
Octroiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8005357**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **In water oplosbare derivaten van niet-steriode ontstekingsremmende middelen en een werkwijze voor de vervaardiging daarvan.**
- ⑤1 Int.Cl.³: A61K31/205.
- ⑦1 Aanvrager: Dr. Ilona Kahan née Laszlo te Boedapest.
- ⑦4 Gem.: Ir. N.A. Stigter c.s.
Octrooibureau Los en Stigter B.V.
Weteringschans 96
1017 XS Amsterdam.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8005357.
- ②2 Ingediend 26 september 1980.
- ③2 Voorrang vanaf 27 september 1979, 21 augustus 1980.
- ③3 Land van voorrang: Hongarije (HU).
- ③1 Nummers van de voorrangsaanvragen: KA -1539 , KA -1539 .
- ②3 --
- ⑥1 --
- ⑥2 --

-
- ④3 Ter inzage gelegd 31 maart 1981.

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

In water oplosbare derivaten van niet-steroïde ontstekingsremmende middelen en een werkwijze voor de vervaardiging daarvan.

De uitvinding heeft betrekking op wateroplosbare derivaten van niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen en ook op therapeutische samenstellingen, die deze derivaten bevatten.

5 Niet-steroïde ontstekingsremmende middelen worden in toenemende mate gebruikt in de klinische praktijk voor heling van degeneratieve gewrichtsziekten of arthritis en ze worden gebruikt voor de behandeling van ontstoken locomotorziekten, jicht, spondylitis en daarmee verband houdende ziekten. De
10 therapeutische middelen worden in de literatuur geclassificeerd volgens hun chemisch karakter. Het gewone chemische kenmerk van de therapeutische middelen, die in deze uitvinding worden gebruikt, is een aromatische kern met een hydrofobe zijketen (of zijketens) en een zure groep (een carboxyl-
15 groep). De verbindingen zijn hydrofoob (lipofiel) en onoplosbaar in water. De oudste vertegenwoordigers van niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen zijn de salicylzuurderivaten, waarvan de nieuwere de volgende zijn: anthranilzuurderivaten, indolderivaten, naftaleenderivaten, en andere aryl-
20 carbonzuurderivaten.

De moederverbindingen zijn onoplosbaar in water, waarbij sommige derivaten snel ontleden in alkalische oplossingen; zodat injecteerbare oplossingen of andere waterige samenstellingen niet voor therapeutische doeleinden worden gebruikt.
25 Orale toediening in de vorm van tabletten, capsules, stropen en dergelijke worden gewoonlijk gebruikt of uiteindelijk worden suppositoria gebruikt voor de therapie van verschillende ziekten in de inwendige geneeskunde, reumatologie, dermatologie, stomatologie, oftalmologie, chirurgie, gynaecologie
30 en dergelijke. Het sterk verspreide gebruik in de therapie maakte de produktie noodzakelijk van geneesmiddelen, die in de darmen oplossen. Anderzijds werden pogingen gedaan om in wateroplosbare derivaten te maken van de hydrofobe verbindingen teneinde de absorptie te vergroten, de effectieve dosis
35 te verkleinen en daarmee de neveneffecten te verkleinen.

Indomethacine, algemeen bekend sinds 1963, wordt ge-

80 05 35 7

bruikt in de klinische praktijk sedert 1965 voor zijn doelmatige analgetische ontstekingsremmende en antipyretische eigenschappen. Omdat indomethacine verscheidene ongewenste neveneffecten vertoont na orale toediening, is het zoeken naar
5 nieuwe therapeutische ontstekingsremmende geneesmiddelen voortgezet. Ontstekingsremmende middelen, die vrij zijn van stikstof, veroorzaken minder ernstige neveneffecten, doch hun synthese op zich loste het optreden van potentieel zeer ernstige ongunstige effecten niet op.

10 Het is algemeen bekend dat een gedeelte van de ongunstige effecten van de moederverbindingen niet kan worden gescheiden van hun therapeutisch effect. De ontstekingsremmende geneesmiddelen vertonen inhibitie van enzymen, die deelnemen aan het metabolisme van intact weefsel ook in vitro (Vane,
15 J.R.: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. *Nature New Biology* 231, 232, 1971). Het meest bekende en het meest veelvuldig voorkomende neveneffect is de erosie van het maagslijmvlies, hetgeen versterkt wordt door de orale toediening van het ontstekings-
20 remmende geneesmiddel. De synthese van prostaglandine, dat ontsteking veroorzaakt, daalt en het slijmvlies wordt meer aantastbaar.

Verscheidene onderzoeken werden uitgevoerd voor toepassing van ontstekingsremmende geneesmiddelen in een
25 waterig milieu (ter vervaardiging van suspensies en oplossingen) door middel van het combineren van ontstekingsremmende middelen met verschillende verbindingen, therapeutische stoffen, dragers of oppervlakte actieve stoffen. Ter vergroting van het oplossen van indomethacine, flufenamine zuur of mefenamamine zuur stelde Dambis-Khahl voor om ureum en 4-dimethylamino-2,3-dimethyl-1-fenyl-pirrazolidon-5-on toe te voegen
30 (Can.J.Pharm.Sci. 11, 114-117, 1976). Krusko, E. (Farmaco Ed. Pract. 31, 463-472, 1976) stelde voor oppervlakte actieve stoffen van het niet-ionogene polyoxyethyleen type te gebruiken voor het oplossen van indomethacine. Ford, Rubinstein en
35 medewerkers (Pharm. Acta Helv. 53, 93-98, 1978) bestudeerden de inwerking van indomethacine en polyethyleenglycol (6000). Een suspensie kan worden bereid door het mengen van 85% polyethyleenglycol en 15% indomethacine. El Sabbagh, Chanem en
40 medewerkers (Pharmazie 33, 529-531, 1978) bestudeerden de in-

werking van oppervlakte actieve stoffen van het niet-ionogene (Tween) type, indomethacine en ureum ter verhoging van de oplosbaarheid van het therapeutische middel in water. Sanghavi en Kalib (Ind. J. Pharm. Sci. 40, 239, 1978) gebruiken penta-
5 erythritol voor de waterige suspensie van indomethacine. Pawolczyk, E., Knitter, B. (Kinetics of drug degradation. Deel 58: Method of preparation and stability of 3% aqueous indomethacin solution. Pharmazie 33, 586-588, 1978) produ-
10 ceerden een stabiele waterige oplossing, die 3% indomethacine bevatte door middel van het koken van het therapeutische middel met ethylureum en ethylcarbamaat. De zo verkregen verdunde oplossingen kwamen echter niet in algemeen gebruik. Hamada en medewerkers (Chem. Pharm. Bull. 23, 1205-11, 1975) deden
15 pogingen om het oplossen van flufenamine zuur en mefenamine zuur te verhogen door het gebruik van verschillende hulpstoffen.

Ondanks het grote aantal experimenten is er geen geschikte methode bekend voor intraveneuze, intramusculaire, locale, intraarticulaire, subconjunctivale toediening of voor
20 de destillatie van oogdruppels van niet-steroïde zure ontstekingsremmende middelen. De doseringshoeveelheid en de mate van neveneffecten daarvan kon derhalve tot nog toe niet worden veranderd.

Het doel van de uitvinding is de produktie van water-
25 oplosbare derivaten van niet-steroïde zure ontstekingsremmende middelen, die geschikt zijn voor therapeutisch gebruik, in het bijzonder voor peritoneale of andere injectie en geschikt zijn voor plaatselijke toediening. Daarbij kan de therapeutische verhouding van deze middelen worden vergroot, kan de doserings-
30 hoeveelheid worden verlaagd terwijl de doelmatigheid van deze middelen wordt gehandhaafd. De toediening van deze middelen is ook toegestaan in die gevallen waar de basisverbindingen niet konden worden gebruikt ten gevolge van ongewenste neveneffecten. Het gebruik van deze middelen is ook mogelijk in die
35 acute gevallen, waar een grotere doseringshoeveelheid een snelle therapeutische werking en herstel van de patiënt verzekert.

Volgens de uitvinding omvatten niet-steroïde zure ontstekingsremmende middelen die verbindingen, die een aromatische kern hebben met één of meer hydrofobe zijketens en een
40 zure (carbonzuur) groep, en die geclassificeerd kunnen worden

80 05 35 7

overeenkomstig het volgende:

- (a) salicylzuurderivaten: aspirine (acetylsalicylzuur);
- (b) anthranilzuurderivaten: flufenaminezuur 2- $\sqrt{3}$ -(trifluor-
methyl)anilino $\sqrt{3}$ benzoëzuur, nifluminezuur 2- $\sqrt{3}$ -(trifluor-
5 methyl)anilino $\sqrt{3}$ nicotinezuur, mefenaminezuur N-(2,3-xylyl)-
anthranilzuur,
- (c) indolderivaten: indomethacine 1-(p-chloorbenzoyl)-5-
methoxy-2-methylindol-3-azijnzuur;
- (d) naftaleenderivaten: naproxen d-2-(6-methoxy-2-naftyl)-
10 propionzuur;
- (e) andere arylcarbonzuren: aclofenac 4-allyloxy-3-chloor-
fenylazijnzuur; fenoprofeen α -dl-2-(3-fenoxyfenyl)pro-
pionzuur; ibuprofeen (2-(4-isobutylfenyl)propionzuur);
ketoprofeen (2-(3-benzoylfenyl)propionzuur); fenbufeen
15 ((3,4-bifenyl)carbonylpropionzuur); metiziaanzuur (10-
methyl-2-fenothiazinylazijnzuur).

Ter bereiding van de in water oplosbare derivaten van de ontstekingsremmende middelen zijn de volgende hydrofiele verbindingen gebruikt:

- 20 $\sqrt{3}$ tris(hydroxymethyl)aminomethaan $\sqrt{3}$ (TRIS)
- $\sqrt{3}$ bis(2-hydroxyethyl)-amino $\sqrt{3}$ tris(hydroxymethyl)-
methaan $\sqrt{3}$ (BIS-TRIS)
- $\{1,3-\sqrt{3}$ tris(hydroxymethyl)methylamino $\sqrt{3}$ -propaan $\}$
(BIS-TRIS-PROPAAN)
- 25 $3-\{ \sqrt{3}$ tris(hydroxymethyl)methyl $\sqrt{3}$ amino $\}$ -
propaansulfonzuur (TAPS)
- $2-\{ \sqrt{3}$ tris(hydroxymethyl)methyl $\sqrt{3}$ amino $\}$ -
ethaansulfonzuur (TES)
- N- $\sqrt{3}$ tris(hydroxymethyl)methyl $\sqrt{3}$ glycine (TRICINE)

30 Volgens de uitvinding bevatten de in water oplosbare derivaten van de ontstekingsremmende middelen tenminste 1 mol van de hydrofiele verbinding per mol ontstekingsremmend geneesmiddel; in het algemeen kan het laatstgenoemde ook in overmaat worden gebruikt.

35 De nieuwe in water oplosbare derivaten van de zure ontstekingsremmende geneesmiddelen worden geproduceerd door middel van het in contact brengen van het ontstekingsremmende middel met de hydrofiele component of zijn oplossing, die een oplossing in water kan zijn of een oplossing in een geschikt
40 organisch oplosmiddel. Het is voordelig de hydrofiele verbin-

ding op te lossen in water of in een polair organisch oplosmiddel en daarna wordt het ontstekingsremmende middel toegevoegd. Het nieuwe derivaat kan worden afgescheiden indien noodzakelijk door verdamping van het oplosmiddel of van het water in vacuum. Het zo verkregen residu vormt de verbinding, die moet worden gebruikt voor therapeutische doeleinden.

De uitvinding omvat deze therapeutische samenstelling en de vervaardiging daarvan, die een bovengenoemd niet-steroïdzuur ontstekingsremmend middel bevatten en een hydrofiele verbinding in een geschikte molaire verhouding met toevoegsels of bestanddelen.

Voor het doel van plaatselijke behandeling worden de oplossingen van de niet-steroïdezure ontstekingsremmende middelen opgenomen in oogdruppels of zalven. In deze samenstellingen kunnen in het algemeen eveneens therapeutische actieve verbindingen worden gebruikt, die verenigbaar zijn met de therapeutische middelen volgens de uitvinding.

De nieuwe therapeutische samenstellingen kunnen worden gebruikt als ontstekingsremmende, antipyretische en analgetische geneesmiddelen. Ze remmen de prostaglandine synthetase-activiteit in vitro. De concentraties van de waterige oplossingen van de bovengenoemde geneesmiddelen zijn 10-100 mg/ml of daarboven, de pH-waarden van de oplossingen zijn omstreeks 6,8-8,5. De verbindingen vervaardigd volgens de uitvinding kunnen worden opgeslagen in de vorm van een poeder gedurende jaren.

De derivaten volgens de uitvinding kunnen intraveneus, intramusculair, intraarticulair, subconjunctivaal of in de vorm van oogdruppels worden gebruikt. Het is zeer voordelig dat de onderhavige derivaten gemakkelijk oplosbaar zijn in water en ook in lipiden; bijv. is de verdelingscoëfficiënt (K) van het derivaat volgens de uitvinding van indomethacine in chloroform/water 1,0. Deze gunstige verdelingscoëfficiënt verzekert diffusie van de therapeutische actieve verbinding door het celmembraan en verzekert daarbij een constant hoog niveau in het weefsel. Derivaten bereid volgens de uitvinding zijn waarschijnlijk in de bloedvaten gebonden aan serumalbumine, overeenkomstig aan de moederverbindingen, en ze oefenen geen weefselbeschadigend effect uit. De derivaten bereid volgens de uitvinding en intraveneus toegediend bewezen

80 05 35 7

4x actiever te zijn in de door carrageen veroorzaakte oedeemproef dan de moederverbinding na orale toediening.

Het gebruik van de onderhavige uitvinding voor verschillende niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen en 5 voor de toedieningsroute wordt hieronder in de voorbeelden beschreven, doch is daartoe niet beperkt.

VOORBEELD I

Samenstelling voor therapeutisch gebruik wordt bereid uit de volgende verbindingen:

10 Droge vulstof	25 mg indomethacine
Oplossingsampul	50 mg TRIS in
	2 ml gedestilleerd water.

Nadat de droge vulstof is opgelost in het oplosmiddel is de uiteindelijke pH 6,8. De zo verkregen oplossing remt de 15 prostaglandine synthetase activiteit voor 90%.

Het therapeutische middel is niet irriterend, zodat het intraveneus, intramusculair, intraarticulair, subconjunctivaal of als oogdruppels kan worden toegediend.

Steriele ettering in het waterige lichaamsvocht, een 20 gevolg van vergrote permeabiliteit, wordt verminderd door instillatie van oogdruppels of subconjunctivale injectie. Injectie van arachidonzuur in het oog van het konijn vergrootte het eiwitgehalte van het waterige vocht 10-voudig tengevolge van de vergrote permeabiliteit. Na voorbehandeling van het 25 andere oog met indomethacine oogdruppels kreeg het waterige lichaamsvocht hoofdzakelijk een normaal eiwitgehalte.

VOORBEELD II

Voor de isolering van een in water oplosbaar indomethacinederivaat wordt 1000 g indomethacine opgelost in 10 l 30 methanol onder constant roeren bij kamertemperatuur en daarna wordt 1000 g TRIS in 1 l methanol toegevoegd. De zo verkregen oplossing wordt een weinig verwarmd en in vacuum ingedampt. Er moet voor worden gezorgd de 20°C niet te overschrijden. De zo verkregen witte kristallijne verbinding kan gemakkelijk in 35 water worden opgelost. In een concentratie van 100 mg/ml is de pH 6,4. Het smeltpunt van de verbinding is 148°C na herkristallisatie uit aceton-ethylether.

De therapeutische samenstelling kan worden gebruikt volgens voorbeeld I. Het kan ook worden gebruikt in een meng- 40 sel met geschikte bestanddelen voor orale toediening wanneer

80 05 35 7

ze wordt gevuld in capsules.

VOORBEELD III.

Voor oftalmologische doeleinden wordt 50 mg indomethacine, 36 mg TRIS, 10 mg citroenzuur en 10 mg boorzuur 5 gemengd en wordt het droge mengsel in capsules gevuld. De inhoud van de capsule kan worden opgelost in 10 ml water. De pH van de zo verkregen oplossing is 7,3 en de oplossing is isotoon. De oplossing kan worden gebruikt als oogdruppels.

VOORBEELD IV

10 Een zalf voor plaatselijke behandeling wordt gemaakt door een 1 ml oplossing te bereiden van het indomethacinederivaat volgens voorbeeld I en de zo verkregen waterige oplossing te mengen met 0,045 g cholesterol, 0,090 g paraffine-olie en 2,895 g gele vloeibare paraffine. De indomethacinezalf 15 heeft een locale ontstekingsremmende activiteit en kan worden gebruikt als zonnecrème.

VOORBEELD V

De indomethacine oplossing bereid volgens voorbeeld I wordt gelyofiliseerd. Na oplossen van het droge residu in 20 1 ml water kan de verkregen oplossing worden gebruikt voor overeenkomstige therapeutische doeleinden als aangegeven in voorbeeld I.

VOORBEELD VI

Een farmaceutische samenstelling wordt bereid uit de 25 volgende componenten:

Droge vulstof	50 mg indomethacine
Oplossingsampul	80 mg N- $\bar{\text{t}}$ ris (hydroxymethyl)- -ethyl $\bar{\text{t}}$ glycine (TRICINE)
30	2 ml gedestilleerd water.

Toediening: als in voorbeeld I.

VOORBEELD VII

Een farmaceutische samenstelling wordt bereid uit de volgende componenten:

35 Droge vulstof	50 mg indomethacine
Oplossingsampul	70 mg 1,3-bis $\bar{\text{t}}$ ris (hydroxymethyl)-methylamino $\bar{\text{t}}$ - propaansulfonzuur
	10 mg natriumpyrosulfiet
40	30 mg polyvinylpyrrolidon

80 05 35 7

2 ml gedestilleerd water.

Toediening: dezelfde als in voorbeeld I.

VOORBEELD VIII

Een therapeutische samenstelling wordt bereid uit de
5 volgende componenten:

	Droge vulstof	50 mg indomethacine
	Oplossingsampul	120 mg 3- \sqrt tris (hydroxymethyl)- methylamino \sqrt ethaansul- fonzuur
10		2 mg natriumpyrosulfiet
		20 mg polyvinylalcohol
		2 ml gedestilleerd water

Toediening: als in voorbeeld I.

VOORBEELD IX

15 Een farmaceutische samenstelling wordt bereid uit de
volgende componenten:

	Droge vulstof	230 mg naproxen d-2-(6'-me- thoxy-2'-naftyl)-pro- pionzuur
20	Oplossingsampul	360 mg TRIS 10 ml gedestilleerd water

Na de droge vulstof in het oplosmiddel te hebben opge-
lost is de eind pH 8,0. Toediening: als in voorbeeld I.

VOORBEELD X

25 In water oplosbaar naproxen wordt geïsoleerd door
230 mg naproxen op te lossen in 5 ml methanol en 180 mg TRIS
toe te voegen en door erop volgend verdampen van het oplosmid-
del bij 25°C. Wanneer het droge residu wordt opgelost in 10 ml
water is de pH 8,0. De heldere oplossing kan 1 week worden
30 opgeslagen bij 4°C zonder vermindering van de therapeutische
werkzaamheid.

VOORBEELD XI

Voor de produktie van in water oplosbaar nifluminezuur
wordt 2800 mg nifluminezuur (2- \sqrt 3-trifluormethyl)anilino \sqrt -
35 nicotinezuur) opgelost in 500 ml methanol en wordt 3600 mg
TRIS in 400 ml methanol toegevoegd. Na volledig oplossen
wordt de oplossing aangevuld tot 1000 ml. 50-50 ml monsters
worden in vacuum verdampt. De droge residuen zijn equivalent
met 140 mg nifluminezuur elk. Het droge residu kan bij kamer-
40 temperatuur worden opgeslagen gedurende jaren zonder verminde-

ring van de werkzaamheid.

Het droge residu kan worden opgelost in 2,5 ml gedestilleerd water en kan parenteraal worden toegediend. De waterige oplossing kan worden opgeslagen bij 4°C gedurende 1 week 5 zonder vermindering van de werkzaamheid.

VOORBEELD XII

Een farmaceutische samenstelling wordt bereid uit de volgende componenten:

10	Droge vulstof	50 mg fenoprofeen (α -dl-2-(3-fenoxyfenyl)propionzuur)
		72 mg ethyleendiamine-tetra-azijnzuur.
15	Oplossingsampul	144 mg TRIS 2 ml gedestilleerd water.

Na oplossen van de droge vulstof in het oplosmiddel is de pH 7,2. Toediening: als in voorbeeld I.

VOORBEELD XIII

20 Een farmaceutische samenstelling wordt bereid uit de volgende componenten:

	Droge vulstof	230 mg naproxen / \bar{d} -2-(6'-methoxy-2'-naftyl)-propionzuur/
25	Oplossingsampul	430 mg BIS-TRIS-PROPAAN 10 ml gedestilleerd water.

Na oplossen van de droge vulstof in het oplosmiddel is de pH 7,9. Toediening: als in voorbeeld I.

VOORBEELD XIV

30 Een farmaceutische samenstelling wordt bereid uit de volgende componenten:

	Droge vulstof	200 mg acetylsalicylzuur
	Oplossingsampul	790 mg TRIS 10 ml gedestilleerd water.

35 Na oplossen van de droge vulstof in het oplosmiddel is de eind-pH 7,8. De oplossing kan worden toegediend als in voorbeeld I. De droge vulstof kan worden gevuld in capsules en oraal worden toegediend.

C O N C L U S I E S

1. Nieuwe derivaten van niet-steroïde zure ontstekingsremmende middelen, waarvan het ontstekingsremmende molecuul een aromatische kern omvat, die één of meer hydrofobe zijketen(s) en een zure carbonzurgroep bevat en een hydrofiele component, gekozen uit de groep van tris(hydroxymethyl)aminomethaan; $\sqrt{\text{bis(2-hydroxyethyl)-amino}}$ -tris(hydroxymethyl)methaan, 1,3-bis $\sqrt{\text{tris(hydroxymethyl)-methylaminopropaan}}$, 3- $\sqrt{\text{tris(hydroxymethyl)methyl}}$ -aminopropaansulfonzuur, 2- $\sqrt{\text{tris(hydroxymethyl)methyl}}$ -aminoethaansulfonzuur en N- $\sqrt{\text{tris(hydroxymethyl)-methyl}}$ -glycine of een mengsel daarvan.

2. Nieuwe derivaten volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat ze acetylsalicylzuur als ontstekingsremmend middel en een hydrofiele component bevatten.

3. Nieuwe derivaten volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat ze flufenamine-zuur $\sqrt{2-(3\text{-trifluormethyl)-anilinobenzoëzuur}}$ en een hydrofiele component bevatten.

4. Nieuwe derivaten volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat ze nifluminezuur (2- $\sqrt{3\text{-trifluormethyl-anilino}}$ nicotinezuur) en een hydrofiele component bevatten.

5. Nieuwe derivaten volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat ze mefenaminezuur (N-2,3-xylyl)anthranilzuur) en een hydrofiele component bevatten.

6. Nieuwe derivaten volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat ze indomethacine (1-(p-chloorbenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-azijnzuur) en een hydrofiele component bevatten.

7. Nieuwe derivaten volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat ze naproxen (d-2-(6-methoxy-2-naftyl)propionzuur) en een hydrofiele component bevatten.

8. Nieuwe derivaten volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat ze aclofenac (4-allyloxy-3-chloorfenylazijnzuur) en een hydrofiele component bevatten.

9. Nieuwe derivaten volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat ze fenoprofeen (α -dl-2-(3-fenoxyfenyl)propionzuur) en een hydrofiele component bevatten.

10. Nieuwe derivaten volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat ze ibuprofeen (2-(4-isobutylfenyl)pro-

80 05 357

pionzuur) en een hydrofiele component bevatten.

11. Nieuwe derivaten volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat ze ketoprofeen (2-(3-benzoylfenyl)propionzuur) en een hydrofiele component bevatten.

5 12. Nieuwe derivaten volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat ze fenbufeen ((3,4-bifenyl)carbonylpropionzuur) en een hydrofiele component bevatten.

13. Nieuwe derivaten volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat ze metiziaanzuur (10-methyl-2-fenothiazinylazijnzuur) en een hydrofiele component bevatten.

10 14. Nieuwe derivaten volgens conclusies 1 - 13, met het kenmerk, dat ze tenminste 1 mol hydrofiele component per mol ontstekingsremmend middel bevatten.

15 15. Werkwijze voor de bereiding van nieuwe derivaten van zure niet-steroïde ontstekingsremmende middelen, met het kenmerk, dat 1 mol van een niet-steroïd zuur ontstekingsremmend middel en tenminste 1 mol van een hydrofiele component in contact worden gebracht in een waterig of een polair organisch oplosmiddel en desgewenst het produkt

20 wordt geïsoleerd na verwijdering van het oplosmiddel.

16. Werkwijze volgens conclusie 15, met het kenmerk, dat de hydrofiele component wordt opgelost in water of een oplosmiddel en de niet-steroïde ontstekingsremmende verbinding wordt toegevoegd als vaste stof.

25 17. Werkwijze volgens conclusie 15, met het kenmerk, dat het nieuwe derivaat wordt verkregen door verdamping van het water of het oplosmiddel dat gebruikt is, bij voorkeur beneden 30°C.

18. Farmaceutische samenstellingen, vooral voor analgetische, ontstekingsremmende, anti-flogistische en anti-pyretische doeleinden in de vorm van parenterale injecties of oogdruppels, die de nieuwe derivaten volgens conclusie 1 bevatten en een toevoegsel, of een bestanddeel, dat gebruikt wordt in farmaceutische samenstellingen.

35 19. Therapeutische toepassing van de nieuwe derivaten volgens conclusie 1 voor farmaceutische, vooral analgetische, ontstekingsremmende, anti-flogistische en anti-pyretische doeleinden.