mengen bijvoorbeeld in methanol, ethanol of chloroform, waarna het oplosmiddel door destillatie wordt verwijderd. Ook kan het ontstekingsremmend middel bij een juist gekozen pH in water worden opgelost. Het fosfolipide wordt dan aan de oplossing onder roeren toegevoegd waarna de gevormde emulsie of oplossing door lyofiliseren van water wordt bevrijd waarbij een los poeder wordt verkregen.

De preparaten volgens de uitvinding lenen zich in het bijzonder voor orale toediening en verkeren in een dienovereenkomstige vorm zoals tabletten, capsules, korrels, poeders of suspensies. De preparaten bevatten verder gebruikelijke hoeveelheden dragers, verdunningsmiddelen en/of hulpstoffen zoals zetmeel, gelatine, agar, suiker, carboxymethylcellulose, polyvinylalcohol, magnesiumstearaat of natriumalginaat.

De invloed van fosfolipide op de ulcusvorming bij orale toediening van verschillende bekende ontstekingsgenezende middelen werd onderzocht volgens de methode van B.J.R.Whittle, Brit.J. Pharmakol. 55, 242-243 (1975), L.Mariani, Eur. J.Toxicol. Environ 8, 335-339, (1975), R. Menguy u. L.Desbaillets, Proc.Soc.exp. Bio. 125, 1108.

Per dosis en vergelijking werden 10 vrouwelijks en 10 mannelijke Wistar-ratten (120 - 150g) gebruikt, die 16 uren te-

7909244

voren waren gevestigd. Bloedende maagzweren werden teweeggebracht door het ontstekingswerend middel oraal toe te dienen. Na 3,5 uren werden de ratten gedood. De maag werd verwijderd, langs de onder-
rand geopend en op een styropoorplaat gespannen. De gemiddelde
5 ulcusfactor van een groep waaraan de werkzame verbinding was toege-
diend en van een vergelijkingsgroep werd bepaald. De verandering
werd omgerekend in het percentage remming van de ulcusvorming.

Vergelijkingsmiddelen:

	chlorpromazine	orale ED50 = 104,82 mg kg/lichaamsgewicht
10	atropinesulfaat	orale ED50 = 17,06 mg kg/lichaamsgewicht.

De resultaten zijn in onderstaande tabellen A - F samen-
gevat.

7909244

7909244

Tabel A

Invloed van Phospholipon $\text{\textcircled{R}}$ 100 op ulcusvorming bij orale toediening van acetylsalicylzuur (molverhouding acetylsalicylzuur : Phospholipon = 2 : 1)

dosis mg/kg lichaams- gewicht	n	acetylsalicylzuur ulcusindex $\bar{x} \pm s$	Acetylsalicylzuur met p. ulcusindex $\bar{x} \pm s$	verandering van de gemiddelde ulcusfac- tor acetylsalicylzuur met p ⁺ tegen acetyl- salicylzuur zonder p ⁺ in %	ulcusfrequentie (%)	p-waarde
200	10	$1,20 \pm 0,20$	$0,30 \pm 0,09$	- 83,33	70 resp. 20	0,001
400	10	$1,10 \pm 0,50$	$0,70 \pm 0,06$	- 36,36	50 resp. 70	0,10-0,01
800	10	$1,20 \pm 0,20$	$0,70 \pm 0,06$	- 41,67	80 resp. 70	0,01-0,001

p⁺ = Phospholipon $\text{\textcircled{R}}$ 100 (92% fosfatylcholine, 4% lysofosfaatidylcholine, 3% neutraallipide, 1% water).

Tabel B

Invloed van Phospholipon® 100 op ulcusvorming bij orale toediening van fenylbutazon (molverhouding fenylbutazon : Phospholipon = 2 : 1)

dosis mg/kg lichaams- gewicht	n	fenylbutazon ulcusindex $\bar{x} \pm s \pm x$	fenylbutazon met p ⁺ ulcusindex $\bar{x} \pm s \pm x$	verandering van de gemiddelde ulcusfac- tor fenylbutazon met p ⁺ tegen fenylbutazon zonder p ⁺ in %	ulcusfrequentie p-waarde (%)
25	10	0,70 $\pm$ 0,05	0,30 $\pm$ 0,04	-57,14	70 resp. 30
50	10	1,60 $\pm$ 0,42	0,90 $\pm$ 0,42	-43,75	60 resp. 40
100	10	1,80 $\pm$ 0,84	1,20 $\pm$ 0,84	-33,33	100 resp. 90
200	10	1,90 $\pm$ 0,66	1,20 $\pm$ 0,96	-36,84	80

p⁺ = Phospholipon® 100 (92% fosfatidylcholine, 4% lysofosfaatidylcholine, 3% neutraal lipide, 1% water).

7909244

Tabel C

Invloed van Phospholipon [®] 100 op ulcusvorming bij orale toediening van indometacine (molverhouding indometacine : Phospholipon = 1 : 2)

dosis mg/kg lichaams- gewicht	n	indometacine ulcusindex $\bar{x} \pm s \bar{x}$	indometacine met p ⁺ ulcusindex $\bar{x} \pm s \bar{x}$	verandering van de gemiddelde ulcusfac- tor indometacine met p ⁺ tegen indometacine zonder p ⁺ in %	ulcusfrequentie p-waarde (%)
5	10	1,20 $\pm$ 0,30	0,20 $\pm$ 0,31	- 83,33	70 resp. 20 0,02-0,01
10	10	1,90 $\pm$ 0,90	0,40 $\pm$ 0,07	- 78,95	90 resp. 40 0,001
20	10	1,50 $\pm$ 0,40	0,50 $\pm$ 0,08	- 66,67	100 resp. 50 0,001
					∞

⁺ p = Phospholipon [®] 100 (92% fosfatidylcholine, 4% lysofosfaatidylcholine, 3% neutraal lipide, 1% water)

Tabel D

Invloed van Phospholipon®₄₅ op ulcusvorming bij orale toediening van indomethacine aan ratten (molverhouding indometacine : Phospholipon = 1 : 2)

dosis mg/kg lichaams- gewicht	n	indomethacine ulcusindex $\bar{x} \pm s \bar{x}$	indometacine met Phospholipon 45 $\bar{x} \pm s \bar{x}$	verandering van de gemiddelde ulcusfac- tor indometacine met p ⁺ tegen indometacine zonder p ⁺ in %	ulcusfrequentie (%)	p-waarde
5	10	2,10 $\pm$ 0,36	1,20 $\pm$ 0,29	- 42,85	80 resp. 90	0,1-0,05
10	10	2,20 $\pm$ 0,42	1,80 $\pm$ 0,25	- 18,18	90	0,5-0,4
20	10	2,30 $\pm$ 0,47	2,00 $\pm$ 0,36	- 13,04	100	0,5
30	10	2,70 $\pm$ 0,30	2,40 $\pm$ 0,30	- 11,11	80 resp. 100	0,5-0,4

p⁺ = Phospholipon®₄₅ (45% fosfatidylcholine
25% fosfatidylethanolamine
12% fosfatidylinositol
10% sterine
4% lysofosfaatidylcholine en lysofosfaatidylcholinethanolamine
3% neutraal lipide
1% water)

Tabel E

Invloed van Phospholipon $\textcircled{R}$ 100 op ulcusvorming bij orale toediening van indometacine, dosis: 10 mg/kg lichaamsgewicht

mengverhouding indometacine:Phospholipon	indometacine ulcusindex $\bar{x} \pm s$	indometacine met p^+ ulcusindex $\bar{x} \pm s$	verandering van de gemiddelde ulcusfactor indometacine met p^+ p tegen indometacine zonder p^+ (%)
1 : 0	2,60 $\pm$ 0,22		+ 0
1 : 0,1		1,7 $\pm$ 0,21	- 34,62
1 : 2		0,40 $\pm$ 0,07	- 78,95
1 : 10		1,6 $\pm$ 0,16	- 38,46

p^+ Phospholipon $\textcircled{R}$ 100 (92% fosfaatidylcholine, 4% lysofosfaatidylcholine, 3% neutraal lipide, 1% water)

Tabel F

Invloed van Phospholipon® 100 op ulcusvorming bij orale toediening van uniprofen aan ratten (molverhouding ibuprofen : Phospholipon 1 : 1)

dosis mg/kg lichaams- gewicht	n	ibuprofen ulcusindex $\bar{x} \pm s$	ibuprofen ulcus- index met Phospho- lipon 100 $\bar{x} \pm s$	verandering van de gemiddelde ulcus- factor [†] ibuprofen met p tegen ibuprofen zonder p [†] (%)	ulcusfrequentie (%)	p-waarde
5	10	0,20 $\pm$ 0,13	0,20 $\pm$ 0,13	+ 0	20	0,5
10	10	0,30 $\pm$ 0,15	0,20 $\pm$ 0,13	- 33,30	20 resp. 30	0,5
20	10	0,50 $\pm$ 0,22	0,40 $\pm$ 0,16	- 20,00	40 resp. 50	0,5
30	10	0,71 $\pm$ 0,30	0,50 $\pm$ 0,22	- 28,57	50 resp. 70	0,5

p[†] Phospholipon® 100 (92% fosfaatidylcholine, 4% lysofosfaatylcholine,
3% neutraal lipide, 1% water)

De ontstekingsremmende werking werd bepaald met de rattepoot-oedeemtest volgens Hillebrecht (J.Hillebrecht, Arzneimittelforschung, 4, 607 (1954)). Daarbij werd in één van de achterpoten oedeem teweeggebracht door 200-250g carragenine (0,5%'ige NaCl-oplossing 0,9%'ig) in een hoeveelheid van 0,1 ml oplossing per poot subplantair te injecteren. Vervolgens werd de te onderzoeken verbinding toegediend in een hoeveelheid van niet meer dan 10 ml/kg lichaamsgewicht waarna het volume van de poot werd bepaald met een overloop. Na 3 uren werd de eindwaarde vastgesteld. Per dosis en vergelijking werden 10 vrouwelijks en 10 mannelijke Wistar-ratten gebruikt. De oedeemremming ten opzichte van de vergelijkingsgroep werd in procenten omgerekend.

Vergelijkingsmiddelen:

	hydrocortisonacetaat	orale ED50 = 19,00 mg/kg lichaamsgewicht
15	fenylbutazon	orale ED50 = 100,00 mg/kg lichaamsgewicht
	indometacine	orale ED50 = 7,24 mg/kg lichaamsgewicht.

De resultaten zijn in onderstaande tabellen G en H samengevat.

7909244

7909244

Tabel G
Vergelijk van de werking van indometacine met mengsels van indometacine en Phospholipon [®] 100

indometacine mg/kg p.o.	Phospholipon [®] 100 mg/kg p.o.	remming, %	aantal ratten
3,16	-	- 47,3	12
10	-	- 37,8	12
3,16	7,1	- 39,3	12
10	22,4	- 35,7	12
-	100	- 4,1	18

Tabel H

Vergelijking van de werking van indometacine en mengsels van indometacine en Phospholipon (R) 100 tegen rattepootoedeem met betrekking tot de tijd dosis indometacine: 10 mg/kg lichaamsgewicht; aantal ratten: 12

Tijd na toediening, uren	indometacine	remming, %		
		1 : 0,1	1 : 1	1 : 10
3	32	33	55	32
4	40	28	41	45
5	28	24	26	24
6	27	24	32	38

Voorbeeld I

Een hoeveelheid van 4,2g fenylbutazon (13,6 mmol) werd in 75 ml water gesuspenderd waarna 13,5 ml 1N NaOH-oplossing werden toegevoegd. Aan de gevormde heldere oplossing werden 5,45g (7,8 mmol) Phospholipon 100 onder roeren toegevoegd. De gevormde emulsie werd gelyofiliseerd. Vervolgens werden de aldus verkregen kristallen met een geschikte hulpstof gemengd, tot tabletten geperst of in capsules gebracht.

Voorbeeld II

Op dezelfde wijze als in voorbeeld I werd uit 1,5g (4,2 mmol) indometacine, 4,1 ml 1N NaOH-oplossing, 40 ml water en 3,35g (4,2 mmol) Phospholipon 45 een emulsie bereid die werd gelyofiliseerd.

Voorbeeld III

Op dezelfde wijze als in voorbeeld I werd uit 1,88g (10 mmol) acetylsalicylzuur, 10 ml 1N NaOH-oplossing, 25 ml water en 4g (5 mmol) Phospholipon 100 een emulsie bereid die werd gelyofiliseerd.

Voorbeeld IV

Op dezelfde wijze als in voorbeeld I werd uit 1,88g (10 mmol) acetylsalicylzuur, 1,46g DL-lysine, 30 ml water en 1,6g (2 mmol) Phospholipon 100 een emulsie bereid die werd gelyofiliseerd.

Voorbeeld V

Een hoeveelheid van 1,43g (4 mmol) indometacine en 3,2g (4 mmol) Phospholipon 100 werden in 50 ml warme ethanol opgelost. Na afdestilleren van de ethanol werd het residu met hulpstoffen gemengd en tot tabletten geperst of in capsules gebracht.

Voorbeeld VI

Acetylsalicylzuur-tabletten werden vervaardigd uit:

30	Acetylsalicylzuur	216 mg
	Phospholipon [®] 100	400 mg
	Aerosil	50 mg
	Na-carboxymethylcellulose	16 mg
	Cuttina H [®]	12 mg
35	Microkristallijne cellulose	150 mg

De bestanddelen werden gemengd en tot tabletten geprepareerd die in een drageertrommel met 20 mg hydroxypropylmethylcelluloseftalaat werden bekleed.

Voorbeeld VII

5	Acetylsalicylzuur-capsules werden vervaardigd uit:	
	Acetylsalicylzuur	108 mg
	Phospholipon [®] 80	200 mg
	Talk	3 mg
	Magnesiumstearaat	3 mg
10	Microkristallijne cellulose	100 mg
	Aerosil	25 mg

De bestanddelen werden gegranuleerd waarna capsules (500 mg hardgelatine-capsules) met de korrels werden afgevuld.

Tewerkgaande volgens de voorbeelden I, II en III werden in de hierna volgende voorbeelden tabletten en capsules met andere nietsteroïdale ontstekingsremmende middelen vervaardigd.

Voorbeeld VIII

	Indometacine-tabletten uit	
	30 mg indometacine en	
20	130 mg Phospholipon [®] 100.	

Voorbeeld IX

	Indometacine-tabletten uit	
	30 mg indometacine en	
	70 mg Phospholipon [®] 100H	

Voorbeeld X

25	Indometacine-capsules bevattende	
	30 mg indometacine	
	130 mg Phospholipon [®] 100	

Voorbeeld XI

30	Fenylbutazon-tabletten bevattende	
	105 mg fenylbutazon	
	140 mg Phospholipon [®] 100	

Voorbeeld XII

	Ibuprofen-tabletten bevattende	
35	100 mg ibuprofen	
	210 mg Phospholipon [®] 100	

7909244

Voorbeeld XIII

Acetylsalicylzuur-tabletten bevattende

220 mg acetylsalicylzuur

80 mg dipalmitoylfosfatidylcholine

- 5 Al deze preparaten zijn beter verdraagbaar en gaan de nevenwerkingen van de werkzame bestanddelen tegen.

7909244

C o n c l u s i e s

1. Oraal farmaceutisch preparaat dat een nietsteroïdaal ontstekingsremmend middel bevat, met het kenmerk, dat het preparaat daarnaast één of meer fosfolipiden bevat.
- 5 2. Preparaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat, de molverhouding nietsteroïdaal ontstekingsremmend middel en fosfolipide 1 : 0,1 tot 1 : 20 en bij voorkeur 1 : 0,5 tot 1 : 2 bedraagt.
3. Preparaat volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk,
10 dat, het fosfolipide fosfatidylcholine is.
4. Preparaat volgens conclusies 1 - 3, met het kenmerk, dat, het fosfolipide een mengsel is van fosfatidylcholine en fosfatidylinosiet.
5. Preparaat volgens conclusies 1 - 4, met het kenmerk,
15 dat, het nietsteroïdale ontstekingsremmende middel van het pyrazolon-type is, bij voorkeur fenylbutazon of oxyfenbutazon.
6. Preparaat volgens conclusies 1-4, met het kenmerk, dat, het nietsteroïdale ontstekingsremmende middel een salicyl-zuurderivaat is.
- 20 7. Preparaat volgens conclusies 1 - 4, met het kenmerk, dat, het nietsteroïdale ontstekingsremmend middel van het indool- of indaantype is.
8. Preparaat volgens conclusie 7, met het kenmerk, dat, het nietsteroïdale ontstekingsremmend middel indometacine is en
25 het fosfolipide fosfatidylcholine, en dat de molverhouding indometacine en fosfatidylcholine 1 : 0,2 tot 1 : 2 bedraagt.
9. Preparaat volgens conclusies 1 - 4, met het kenmerk, dat, het nietsteroïdale ontstekingsremmend middel van het fenyl-azijnzuurderivaat- of antranilzuurderivaattype is.
- 30 10. Preparaat volgens conclusie 6, met het kenmerk, dat, het preparaat acetylsalicylzuur en fosfatidylcholine in een molverhouding van 1 : 0,2 tot 1 : 2 bevat.
11. Preparaten, verbindingen en werkwijzen zoals beschreven in de beschrijving en voorbeelden.

7909244