



⑫ A Terinzagelegging ⑪ 8600381

Nederland

⑲ NL

-
- ⑤4 **Combinatie bevattende als werkzame bestanddelen een centraal pijnstillend middel en adenine.**
- ⑤1 Int.Cl⁴.: A61K45/00, A61K47/00.
- ⑦1 Aanvrager: Roussel-Uclaf, Société Anonyme te Parijs, Frankrijk.
- ⑦4 Gem.: Ir. J.A. van der Veken c.s.
OCTROOI- EN MERKENBUREAU VAN EXTER
Willem Witsenplein 3-4
2596 BK 's-Gravenhage.

-
- ⑳ Aanvraag Nr. 8600381.
- ㉑ Ingediend 14 februari 1986.
- ㉒ Voorrang vanaf 14 februari 1985.
- ㉓ Land van voorrang: Frankrijk (FR).
- ㉔ Nummer van de voorrangsaanvraag: 8502098 .
- ㉕ - -

-
- ㉖ Ter inzage gelegd 1 september 1986.

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

Korte aanduiding: Combinatie bevattende als werkzame bestanddelen een centraal pijnstillend middel en adenine

De uitvinding heeft betrekking op de combinatie bevattende als werkzame bestanddelen:

- a) een centraal pijnstillend middel,
 - b) adenine voor een gelijktijdig, gescheiden of in de tijd verlengd
- 5 gebruik bij een pijnstillende behandelingsmethode van het menselijk of dierlijk lichaam.

De centrale of narcotische pijnstillende middelen worden traditioneel beschouwd dezelfde eigenschappen te bezitten als morfine; zij veroorzaken een toxomanie en leiden tot een respiratoire depressie.

- 10 De meest in de geneeskunde gebruikte synthetische morfineverbindingen zijn pethidine, dextromoramide en pentazocine. De verbindingen bezitten dezelfde nadelen als morfine en het onderzoek van verbindingen die hetzelfde krachtige pijnstillende effect bezitten als het morfine en vrij zijn van toxicomanogene werking is tot nu toe onvruchtbaar gebleven.

- 15 Gevonden is nu dat als men adenine combineert met een centraal pijnstillend middel, dit leidt tot een pijnstillend effect groter dan dat wat men zou kunnen verwachten met alleen het pijnstillend middel.

- 20 Zo is tijdens een proef bij het dier, de potentialisering van het effect van een pijnstillend middel verkregen door het te verenigen met een onwerkzame dosis adenine.

- 25 De combinatie, die het onderwerp der uitvinding vormt, maakt het derhalve mogelijk een belangrijke pijnstillende werking te verkrijgen, onder gebruik van een kleinere hoeveelheid centraal pijnstillend middel dan noodzakelijk zou zijn voor het verkrijgen van dezelfde werking en op deze wijze de neveneffecten van het gebruikte pijnstillende middel te verminderen.

Men ziet duidelijk het belang van de combinatie, die het onderwerp der uitvinding vormt, in de menselijke geneeskunde, daar deze het mogelijk maakt om de ongewenste effecten van verschillende in de geneeskunde gebruikte centrale pijnstillende middelen te verminderen.

- 30 Het in de combinatie gebruikte centrale pijnstillende middel is bij voorkeur morfine of een synthetische vervangingsverbinding voor het morfine.

De uitvinding heeft derhalve betrekking op de combinatie die gekenmerkt

is doordat deze als centraal pijnstillend middel morfine, pethidine, pentazocine of dextromoramide bevat.

De ongewenste effecten die samenhangen met de toediening van pijnstillende morfineverbindingen in de gebruikelijke dosis zijn bekend:

- 5 1. misselijkheid, braken.
2. constipatie.
3. respiratoire depressie.
4. fysische en/of psychische gewenning tijdens langdurige behandelingen.
- e 10 5. gebre ksyndroom bij het stoppen van de behandeling omvattende: mydriase, spiersamentrekkingen, hoofdpijnen, overmatig zweten, braken, diarrhee, tachycardie, poliepvorming, hyperthermie, hypertensie...

Het synergistische pijnstillende effect, verkregen dankzij de combinatie blijkt derhalve bijzonder nuttig voor het verminderen van de fysische en psychische afhankelijkheid, alsmede de gewenning die zich ontwikkelt tijdens herhaalde toedieningen van pijnstillende middelen van het morfine-type.

Men kan derhalve stellen dat de combinatie van adenine met een pijnstillend middel van het morfine-type werkt als een "morfinebesparingsmiddel".

De uitvinding heeft derhalve in het bijzonder betrekking op de combinatie gekenmerkt doordat het centrale pijnstillende middel dat het bevat morfine is.

De potentialisering van het effect van het centrale pijnstillende middel wordt toegelicht door de verderop beschreven farmacologische onderzoeken bij de rat of de muis.

Het potentialiserende effect is derhalve waargenomen met verschillende pijnstillende middelen, zoals morfine of een op plaats twee gesubstitueerde enkefalineverbinding.

30 Volgens het resultaat van deze onderzoeken, maakt de combinatie het bijvoorbeeld mogelijk om de gebruikte dosis morfine ongeveer twee tot vijf maal te verminderen.

De uitvinding strekt zich eveneens uit tot de farmaceutische preparaten die de combinatie die het onderwerp van de uitvinding vormt, bevatten.

35 De farmaceutische preparaten kunnen gebruikt worden bij de behandeling van intense pijnen, in het bijzonder bij hardnekkige pijnen bij

perifere pijnstillingen, bijvoorbeeld tijdens neoplastische processen, bij de behandeling van pancreatites, nier- of galkoliek, en bij de behandeling van na-operatiepijnen en post-traumatische pijnen.

De farmaceutische preparaten kunnen oraal, parenteraal of rectaal
5 toegediend worden.

Deze farmaceutische preparaten kunnen bijvoorbeeld vast of vloeibaar zijn en aangeboden worden in de gewoonlijk in de menselijke geneeskunde gebruikte farmaceutische vormen, bijvoorbeeld eenvoudige of beklede, tabletten, pillen, capsules, korreltjes, injecteerbare preparaten, suppositoria; zij worden bereid volgens de gebruikelijke methoden. Het werkzame
10 bestanddeel of de werkzame bestanddelen kunnen hierin opgenomen worden met gewoonlijk in deze farmaceutische preparaten gebruikte excipienten zoals talk, arabische gom, lactose, zetmeel, magnesiumstearaat, al dan niet waterige dragers, vetlichamen van dierlijke of plantaardige oorsprong,
15 paraffineverbindingen, glycolen, verschillende bevochtigings-, disperseer- of emulgeermiddelen en bewaarmiddelen.

De uitvinding heeft eveneens betrekking op het gebruik van een centraal pijnstillend middel en adenine voor de bereiding van farmaceutische preparaten zoals hierboven omschreven.

De relatieve hoeveelheden van de bestanddelen van de combinatie die
20 het onderwerp der uitvinding vormt, kunnen variëren. Zij kunnen bijvoorbeeld ongeveer 1 deel pijnstillend middel op ongeveer 0,1 tot 10 delen adenine bedragen; de hoeveelheden hangen sterk af van het werkingsvermogen van het gebruikte centrale pijnstillende middel, naar gelang het gekozen
25 pijnstillende middel morfine is of een meer pijnstillend middel dan morfine (pethidine-pentazocine) of minder werkzaam dan morfine (dextromoramide).

De posologie varieert als functie van de wijze van toediening, de behandelde aandoening, de te behandelen proefpersoon en het gebruikte pijn-
30 stillende middel.

De twee bestanddelen van de combinatie volgens de uitvinding kunnen toegediend worden als mengsel, dat al dan niet extemporaneus bereid wordt. Zij kunnen ook achtereenvolgens toegediend worden, met tussenpozen van enkele seconden tot een of twee uren, en zelfs met voordeel (tot 15 uren).

35 Zoals hierboven vermeld kan men met de combinatie de gebruikte dosis pijnstillend middel 2 tot 5 maal verminderen; de dagelijkse dosis morfine

bij de volwassene bij parenterale toediening die gewoonlijk 0,005 g tot 0,03 g bedraagt kan verminderd worden door de combinatie met adenine tot 0,001 g tot 0,01 g.

De volgende voorbeelden lichten de uitvinding toe zonder haar echter te beperken.

Voorbeeld 1: Farmaceutische preparaten

Bereid wordt een injecteerbare oplossing die beantwoordt aan de formule:

	- morfinechlorhydraat	5 mg
10	- adenine	0,5 mg
	- steriel oplosmiddel	2 ml

Voorbeeld 2: Farmacologisch onderzoek

a) Potentialisering van de pijnstillende werking van morfine bij de proef van de hete plaat bij de rat.

15 Mannelijke ratten, met een gemiddeld gewicht van 110 g, worden één voor één, geplaatst op een op 56°C gehouden koperen plaat: de reactie bij de pijn uit zich door het likken van een poot of op de voetzool van het dier; de tijd van deze reactie wordt genoteerd en men behoudt slechts de ratten die in minder dan 10 seconden reageren.

20 De ratten worden verdeeld in homogene groepen, waarbij één groep slechts de drager van de toegediende produkten ontvangt.

Het adenine wordt intraperitoneaal toegediend in een op zichzelf onwerkzame dosis van 0,8 mg/kg, 30 minuten voor de subcutane toediening van een dosis van 6,5 mg/kg morfinechlorhydraat. Onder dezelfde behandelings-
25 omstandigheden ontvangt een groep dieren slechts adenine en een andere groep slechts morfinechlorhydraat. Het reactievermogen van de ratten bij de pijn wordt 30 minuten na de behandeling genoteerd.

Verhoging van de reactietijd in %:

30 minuten na de toediening van morfine

Morfine	
6,5 mg/kg S.C.	92
5 Adenine + morfine	
0,8 mg/kg intraperitoneaal	280

b) Potentialisering van de pijnstillende werking van een enkefaline (E) bij de proef met de hete plaat bij de muis.

Intraperitoneaal toegediend adenine in een dosis van 0,8 mg/kg, 10 45 minuten voor de intracerebroventriculaire injectie van een dosis van 0,25 mg/kg D Ala²-Met⁵-enkefaline, verhoogd het pijnstillend effect ervan met 15 minuten.

Verhoging van de reactietijd in %:

		15 minuten
15	E	100
	Adenine + E	231

C O N C L U S I E S

1. Combinatie bevattende als werkzame bestanddelen:
 - a) een centraal pijnstillend middel,
 - b) adenine, voor een gelijktijdig, afzonderlijk of in de tijd verlengd gebruik bij een pijnstillende behandelingsmethode van het menselijk of dierlijk lichaam.
- 5
2. Combinatie volgens conclusie 1, met het kenmerk dat het centrale pijnstillende middel dat het bevat morfine, pethidine, pentazocine en/of dextromoramide is.
3. Combinatie volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk
10 dat het centrale pijnstillende middel dat het bevat morfine is.
4. Farmaceutische preparaten die als werkzaam bestanddeel, tenminste een van de combinaties zoals omschreven in een of meer der conclusies 1-3, bevatten.