CH 660 303 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) CH 660 303 A5

(51) Int. Cl.[4]: A 61 K 31/41
A 61 K 31/165

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) PATENTSCHRIFT A5

(21) Gesuchsnummer: 1010/84

(22) Anmeldungsdatum: 01.03.1984

(30) Priorität(en): 09.03.1983 GB 8306473

(24) Patent erteilt: 15.04.1987

(45) Patentschrift veröffentlicht: 15.04.1987

(73) Inhaber:
Sandoz AG, Basel

(72) Erfinder:
Römer, Dietmar, Dr., Allschwil

(54) Analgetische Präparate.

(57) Verfahren zur Herstellung eines gut verträglichen analgetischen Paracetamolpräparates, dadurch gekennzeichnet, dass man Tizanidin und Paracetamol beispielsweise durch Granulation formuliert und gegebenenfalls in eine Einheitsdosisform bringt, beispielsweise unter Verwendung von Press- und Giessverfahren zur Herstellung von Tabletten und Suppositorien.

PATENTANSPRÜCHE

1. Analgetisches Präparat enthaltend als Wirkstoffe Tizanidin und Paracetamol.

2. Präparat gemäss Anspruch 1 in Form einer Tablette oder eines Suppositoriums.

3. Präparat gemäss Anspruch 1 oder 2 enthaltend 1 bis 4 mg Tizanidin.

4. Präparat gemäss einem der Ansprüche 1 bis 3 enthaltend 200 bis 500 mg Paracetamol.

5. Präparat gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4, worin das Gewichtsverhältnis Tizanidin/Paracetamol bei 1:100 bis 1:300 liegt.

6. Präparat gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, das zusätzlich Dihydroergotamin enthält.

7. Präparat gemäss Anspruch 6 enthaltend 0,5 bis 4 mg Dihydroergotamin.

8. Verfahren zur Herstellung eines analgetischen Paracetamolpräparates nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Tizanidin und Paracetamol formuliert.

Die vorliegende Erfindung betrifft analgetische Präparate.

Die Linderung von Schmerzen, besonders von akuten Schmerzen, ist eine allgemein bekannte medizinische Notwendigkeit.

Ein ideales schmerzstillendes analgetisches Präparat sollte gegen Schmerzen verschiedenster Genese in verschiedenen Körperteilen bei vielen Personen wirksam sein, jedoch derart ungefährlich sein, dass es ohne ärztliche Überwachung verwendet werden kann und es unwahrscheinlich ist, dass es bewusst in solch hohen Überdosen genommen wird, dass es lebensgefährlich werden kann. Viele neue Analgetika wurden entwickelt, jedoch sind aus verschiedenen Gründen, z.B. ZNS-Nebeneffekte, Lebertoxizität oder zu geringer therapeutischer Bereich, nur sehr wenige auf den Markt gekommen. Auch sind viele festen Zusammenstellungen auf Basis von Aspirin und/oder Paracetamol in Kombination mit anderen aktiven Wirkstoffen vorgeschlagen worden.

Paracetamol ist ein sehr viel verwendetes Analgetikum. Es kann jedoch einige unerwünschte Nebeneffekte verursachen, besonders kann bei sehr hohen Dosierungen eine akute Hepatoxizität beobachtet werden.

Tizanidin [= 5-Chloro-4-(2-imidazolin-2-yl-amino)-2,1,3-benzothiazol] ist ein wirksames, schnell-wirkendes Myotonolytikum. Es wird vorzugsweise als Hydrochlorid verwendet. (Alle nachfolgend angegebenen Mengen beziehen sich auf die Base, insoweit nicht anders erwähnt.) Die pharmakologische Aktivität des Tizanidins wurde z.B. in A.C. Sayers et al., Arzneim.-Forschung, 30, Nr. 5, S. 793–803 (1980) und Triangle, Vol. 20, No. 4, 1981, S. 151, veröffentlicht. Tizanidin wurde noch in kein Land eingeführt. Berichte über klinische Versuche sind jedoch in der Literatur erschienen.

Die Verabreichung einer festen Kombination von Tizanidin und Paracetamol zeigt besonders vorteilhaft und überraschende Eigenschaften, z.B. eine ausgezeichnete analgetische und muskelrelaxierende Aktivität und die Kombination wird sehr gut vertragen. Der Magen wird z.B. nur sehr wenig gereizt, dies im Gegensatz zu den Antiphlogistika. Ausserdem können feste Kombinationen von Tizanidin und Paracetamol in Einheitsdosen, welche für zahlreiche Personen wirksame analgetische Präparate sind und welche bei Verwendung in der Praxis ungefährlicher als Paracetamol allein sein können, hergestellt werden.

Wie oben erwähnt wurde Tizanidin als Myotonolytikum, z.B. zur Behandlung von Muskelspasmen verabreicht und in einigen klinischen Versuchen kann Paracetamol getrennt als Analgetikum, z.B. zur Behandlung der mit den Muskelspasmen verbundenen Schmerzen, verabreicht werden.

Die verabreichten Mengen des Paracetamols waren selbstverständlich von Patient zu Patient sehr verschieden. Während die Tizanidin-Verabreichung im allgemeinen regelmässig war, z.B. dreimal eine Kapsel pro Tag, wurde das Paracetamol als Analgetikum meistens unregelmässig verabreicht, nämlich wenn es sich als notwendig erwies und in wechselnden Mengen nach Bedürfnis und nicht notwendigerweise zugleich mit dem Tizanidin. Offenbar wurden feste Kombinationen von Tizanidin und Paracetamol nie zuvor in Erwägung gezogen und die Behandlung von Schmerzen, besonders von solchen Schmerzen, die nicht mit Muskelspasmen verbunden sind, mit einer solchen festen Kombination wurde nicht in Betracht gezogen.

Die Verabreichung einer festen Kombination von Tizanidin und Paracetamol ist daher als besonders vorteilhaft zu betrachten, z.B. als «minor» Analgetika, beim Hervorrufen einer Analgesie, z.B. bei der Behandlung von Schmerzen.

Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft daher ein analgetisches Präparat enthaltend Tizanidin und Paracetamol als Wirkstoffe.

Ausserdem ist es bei der Migräne-Behandlung besonders vorteilhaft, dass ebenfalls Dihydroergotamin vorhanden ist.

Die analgetische Wirkung und die Verträglichkeit der erfindungsgemässen festen Kombination kann in pharmakologischen Standardversuchen un in klinischen Versuchen nachgewiesen werden.

Ein solcher pharmakologischer Versuch ist der Adjuvans Arthritis-Schmerztest bei der Ratte [A.W. Pircio et al., Europ. J. of Pharmacology 31, 207–215 (1975)], der wie folgt durchgeführt wird.

Männlichen Ratten (OFA-Stamm) im Gewicht von 110–120 g werden 0.1 ml einer Mycobakterium butyricum Suspension (0.6 mg Mycobakterium butyricum/0.1 Paraffinöl) subcutan in die Schwanzwurzel appliziert.

Die Test-Versuche werden nach 18 Tagen, wenn sich eine ausgeprägte Arthritis in den Hinterpfoten entwickelt hat, durchgeführt.

30 Minuten vor Applikation der Testsubstanz wird das Fussgelenk der linken oder rechten Hinterpfote unter Verwendung eines Statham-Druckwandlers gebeugt, bis ein Piepsen des Versuchstieres auftritt. Ratten, die nicht piepsen, werden für den Versuch nicht verwendet.

1, 3 und 5 Stunden nach oraler Applikation der Prüfsubstanz wird die Reizung wiederholt. Der hierbei angewandte Druck wird in willkürlichen Einheiten angegeben. Die Reizschwelle ist der Mittelwert aus drei aufeinanderfolgenden Messungen. Tiere, bei welchen die Reizschwelle verdoppelt ist, werden als geschützt betrachtet.

Die ED50 mit 95%-igem Vertrauensbereich wird nach der Methode von Litchfield und Wilcoxon (Litchfield, J.T. et al., J. Pharm. exp. Ther. 96, 99, 1949) für jede Test-Zeitdauer bestimmt und wird definiert als die Dosis, die in 50% der Tiere einen Schutz hervorruft.

Tizanidin wird in Dosen von 0,1 bis 3 mg/kg p.o. und Paracetamol in Dosen von 10 bis 100 mg/kg p.o. getrennt oder in Kombination verabreicht. Dihydroergotamin kann in Dosen von 0,1 bis 3 mg/kg p.o. verabreicht werden.

Als klinischer Versuch kann ein kontrollierter, doppelblinder Einzeldosis-Vergleich in parallelen Gruppen zwischen einer erfindungsgemässen Kombination, beispielsweise enthaltend 2 mg Tizanidin und 250 mg oder 325 mg Paracetamol und gegebenenfalls 0,5 mg Dihydroergotamin, 2 Pa-

racetamoldosen (je 250 mg oder 325 mg), 1 Tizanidindosis (1 oder 2 mg) und Placebo durchgeführt werden.

Die Gruppen umfassen je ungefähr 30 Personen 20 bis 65 Jahre alt und leidend an

a) mässigen bis starken Schmerzen verursacht durch Extraktion kompakter Molaren oder durch andere Eingriffe, worin die Knochenchirurgie eine Rolle spielt,

b) mässigen bis starken Schmerzen verursacht durch Episiotomie

c) mässigen bis starken Schmerzen verursacht durch andere chirurgische Eingriffe

d) mässigen bis starken Schmerzen verursacht durch Spannungskopfschmerzen und

e) mässigen bis starken Schmerzen verursacht durch vaskuläre Kopfschmerzen, inklusive Migräne.

Die Testpersonen hatten keine Analgetika in den 4 Stunden vor der Verabreichung erhalten und hatten eine Stunde vor oder nach der Verabreichung nichts gegessen. Der Versuch wird während 3 bis 6 Stunden durchgeführt und in dieser Zeitspanne wurden keine zusätzlichen Analgetika, Sedativa, Tranquillizers oder sonstige psychotropische Mittel verabreicht. Die Testverbindungen werden mit Wasser eingenommen. Die Intensität und die Linderung der Schmerzen werden anhand eines Bewertungssystems bei der Verabreichung und jede Stunde nach der Verabrechnung berechnet. Nebeneffekte und deren Intensität, z.B. der Blutspiegel der für die Lebertoxizität charakteristischen Enzyme, werden ebenfalls registriert.

In den oben erwähnten Testversuchen kann die erfindungsgemässe feste Kombination eine überraschend hohe analgetische Aktivität zeigen und sehr gut vertragen werden, wobei das Vorkommen von Nebeneffekten niedrig und verbreitet ist.

Die erfindungsgemässen Präparate können auf übliche Weise mit üblichen galenischen Methoden hergestellt werden. Beispielsweise können Präparate hergestellt werden durch Verarbeitung von Tizanidin und Paracetamolzu einem festen pharmazeutischen Präparat, gegebenenfalls zusammen mit weiteren üblichen pharmazeutischen Hilfsmitteln wie Füllmitteln, Granulierungsmitteln, Aufschlussmitteln, Bindemitteln, Schmiermitteln, Dispersionsmitteln, Netzmitteln, Stabilisierungsmittel und Farbstoffen.

Die erfindungsgemässen Präparate werden vorzugsweise in fester Form zubereitet, z.B. als Tabletten, Pulver, Granulate, Suppositorien oder Kapseln. Vorzugsweise werden sie als Einheitsdosis, besonders als feste Einheitsdosis in Form von Suppositorien oder besonders von Tabletten zubereitet. Solche Formen können Tizanidin und Paracetamol getrennt, z.B. in getrennten Schichten in Schicht- oder Manteltabletten enthalten.

Somit betrifft ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines analgetischen Präparates, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man Tizanidin und Paracetamol formuliert und gegebenenfalls die Formulierung in eine Einheitsdosisform bringt.

Die Verabreichung einer festen Kombination von Tizanidin und Paracetamol ist daher nützlich, um eine Analgesie herbeizuführen, z.B. bei der Behandlung schmerzvoller Zustände wie post-operativen Schmerzen, post-traumatischen Schmerzen, z.B. nach Zahnchirurgie, Kopfschmerzen, z.B. Spannungskopfschmerzen, vaskulären Kopfschmerzen, Migräne und Schmerzen der Skelettmuskulatur, besonders solche, welche zusammenhängen mit Muskelspasmen, verursacht durch degenerative Erkrankungen der Wirbelsäule und anderer Gelenke.

Die genaue Tagesdosis des Tizanidins und Paracetamols, die zu verwenden ist, wird selbstverständlich u.a. vom Verabreichungsmodus und von der Intensität der zu behandelnden Schmerzen abhängen.

Für das Tizanidin liegt eine geeignete Tagesdosis zwischen ca. 6 bis 16 mg.

Es ist günstig, die aktiven Wirkstoffe in Retardform oder 2 bis 4 mal pro Tag in geteilten Dosen, welche z.B. ca. 2 bis ca. 4 mg Tizanidin für orale Verabreichung enthalten, zu verabreichen.

Das indizierte Gewichtsverhältnis von Tizanidin zu Paracetamol liegt zwischen ca. 1:50 und ca. 1:500 oder 1:300, z,B. von 1:100 bis 1:250 und vorzugsweise von 1:100 bis 1:200. Beispiele von Gewichtsverhältnissen sind 1:500 und bevorzugt 1:125, und 2:325, 1:250.

Beispiele von bevorzugten Tizanidinmengen in Einheitsdosisformen sind 1 und 2 mg Tizanidin.

Beispiele von bevorzugten Paracetamolmengen in Einheitsdosisformen sind 250, 325 und 500 mg Paracetamol.

Eine Einheitsdosisform kann z.B. ca. 2 bis 4 mg Tizanidin und 200 bis 500 mg Paracetamol, z.B. 2 mg Tizanidin und 200 bis 300 oder 200 bis 400 mg Paracetamol enthalten.

Gewünschtenfalls kann Dihydroergotamin, vorzugsweise als Mesylat, zugegeben werden. Eine typische Tagesdosis liegt zwischen 2 und 8 mg. Beispielsweise ist Dihydroergotamin in Mengen von ca. 0,5 bis 4 mg, z.B. 0,5 bis 1,5 mg in den erfindungsgemässen Einheitsdosisformen vorhanden.

Die nachfolgenden Beispiele veranschaulichen erfindungsgemässe Präparate (Primogal ist ein Zersetzungsmittel, basierend auf Natrium Stärke-glykolat, erhältlich bei AVEBE Veendam, Holland).

Beispiel 1:

Für orale Verabreichung geeignete Tablette

Tabletten, welche die unten angegebenen Bestandteile enthalten, können mittels üblicher Verfahren hergestellt werden; sie sind für orale Verabreichung 1 oder 2 mal pro Tag bei der Behandlung von Schmerzen zu verwenden.

Bestandteile	Menge (mg)
Tizanidin-Hydrochlorid	2.288 (=2 mg Base)
Paracetamol	250.00
Maisstärke	20.00
Polyvinylpyrrolidon	12.00
Vernetztes Polyvinylpyrrolidon	15.00
Lactose	88.712
Magnesiumstearat	2.00
	390.00

Falls erwünscht können die Tabletten mit einer Bruchrille, welche eine leichte Spaltung in zwei Teile ermöglicht, versehen werden.

Beispiel 2:

Für orale Verabreichung geeignete Tablette

Tabletten, welche die unten angegebenen Bestandteile enthalten, können mittels üblicher Verfahren hergestellt werden; sie sind für orale Verabreichung 1 oder 2 mal pro Tag bei der Behandlung von Schmerzen zu verwenden.

Bestandteile	Menge (mg)
Tizanidin-Hydrochlorid	4.576 (=4 mg Base)
Paracetamol	500.00
Hydroxypropylcellulose	20.00
Natrium-Carboxymethylcellulose	11.00
Lactose	24.00
Microkristalline Cellulose	52.424
Magnesiumstearat	3.00
	615.00 mg

Falls erwünscht können die Tabletten mit einer Bruchrille, welche eine leichte Spaltung in zwei Teile ermöglicht, versehen werden.

Beispiel 3:
Für orale Verabreichung geeignete Tablette

Bestandteile	Menge (mg)
Charge A:	
Tizanidin-Hydrochlorid	2.288 (=2 mg Base)
Hydroxypropylcellulose	2.00
Lactose	51.712
Primojel R	6.00
Charge B:	
Paracetamol	250.00
Lactose (200 mesh)	50.00
Maisstärke	2.00
Charge C:	
Maisstärke	5.00
Primojel R	5.00
Magnesiumstearat	1.00
	375.00 mg

Die Chargen A und B werden auf übliche Weise gründlich vermischt und, wieder auf übliche Weise, mit Charge C vermengt. Die kombinierte Zusammensetzung A+B+C wird zu Tabletten mit 11 mm Durchmesser, geeignet für orale Verabreichung 1 oder 2 mal pro Tag bei der Schmerzbehandlung, gepresst.

Beispiel 4:
Für orale Verabreichung geeignete Tablette

Bestandteile	Menge (mg)
Charge A:	
Tizanidin-Hydrochlorid	2.288 (=2 mg Base)
Hydroxypropylcellulose	1.1
Primojel R	5.712
Charge B:	
Paracetamol	250.00
Microkristaline Cellulose (z.B. Avicel R PH 102)	53.00
Lactose	13.00
Charge C:	
Primojel R	18.00
Magnesiumstereat	0.90
	344.00 mg

Die Chargen A und B werden auf übliche Weise gründlich vermischt und, wieder auf übliche Weise, mit Charge C vermengt. Die kombinierte Zusammensetzung A+B+C wird zu Tabletten, geeignet für orale Verabreichung 1 oder 2 mal pro Tag bei der Schmerzbehandlung, gepresst.

Beispiel 5:
Suppositorien

Suppositorien können nach üblichen Methoden formuliert werden, sie enthalten z.B.

	Menge (mg)	Menge (mg)
Tizanidin-Hydrochlorid	2.288	4.576
Paracetamol	250	500
Massa ad suppositora, z.B. semisynthetische Glyceride wie Suppocire AM oder Witepsol H-15	1747.712	1495.424
	2000	2000

Gewünschtenfalls kann ca. 1.7 mg der Massa ad suppositora durch 1.7 mg Dihydroergotaminmesylat ersetzt werden.

Beispiel 6:
Kapseln

Zusammensetzung pro Kapsel

Bestandteile	Menge (mg)	Menge (mg)
A) Tizanidin-Hydrochlorid	1.144	2.288
B) Excipiens (siehe unten)	14.106	22.962
C) Paracetamol Granulat (siehe unten)	334.75	334.75
D) Excipiens (siehe unten)	100.00	90.00
	450	450

Excipiens =	Lactose (200 mesh)	58.5%
	Maisstärke	40 %
	Kolloidales Silika	0,5%
	Magnesiumstearat	1 %
Paracetamol-granulat =	Paracetamol	97.1%
	Maisstärke	2.9%

Herstellung

Bestandteile A und B werden vermengt. In einem anderen Gefäss werden Bestandteile C und D vermengt. Die beiden Mischungen werden dann kombiniert und verkapselt.

Gewünschtenfalls kann 0,6 mg des Excipiens durch die gleiche Menge Dihydroergotamin-mesylat ersetzt werden.