



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
 BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① **CH 664 085 A5**

⑤ Int. Cl.4: **A 61 K 31/195**
A 61 K 31/485

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

⑫ **PATENTSCHRIFT A5**

<p>⑰ Gesuchsnummer: 570/85</p> <p>⑳ Anmeldungsdatum: 08.02.1985</p> <p>㉔ Patent erteilt: 15.02.1988</p> <p>④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 15.02.1988</p>	<p>⑦③ Inhaber: CIBA-GEIGY AG, Basel</p> <p>⑦② Erfinder: Voss, Harald, Dr., Bad Homburg (DE) Rothweiler, Herbert, Dr., Rheinfelden-Eichsel (DE)</p>
--	--

⑤④ **Pharmazeutische Präparate mit analgetischer Wirksamkeit, sowie deren Herstellung.**

⑤⑦ Pharmazeutische Präparate mit analgetischer Wirksamkeit, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem pharmazeutisch annehmbaren Salz von Diclofenac und einem pharmazeutisch annehmbaren Salz von Codein im Gewichtsverhältnis von 1:1 bis 3:1.

PATENTANSPRÜCHE

1. Pharmazeutische Präparate mit analgetischer Wirksamkeit, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem pharmazeutisch annehmbaren Salz von Diclofenac und einem pharmazeutisch annehmbaren Salz von Codein im Gewichtsverhältnis von 1:1 bis 3:1.

2. Pharmazeutische Präparate gemäss Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen Gehalt von Diclofenac-Natrium und Codeinphosphat im Verhältnis von 1:1 bis 3:1.

3. Pharmazeutische Präparate gemäss Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen Gehalt von Diclofenac-Natrium und Codeinphosphat im Gewichtsverhältnis von 1:1.

4. Pharmazeutische Präparate gemäss Anspruch 1 in Form von Dosiseinheiten, wie z. B. Tabletten, Kapseln, Suppositorien oder Tropflösungen.

5. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates mit analgetischer Wirksamkeit in Form von Dosiseinheiten, umfassend das innige Vermischen einer antinozizeptiv wirksamen Menge von einem pharmazeutisch annehmbaren Salz von Diclofenac und einem pharmazeutisch annehmbaren Salz von Codein im Gewichtsverhältnis von 1:1 bis 3:1.

6. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates gemäss Anspruch 5, umfassend das innige Vermischen einer antinozizeptiv wirksamen Menge von Diclofenac-Natrium und Codeinphosphat im Gewichtsverhältnis von 1:1 bis 3:1.

7. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates gemäss Anspruch 5, umfassend das innige Vermischen einer antinozizeptiv wirksamen Menge von Diclofenac-Natrium und Codeinphosphat im Gewichtsverhältnis von 1:1.

8. Verfahren gemäss Anspruch 5 zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates, worin die Dosiseinheit eine Tablette, Kapsel, Suppositorium oder Tropflösung ist.

BESCHREIBUNG

Die vorliegende Erfindung betrifft neue pharmazeutische Präparate mit analgetischer Wirksamkeit, die zwei verschiedene Wirkstoffe mit derselben Wirkungseigenschaft aufweisen, wobei eine Steigerung der erwünschten analgetischen Wirksamkeit auftritt.

Eines der lang existierenden primären Ziele der Medizin ist die Schmerzlinderung. Diese wird im allgemeinen durch die Verabreichung von analgetisch wirksamen Arzneimitteln erzielt, die einen Anstieg des Schmerzschwellenwertes hervorrufen. Es ist schwierig, diesen Anforderungen mit einem einzigen chemischen Wirkstoff gerecht zu werden, da im allgemeinen ein starkes Analgetikum beträchtliche begleitende Nebenreaktionen hervorruft, währenddem ein Arzneimittel mit wenig oder keinen Nebenwirkungen auch als Analgetikum weniger wirksam ist. Fast alle Analgetika können wie gesagt auch andere unerwünschte Reaktionen als die Schmerzerleichterung bewirken. Einige dieser unerwünschten Reaktionen können gegebenenfalls gastrointestinale Störungen, Schwindel, Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen sein. Daher werden beim Einsatz von Analgetika beim Menschen nicht nur der Primäreffekt (Analgesie) berücksichtigt, sondern es wird nach neuen Schmerzmitteln gesucht, die bei maximalem analgetischem Effekt minimale Nebenreaktionen aufweisen. Es besteht daher eine ständige Nachfrage nach einer Kombination von Wirkstoffen, wobei die Gesamtmenge der Wirkstoffe reduziert werden kann, und die in solchen Mengen eingesetzt werden können, dass sie bei einer maximalen analgetischen Wirkung keine oder nur geringere

Nebenwirkungen zeigen. Gewünscht wird eine Potenzierung der therapeutischen, d. h. analgetischen Wirkung, einerseits und andererseits eine Verminderung der unerwünschten Nebenwirkungen.

Es wurde überraschend gefunden, dass eine solche potenzierende Wirkung bei einer Kombination von einem pharmazeutisch annehmbaren Salz von Diclofenac mit einem pharmazeutisch annehmbaren Salz von Codein auftritt, und zwar in einem Gewichtsverhältnis von 1:1 bis 3:1, vorzugsweise jedoch in einem Gewichtsverhältnis von 1:1. Die dadurch erzielbare wirksame Dosis bewirkt eine Verminderung der unerwünschten Nebenwirkungen.

Bei beiden Wirkstoffen handelt es sich um im Arzneiamentarium wohlbekannte Substanzen.

Diclofenac (o-(2,6-Dichloranilino)-phenyllessigsäure), insbesondere dessen Natriumsalz, mit seiner antiinflammatorischen und analgetischen Wirkung wird in grossem Masse bei der Behandlung entzündlicher Prozesse eingesetzt. Dabei werden die entsprechenden Präparate überwiegend oral, ferner rektal oder parenteral, verabreicht. Als starkes Analgetikum vermag jedoch Diclofenac in geringeren Dosen nicht immer voll zu befriedigen. So sind bei oraler Applikationsweise gegebenenfalls bei vereinzelt Patienten unerwünschte Nebenwirkungen möglich, vor allem im oberen Teil des gastrointestinalen Bereiches.

Codein ist ein zentralwirksames Analgetikum vom Opiatyp. Hinsichtlich des Abhängigkeitspotentials von Codein kann man der Literatur entnehmen, dass die Gefahr der Induktion einer Abhängigkeit mit den üblichen oralen Codeindosen unter ärztlicher Überwachung als gering anzusehen ist.

Die Anwendung der erfindungsgemässen pharmazeutischen Präparate ermöglicht es, je nach Dosierung, eine sehr weitgehende Ausschaltung von Nebenwirkungen und/oder eine intensivere therapeutische Wirkung zu erreichen. Die erfindungsgemässen Präparate können für die Behandlung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.

Geeignete Doseneinheitenformen für die orale Verabreichung sind z. B. Tabletten, Manteltabletten (Tabletten mit gepresstem Mantel), Dragées und Kapseln, die 25–150 mg, vorzugsweise 50–125 mg Diclofenac-Natrium und 25–75 mg, vorzugsweise 50 mg Codeinphosphat enthalten, wobei die Mengenverhältnisse der beiden Komponenten stets in dem oben angegebenen Bereich liegen sollen. Suppositorien und Kapseln für die rektale Verabreichung enthalten 25–100 mg, vorzugsweise 25–75 mg Diclofenac-Natrium und 25–75 mg, vorzugsweise 50 mg Codeinphosphat, unter Einhaltung der oben angegebenen Mengenverhältnisse. Die Doseneinheitenformen werden ein- bis dreimal täglich in einer Anzahl verabreicht, die einer Tagesdosis von 75 mg bis 150 mg Diclofenac-Natrium und der ein- bis halbfachen Menge Codeinphosphat für erwachsene Patienten bzw. gemäss Alter und Körpergewicht reduzierten Dosen für Kinder entspricht.

In Dosiseinheitenformen für die perorale Anwendung liegt der Gehalt der beiden als Wirkstoffe verwendeten Verbindungen zusammen vorzugsweise zwischen 20% und 90%. Zur Herstellung von Tabletten oder Dragée-Kernen kombiniert man die Wirkstoffe z. B. mit festen, pulverförmigen Trägerstoffen, wie Milchzucker (Lactose), Saccharose, Sorbit, Mannit; Stärken, wie Kartoffelstärke, Maisstärke oder Amylopektin, ferner Laminariapulver oder Citruspulpenpulver; Cellulosederivate, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, gegebenenfalls unter Zusatz von Gleitmitteln, wie Magnesium- oder Calciumstearat oder Polyäthylenglykolen, wie mit hochdisperser Kieselsäure. Dragée-Kerne überzieht man hierauf beispielsweise mit konz. Zuckerlösungen, welche z. B. noch arabischen Gummi, Talk und/oder Titandioxid enthal-

ten können, oder mit einem in leichtflüchtigen organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen gelösten Lack. Diesen Überzügen können Farbstoffe zugefügt werden, z. B. zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosen. Im weiteren kann man auch Manteltabletten herstellen, indem man analog den homogenen Tabletten, aber unter Zusatz von nur einer Wirkstoffkomponente, vorzugsweise des Diclofenacs, zunächst Tablettenkerne herstellt und diese mit einem Mantel, welcher die zweite Wirkstoffkomponente, vorzugsweise Codeinphosphat, zusammen mit denselben oder ähnlichen Trägerstoffen und Gleitmitteln enthält, umpresst. Als orale Doseneinheiten eignen sich ferner Steckkapseln aus Gelatine sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin. Die ersten enthalten die Wirkstoffe vorzugsweise als Granulat in Mischung mit Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls Stabilisatoren, wie Natriummetabisulfit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) oder Ascorbinsäure. In weichen Kapseln sind die Wirkstoffe vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie flüssigen Polyäthylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugefügt sein können.

Als Doseneinheitenformen für die rektale Anwendung kommen z. B. Suppositorien in Betracht, welche aus einer Kombination der Wirkstoffe mit einer Suppositorien-Grundmasse auf der Basis von natürlichen oder synthetischen Triglyceriden von geeignetem Schmelzpunkt (z. B. Kakaobutter), Polyäthylenglykolen oder geeigneten höheren Fettalkoholen bestehen, und Gelatine-Rektalkapseln, welche eine Kombination des Wirkstoffs mit Polyäthylenglykolen enthalten.

Die folgenden Beispiele sollen die Herstellung einer Anzahl typischer Applikationsformen näher erläutern, ohne den Umfang der Erfindung in irgendeiner Weise zu beschränken.

Beispiel 1: Herstellung von Filmtabletten

200 g Diclofenac-Natrium und 200 g Codeinphosphat werden mit 480 g Dicalciumphosphat, 280 g Maisstärke und 48 g kolloidalem Siliciumdioxid gut gemischt. Die Mischung wird mit der Lösung von 64 g Hydroxypropylcellulose (Klucel L) in 1216 g deionisiertem Wasser in einer dafür geeigneten Vorrichtung sprühgranuliert und getrocknet. Das getrocknete Granulat wird durch ein 1-mm-Sieb passiert. Anschließend werden zu dem gesiebten Granulat noch 225 g Natriumcarboxymethylstärke (Primojel), 20 g kolloidales Siliciumdioxid und 8 g Magnesiumstearat dazugemischt. Die fertige Mischung wird in bekannter Weise zu Tabletten mit einem Gewicht von 340 mg verpresst. Die Tabletten besitzen

Oblongform und haben eine Bruchkerbe. Anschließend werden die Tablettenkerne mit einem Überzug versehen. Dieser dient dazu, den bitteren Geschmack abzudecken, den Wirkstoff Diclofenac-Natrium vor Lichteinfluss zu schützen und die Tablette leicht schluckbar zu machen. Zu diesem Zweck werden pro Tablette 10 mg Lackschicht (nicht magenresistent) in bekannter Weise in einer dazu geeigneten Apparatur aufgetragen. Dazu werden Hydroxypropylmethylcellulose (Pharmacoat), Polyoxyäthylen-Sorbitan-Fettsäureester (Tween), Titandioxid und Talkum in deionisiertem Wasser gelöst bzw. suspendiert.

Die überzogene Tablette zerfällt in Wasser bzw. physiologischen Medien rasch und gibt die Wirkstoffe frei.

1 Filmtablette von 350 mg Gewicht enthält:

50 mg Diclofenac-Natrium und
50 mg Codeinphosphat

Beispiel 2 Herstellung einer Tropflösung

30 g Diclofenac-Natrium werden in einer Lösung von 240 mg Polyvinylpyrrolidon (Kollidon) in 1035 g Propylen-glycol-1,2 gelöst.

30 g Codeinphosphat werden in 159 g deionisiertem Wasser gelöst. Die beiden Lösungen werden vereinigt. Zur Verbesserung des Geschmacks können Saccharin-Natrium, Natrium-Cyclamat und Aromastoffe zugesetzt werden. Die fertige Lösung wird in braune Glasflaschen abgefüllt.

2,32 ml Tropflösung enthalten:

50 mg Diclofenac-Natrium und
50 mg Codeinphosphat

Beispiel 3 Herstellung von Suppositorien

Diclofenac-Natrium und Codeinphosphat, feinst gemahlen, werden in geschmolzener Suppositoriengrundmasse (Hartfett, Ph. Eur. Band III, mit einer Hydroxyzahl von <5) suspendiert. Fettlösliche Farbstoffe (z. B. Chlorophyll) oder Farbpigmente können zugesetzt werden. Die Suspension wird in bekannter Weise in Formen vergossen. Diese Formen sind entweder aus Kunststoff vorgeformt und dienen nach dem Verschweissen als Verpackung oder die Formen sind aus Metall. Daraus werden die Suppositorien nach dem Abkühlen herausgelöst und in Folien eingeschweisst. Die Suppositorien sind in der Regel torpedoförmig, weiss oder gefärbt und haben ein Gewicht von ca. 2 g. Nach der rektalen Applikation schmelzen die Suppositorien und geben die inkorporierten Wirkstoffe frei.

1 Suppositorium enthält:
50 mg Diclofenac-Natrium und
50 mg Codeinphosphat