



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **250 465 A1**3(51) A 61 K 31/195
A 61 K 6/00**AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN**

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP A 61 K / 253 829 1	(22)	09.08.83	(44)	14.10.87
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71) Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, 1080, DD

(72) Dunker, Martin, Dr. med.; Bluth, Rüdiger, Dr. sc. med.; Jödecke, Olaf, Dipl.-Stom.; Jödecke, Ute, Dipl.-Stom., DD

(54) Verfahren zur Herstellung eines neuen Arzneimittels

(57) Verfahren zur Herstellung eines neuen Arzneimittels zur Behandlung der Periodontitis, der Gingivitis, von Zahnlockerungen infolge Fehlbelastung, pathologischem Geschehen im Rahmen der Endodontie und der chirurgischen Stomatologie. Das Ziel der Erfindung besteht darin, ein neues Verfahren für Arzneimittel vorzuschlagen, wobei dieses einen bereits pharmazeutisch charakterisierten, pharmakologisch-toxikologisch getesteten und klinisch erprobten Wirkstoff bei anderer Indikationsstellung enthält. Das Ziel der Erfindung wird dadurch erreicht, indem dieser Wirkstoff, die p-Aminomethylbenzoesäure (PAMBA), mit festen oder flüssigen Trägerstoffen vermischt und anschließend in die gewünschte Arzneiform gebracht wird. Der Wirkstoff wird beim Menschen oral von 30 mg bis 6 g, parenteral von 15 mg bis 3 g, bevorzugt in 3 bis 4 Einzeldosen, oder lokal, bei geeigneter Konfektionierung und Variation der Konzentration (im allgemeinen 5 mg bis 1 g) verabreicht.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung eines neuen Arzneimittels zur Behandlung der Periodontitis, der Gingivitis, von Zahnlockerungen infolge Fehlbelastung, der pathologischen Geschehen im Rahmen der Endodontie und der chirurgischen Stomatologie, **gekennzeichnet dadurch**, daß Antifibrinolytika, insbesondere p-Aminomethylbenzoesäure (PAMBA) und E-Aminocaprinsäure (EACA) mit festen, flüssigen oder gasförmigen Trägerstoffen oder anderen bekannten Wirkstoffen gemischt und anschließend in allen üblichen Applikationsformen, wie Tabletten, Pulver, Dragees, Kapseln, Suppositorien und Ampullen sowie in geeigneten Konfektionierungen zur lokalen Applikation gebracht wird.
2. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß Arzneiformen, wie Tabletten, Pulver, Kapseln oder Suppositorien, von 30 mg bis 6 g Wirkstoff, Ampullen von 15 mg bis 3 g Wirkstoff und Konfektionierungen bei Variation des Wirkstoffgehaltes zur örtlichen Applikation im Rahmen der Indikationsstellungen des Fachgebietes der Stomatologie hergestellt werden.

Hierzu 4 Seiten Zeichnungen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines neuen Arzneimittels zur Behandlung der Peridontitis, der Gingivitis, von Zahnlockerungen infolge Fehlbelastung, sowie die Anwendung im Rahmen der Endodontie und der chirurgischen Stomatologie.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Zu den weitverbreitetsten Substanzen mit der klinischen Indikationsstellung als Antifibrinolytika gehören:

p-Aminomethylbenzoesäure — PAMBA

E-Aminocaprinsäure — EACA

Diaminomethylzyklohexancarbonsäure — AMCA

Die Herstellung der Arzneimittel erfolgt z. B. als Tablette folgendermaßen, indem außer dem Wirkstoff Füll-, Gleit-, Binde- und Sprengmittel verwendet werden. Solche Mittel sind:

— Stärke

— Dextran

— Natriumcarboxymethylamylpektin

— Aluminiumsilikat

— Fettalkohole

— Natriumalkylsulfate

— Gelatine

PAMBA-Tabletten werden nach folgender Vorschrift hergestellt: 500g PAMBA

100g Tablettengranulat,

bestehend aus 70% Kartoffelstärke

30% Milchzucker

Glycerin

Gelatinelösung

50g Talkum

650g = 2000 Tabletten

Die Mängel dieser bekannten Verfahren bestehen darin, daß der aus den Zubereitungen oder konfektionierten Präparaten im Organismus freigesetzte Wirkstoff PAMBA (und auch andere Wirkstoffe aus der Pharmakonklasse der Antifibrinolytika) als Therapeutikum, bei oraler, parenteraler oder lokaler Applikation, nur bei den aus der Literatur bekannten Indikationsstellungen, z. B. als Antifibrinolytikum genutzt werden kann, nicht aber bei o. g. Indikationsstellungen im Rahmen des stomatologischen Fachgebietes.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht darin, ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zu entwickeln, das neue Indikationsstellungen für das Fachgebiet der Stomatologie erschließt.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung eines solchen Arzneimittels zu entwickeln. Es wurde überraschenderweise gefunden, daß sich PAMBA besonders vorteilhaft zur Herstellung von Arzneimitteln eignet:

- gegen Gingivitis (plaquebedingte Gingivitis, akute Gingivitis, akute nekrotisierende ulzerative Gingivitis, traumatogene Gingivitis, hormonell bedingte Gingivitis und nachfolgende pathologisch-anatomische Veränderungen des Zahnhalteapparates und seiner Umgebung in akuter, subakuter, subchronischer und chronischer Form);
- gegen Periodontitis (juvenile Periodontitis, progressiv akute Periodontitis, periodontaler Abszeß, Periodontitis mit besonderen Gingivaveränderungen, akute Periodontitis, akute nekrotisierende ulzerative Periodontitis, traumatogene Periodontitis, hormonell bedingte Periodontitis, desquamative Periodontitis und nachfolgenden pathologisch-anatomischen Veränderungen des Zahnhalteapparates und seiner Umgebung in akuter, subakuter, subchronischer und chronischer Form);
- gegen Atrophie des Periodonts (Gingivaatrophie, Periodontatrophie und nachfolgende pathologisch-anatomische Veränderungen des Zahnhalteapparates und seiner Umgebung in akuter, subakuter, subchronischer und chronischer Form);
- gegen Gingivahyperplasie (Gingivafibromatose und nachfolgende pathologisch-anatomische Veränderungen des Zahnhalteapparates und seiner Umgebung in akuter, subakuter, subchronischer und chronischer Form);
- gegen Zahnlockerungen infolge Fehlbelastung durch traumatische Okklusion, infolge angeborener und erworbener Zahnfehlstellungen, während und nach kieferorthopädischer bzw. orthodontischer Behandlung und infolge altersbedingter, chronisch-destruktiver Prozesse;
- bei pathologisch-anatomischen Veränderungen der Pulpa, des Periodonts und seiner Umgebung in akuter, subakuter, subchronischer und chronischer Form, die im Rahmen der Endodontie bei pathologischen Prozessen in Form der Pulpitis acuta coronalis, der Pulpitis acuta radicularis, der Pulpitis chronica clausa, der Pulpitis chronica aperta granulomatosa und Pulpitis chronica aperta ulcerosa auftreten können;
- bei pathologisch-anatomischen Veränderungen des Zahnhalteapparates und seiner Umgebung in akuter, subakuter, subchronischer und chronischer Form die im Rahmen der chirurgischen Stomatologie als unspezifische Weichteilerkrankungen (Erkrankungen, die sich klinisch in Form des Ödems, des Infiltrates, des Abszesses und der Phlegmone darstellen, der odontogen bedingten subperiostalen und submukösen Infektionen, der odontogen bedingten Zysten, des Dolor post extractionem, der Dentitio difficilis sowie von Infektionen im Bereich eines retinierten Zahnes, der Osteomyelitis und iatrogen bedingten Verletzungen).

Als erfindungsgemäßes Verfahren eines solchen Arzneimittels kommen alle an sich bekannten Verfahren in Frage, die die Herstellung der üblichen oralen und parenteralen Applikationsformen, wie Tabletten, Pulver, Dragees, Kapseln, Suppositorien und Ampullen sowie Konfektionierungen zur örtlichen Applikation zum Inhalt haben. Dabei wird der Wirkstoff mit festen oder flüssigen Trägerstoffen vermischt und anschließend in die gewünschte Arzneiform gebracht.

Der Wirkstoff wird beim Menschen oral oder rektal in Tagesdosen von 30 mg bis 6 g, die bevorzugt in 3 bis 4 Einzeldosen verabreicht werden, appliziert.

Bei parenteraler Applikation genügt im allgemeinen eine Menge von 15 mg bis 3 g.

Bei örtlicher Applikation werden im allgemeinen 5 mg bis 1 g Wirkstoff angewandt.

Die Vorteile des erfindungsgemäßen Verfahrens gegenüber dem Stand der Technik sollen mit einigen Versuchsergebnissen über die Wirkung des so hergestellten Arzneimittels belegt werden.

1. Klinische Wirksamkeit

Die klinische Wirksamkeit von PAMBA bezüglich der genannten Indikationsstellungen wurde mit bekannten Methoden geprüft und mit der Wirkung bekannter Pharmaka verglichen.

2. Wirksamkeit im Tierversuch

Einige Versuchsergebnisse bezüglich des Wirkungsvergleiches von PAMBA und D-Penicillamin, wobei letzteres neben seinem Einsatz als Chelatbildner bei Schwermetallintoxikationen auch bei rheumatoiden Arthritiden therapeutisch genutzt wird, werden in den Abbildungen 1 bis 4 dargestellt.

An einem typischen experimentellen Tiermodell, mit Relevanz zu o. g. pathologischen Prozessen beim Menschen, konnte gezeigt werden, daß bei Applikation des hergestellten Arzneimittels mit dem Wirkstoff PAMBA der Hydroxyprolin- und Kollagengehalt im entnommenen Gewebe bei starker Belastung des Zahnhalteapparates und seiner Umgebung signifikant vermindert ist. Im Gegensatz dazu war D-Penicillamin wirkungslos. Der besondere Vorteil des erfinderischen Verfahrens liegt darin, daß bei Anwendung des Arzneimittels am Menschen bei o. g. Indikationsstellungen der pathologisch-physiologische Circulus vitiosus, ausgelöst durch die genannten Primärerkrankungen sowie nachfolgend begleitet durch eine Proliferation von Kollagengewebe, das dann seinerseits die entsprechenden degenerativen Veränderungen verstärkt, unterbrochen wird.

Von PAMBA konnte eine 1%ige wäßrige, kalte Lösung bzw. eine 4%ige wäßrige, warme Lösung hergestellt werden. Außerdem ist die Substanz gut löslich in Alkohol, Dimethylsulfoxid und Dimethylformamid.

Ausführungsbeispiel

1. 300g PAMBA mit 35g Kartoffelstärke und 15g Milchzucker vermischt und anschließend mit Glycerin, Gelatinelösung und 25g Talkum granuliert. Aus den Granulaten werden 1 000 Tabletten gepreßt. Die Tabletten stehen dann zur oralen Applikation zur Verfügung.
2. 60mg PAMBA werden in physiologische Kochsalzlösung eingebracht und dann mit NaOH neutralisiert unter Bildung des Natriumsalzes der p-Aminomethylbenzoesäure und stehen in Ampullenform zur Verfügung (2 ml).
3. 300mg PAMBA werden in physiologische Kochsalzlösung eingebracht und mit NaOH neutralisiert unter Bildung des Natriumsalzes der p-Aminomethylbenzoesäure. Die so hergestellten Lösungen und andere Konzentrationsreihen werden konfektioniert in 10-ml-Flaschen mit Schraubverschluß und stehen zur lokalen Applikation, z. B. Pinselung u. a. der Gingiva, zur Verfügung.
4. Gelatinefolien mit einem Gehalt von 1% des Natriumsalzes der p-Aminomethylbenzoesäure sowie Gelatinefolien mit höheren oder niedrigeren Gehalten des Natriumsalzes der p-Aminomethylbenzoesäure stehen zur lokalen Applikation, u. a. auf die Gingiva, zur Verfügung.
5. Andere Konfektionierungen zur örtlichen Applikation, u. a. auf die Gingiva, bei Variation des Gehaltes an Natrium-p-Aminomethylbenzoat wurden analog entwickelt.

Legenden

Abb. 1

Einfluß von p-Aminomethylbenzoesäure (PAMBA) auf den Hydroxyprolinegehalt der Gingiva und des Zahnhalteapparates von männlichen Wistarratten im Belastungstest.

Belastung des Zahnhalteapparates durch einen Zugfederdraht zwischen Nagezahn und erstem Molaren über einen Zeitraum von 4 Wochen. Tägliche zweimalige lokale Applikation von PAMBA (20 mg/kg Körpergewicht) ins Vestibulum in Höhe des ersten Molaren.

Kontrolltieren (K) wurde unter den gleichen experimentellen Bedingungen 0,9%ige NaCl-Lösung appliziert. Injektionsvolumen 0,2 ml/100g Körpergewicht. Gewebeproben wurden nach 4 Wochen dem Zahnhalteapparat entnommen. Gewichte der Versuchs- und Kontrolltiere unterschieden sich während der Versuchsdauer nicht signifikant. Haltungsbedingungen der Versuchstiere: 12Std. Hell-Dunkel-Rhythmus, Wasser und Futter ad libidum.

Auftragung des Mittelwertes (\bar{x}) und des Standardfehlers des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) n = Anzahl der Versuchstiere. Berechnung der Signifikanzschwellen für t nach Student. Irrtumswahrscheinlichkeit: $p < 0,025$ - *; $p < 0,001$ - **.

Abb. 2

Einfluß von p-Aminomethylbenzoesäure (PAMBA) auf den Kollagengehalt der Gingiva und des Zahnhalteapparates von männlichen Wistarratten im Belastungstest.

Versuchsdurchführung s. Legende der Abb. 1 Auftragung von \bar{x} und $s_{\bar{x}}$, $p < 0,025$ - *; $p < 0,001$ - **.

Abb. 3

Einfluß von D-Penicillamin (DPC) auf den Hydroxyprolinegehalt der Gingiva und des Zahnhalteapparates von männlichen Wistarratten im Belastungstest.

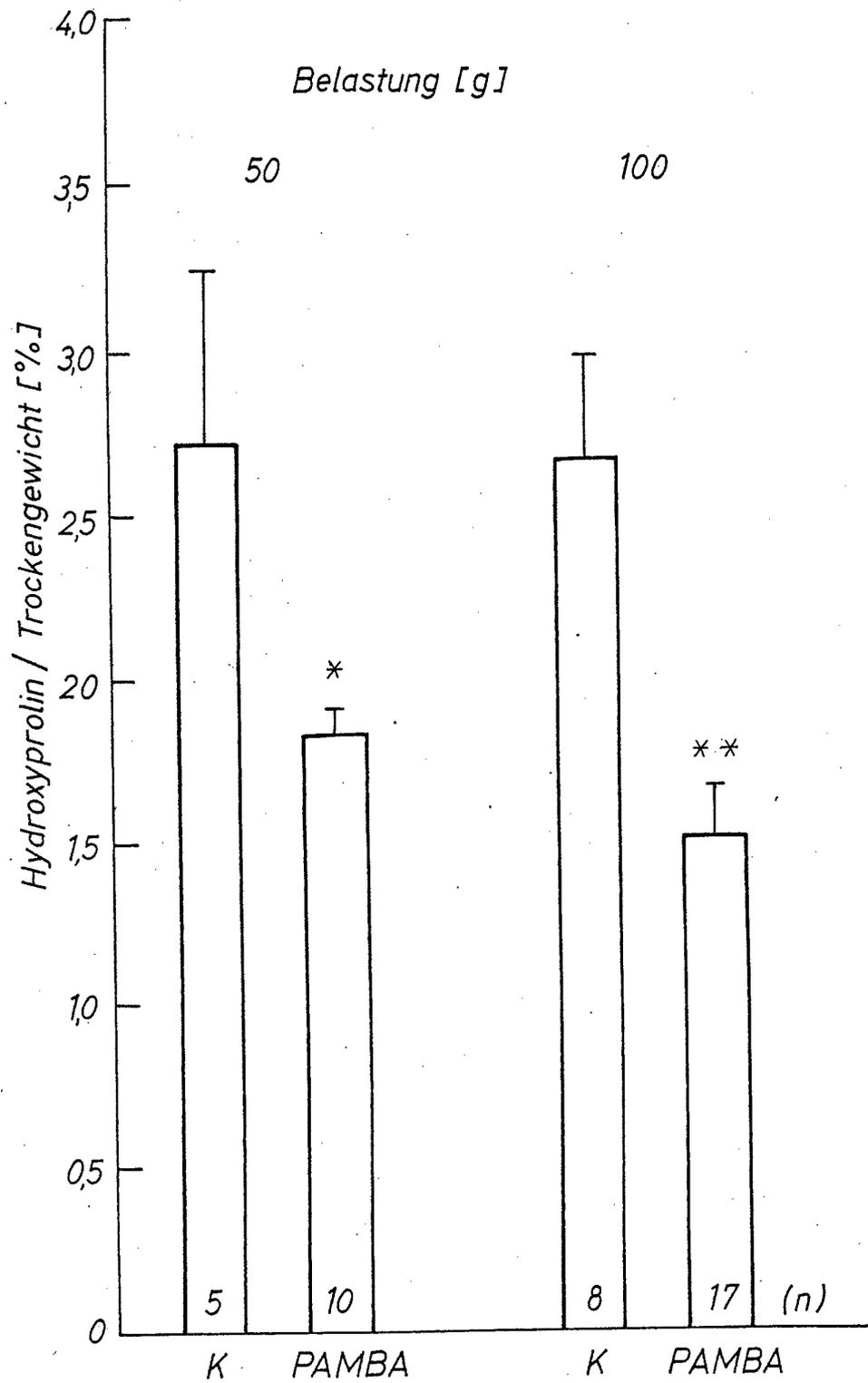
Tägliche einmalige orale Applikation von DPC (166 mg/kg Körpergewicht) in 1%iger Äthoxoselösung (0,5 ml/100g Körpergewicht) über einen Zeitraum von 4 Wochen. Kontrolltiere erhielten 0,5 ml/100g Körpergewicht Äthoxose.

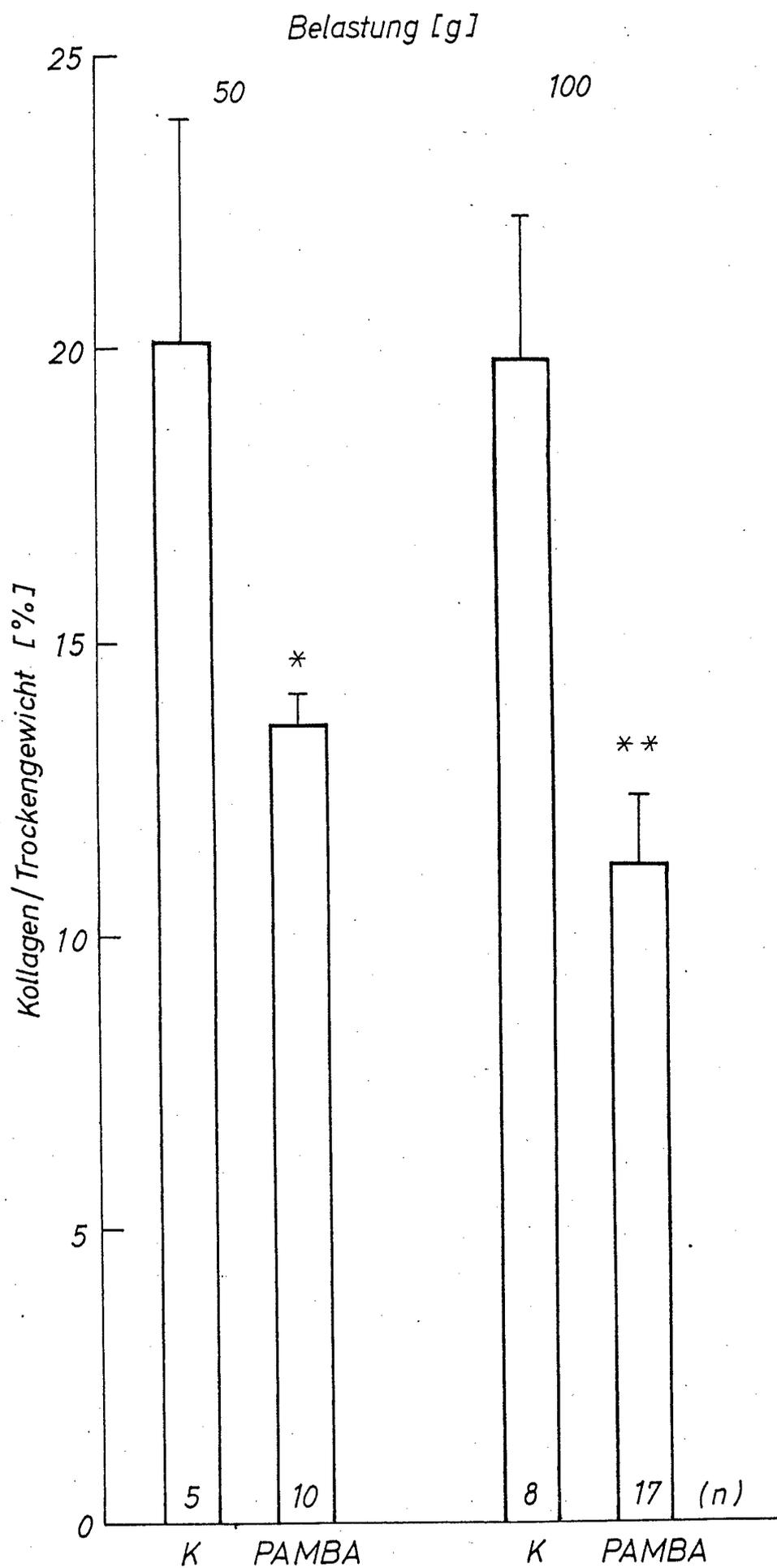
Versuchsdurchführung s. Legende der Abb. 1. Auftragung von \bar{x} und $s_{\bar{x}}$. Unterschiede zwischen Versuchs- und Kontrolltieren nicht signifikant.

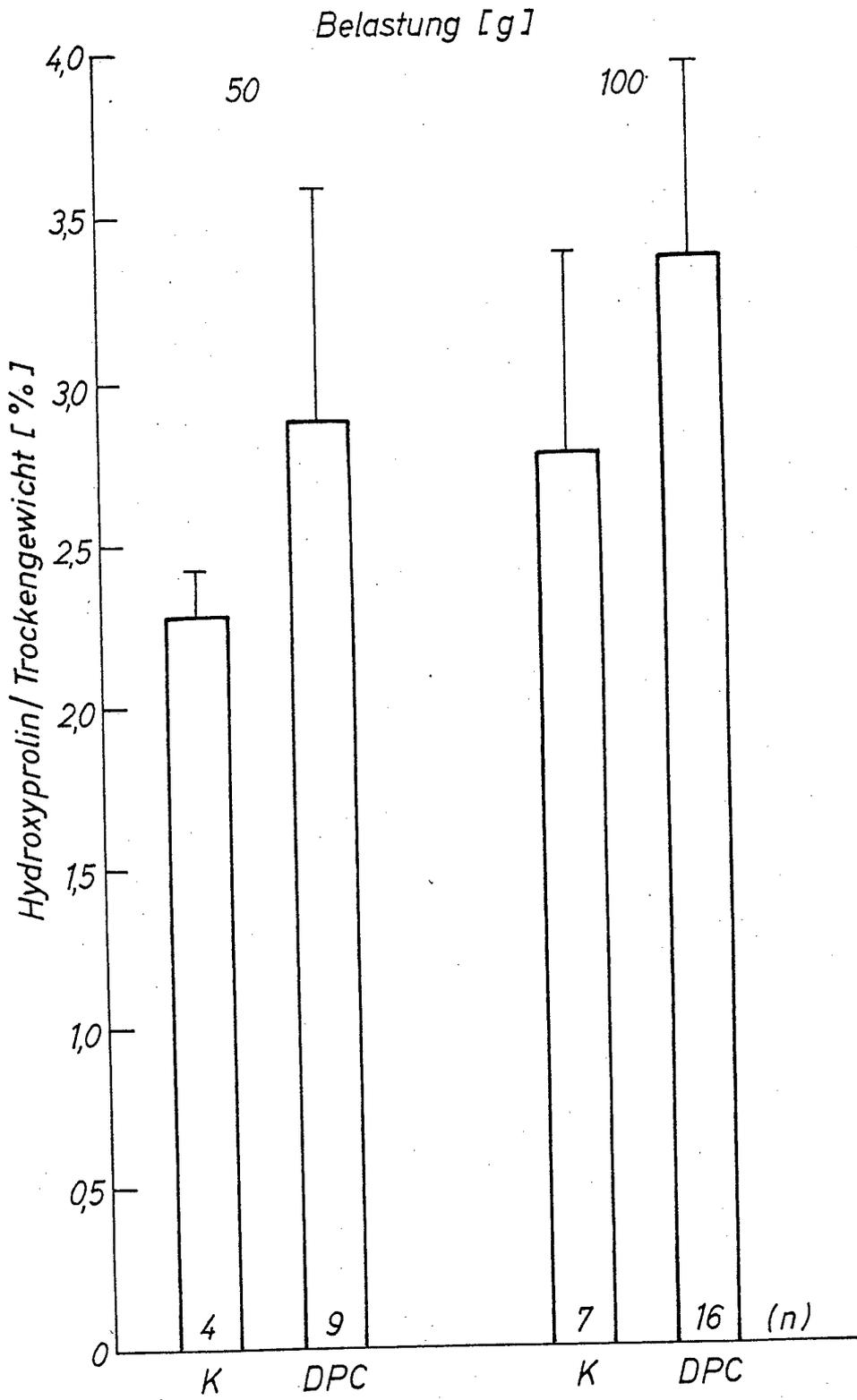
Abb. 4

Einfluß von D-Penicillamin (DPC) nach oraler Applikation auf den Kollagengehalt der Gingiva und des Zahnhalteapparates von männlichen Wistarratten im Belastungstest.

Versuchsdurchführung s. Legende der Abb. 1. Auftragung von \bar{x} und $s_{\bar{x}}$. Unterschiede zwischen Versuchs- und Kontrolltieren nicht signifikant.







18. NOV. 1983 * 130271

Belastung LGJ

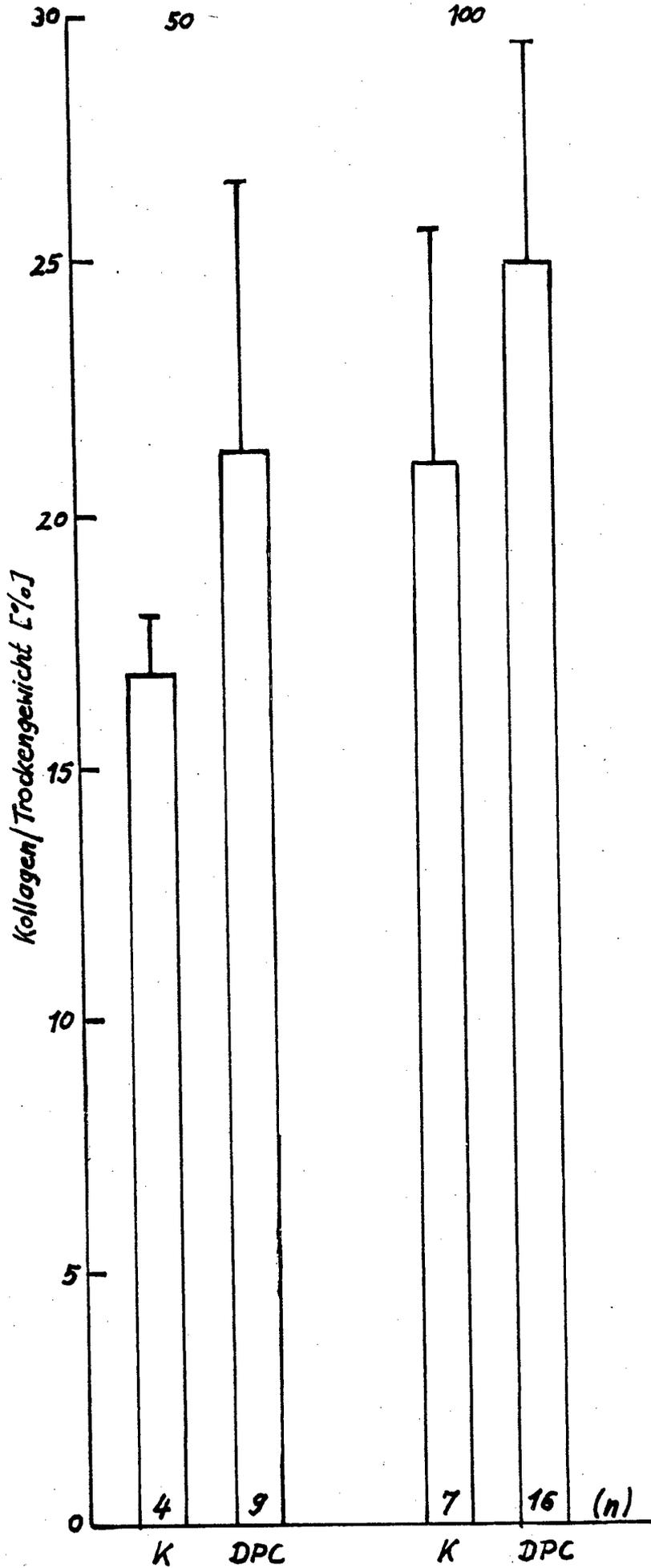


Abb.: 4