

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) **CH 697 002 A5**

(51) Int. Cl.: **A61K 31/405** (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) **PATENTSCHRIFT**

(21) Gesuchsnummer: 01910/05

(22) Anmeldedatum: 01.12.2005

(24) Patent erteilt: 14.03.2008

(45) Patentschrift veröffentlicht: 14.03.2008

(73) Inhaber:
Drossapharm AG, Steinengraben 22
4002 Basel (CH)

(72) Erfinder:
Jürg Lutz, CH-4102 Binningen (CH)
Roger Imboden, 4142 Münchenstein (CH)
Erich Rothenbühler, 4104 Oberwil (CH)

(74) Vertreter:
Braunpat Braun Eder AG, Reussstrasse 22
4054 Basel (CH)

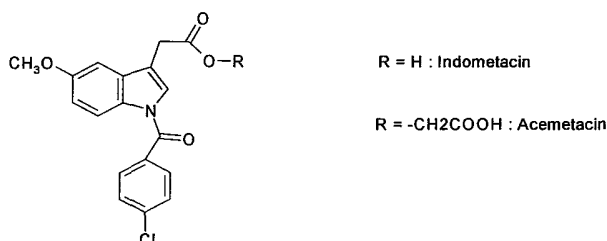
(54) **Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend Indometacin und/oder Acemetacin.**

(57) Pharmazeutisch wirksame Zusammensetzung bzw. pharmazeutische Darreichungsform, welche mindestens einen der Wirkstoffe Indometacin oder Acemetacin sowie gegebenenfalls weitere Zusatzstoffe enthält, wobei diese Zusammensetzung den Wirkstoff, oder ein Gemisch dieser Wirkstoffe, in mikronisierter Form, vorzugsweise im Gemisch mit mindestens einem Flavonoid-Derivat oder einem Polypeptid oder einem Gemisch solcher Verbindungen, enthält.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Anmeldung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen bzw. Darreichungsformen, welche mindestens einen der Wirkstoffe Indometacin oder Acemetacin in mikronisierter Form enthalten. Die vorliegende Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung dieser Zusammensetzungen.

[0002] Die Verbindungen Indometacin und Acemetacin sowie deren Herstellung sind bekannt. Die Verbindungen haben entzündungshemmende, schmerzlindernde und fiebersenkende Eigenschaften. Indometacin wird chemisch als 1-(p-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-3-indolyl-essigsäure bezeichnet. Acemetacin wird chemisch als 1-(p-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-3-indolyl-acetoxyessigsäure bezeichnet.



[0003] Die genannten Wirkstoffe, insbesondere Acemetacin, sind hydrophob, schlecht benetzbar und auch schlecht löslich in für die pharmazeutische Verwendung geeigneten Lösungsmitteln. Zudem haben die beiden Wirkstoffe, insbesondere Acemetacin, einen bitteren Geschmack, was diese für die perorale Anwendung, beispielsweise in Form einer Brausetablette, ungeeignet macht. Wider Erwarten liess sich der bittere Geschmack, beispielsweise in einer Brausetablette oder einer Suspension mit den üblicherweise in der Pharmazie verwendeten Geschmack- und Aromastoffen nicht überdecken. Bei der Verwendung der genannten Wirkstoffe, beispielsweise bei chronischen und insbesondere bei akuten Schmerzzuständen, ist aber eine möglichst schnelle Freisetzung des Wirkstoffs, bzw. die schnelle Erreichung eines hohen Blutspiegelwertes, und fallweise auch die perorale Verwendung, beispielsweise in Form einer Brausetablette, von grossem Vorteil.

[0004] Es wurde nun gefunden, dass die Wirkstoffe Indometacin und Acemetacin, insbesondere Acemetacin, in mikronisierter Form die genannten Nachteile nicht oder nur in reduzierter Form aufweisen. Derart können diese Wirkstoffe überraschenderweise in schnell löslichen bzw. schnell freisetzenden galenischen Darreichungsformen peroral verabreicht werden, insbesondere in Form von Brausetabletten, Suspensionen oder in schnell löslichen festen Arzneiformen, wie Tabletten oder Kapseln, was in kurzer Zeit für eine medizinische Anwendung ausreichend hohe Blutspiegelwerte ergibt, was besonders in der Behandlung von chronischen und insbesondere akuten Schmerzzuständen von Vorteil ist. Hinzu kommt der weitere Vorteil, dass durch die Abspaltung von Kohlendioxid bei Brausetabletten im Magen ein Reiz auf die Magenwände entsteht, welcher peristaltische Bewegungen auslöst, was zu einem erwünschten raschen Abtransport der Brausetabletten-Lösung in das Doduenum führt.

[0005] Weiter wurde gefunden, dass der bittere Geschmack von mikronisiertem Indometacin und Acemetacin, überraschenderweise durch den Zusatz von Flavonoid-Derivaten, wie z.B. Neohesperidin-dihydrochalcon, und/oder von Polypeptiden, wie z.B. Thaumatin, bereits in geringen Mengen effizient maskiert wird. Es wird davon ausgegangen, dass die Flavonoid-Derivate und Polypeptide eine hohe Affinität zu den Geschmacksrezeptoren in der Mundhöhle haben und dadurch der bittere Geschmack maskiert wird. Die vorliegende Erfindung ist aber nicht an diese Erklärung gebunden.

[0006] Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutisch wirksame Zusammensetzung bzw. pharmazeutische Darreichungsform, welche mindestens einen der Wirkstoffe Indometacin oder Acemetacin sowie gegebenenfalls weitere Zusatzstoffe enthält, dadurch gekennzeichnet, dass diese Zusammensetzung den Wirkstoff oder ein Gemisch dieser Wirkstoffe, d.h. Indometacin und/oder Acemetacin, in mikronisierter Form enthält.

[0007] Die vorliegende Erfindung betrifft im Weiteren eine vorgehend definierte Zusammensetzung bzw. pharmazeutische Darreichungsform, welche dadurch gekennzeichnet ist, dass diese den Wirkstoff oder die Wirkstoffe im Gemisch mit mindestens einem Flavonoid-Derivat oder einem Polypeptid oder einem Gemisch solcher Verbindungen enthält.

[0008] Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemässen Zusammensetzung, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man den Wirkstoff oder die Wirkstoffe vorgehend zur Herstellung der Darreichungsform mikronisiert und anschliessend unter Verwendung des mikronisierten Wirkstoffs oder der mikronisierten Wirkstoffe die Darreichungsform herstellt.

[0009] Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung der erfindungsgemässen Zusammensetzung zur Herstellung einer pharmazeutischen Darreichungsform für die Behandlung von Schmerzzuständen, Entzündungen und Fieber, insbesondere Chronische Polyarthritis, Degenerative Gelenkerkrankungen, insbesondere der grossen Gelenke und der Wirbelsäule, Bechterew-Erkrankung, Gicht, Entzündliche Zustände der Gelenke, Muskeln und Sehnen, Sehnencheidenentzündungen, Schleimbeutelentzündungen, Hexenschuss (Lumbago), Entzündungen oberflächlicher Venen (Thrombophlebitis).

[0010] Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Wirkstoffe Indometacin oder Acemetacin als loses Pulver, gegebenenfalls im Gemisch mit weiteren Zusatzstoffen, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffe in mikronisierter Form vorliegen.

[0011] Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Wirkstoffe Indometacin oder Acemetacin als loses Pulver, gegebenenfalls im Gemisch mit weiteren Zusatzstoffen, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffe in mikronisierter Form im Gemisch mit mindestens einem Flavonoid-Derivat oder einem Polypeptid oder einem Gemisch solcher Verbindungen vorliegen.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung der Wirkstoffe Indometacin oder Acemetacin in mikronisierter Form als loses Pulver, gegebenenfalls im Gemisch mit einem Flavonoid-Derivat oder einem Polypeptid oder einem Gemisch solcher Verbindungen sowie gegebenenfalls im Gemisch mit weiteren Zusatzstoffen, für die Herstellung der erfindungsgemässen normal und schnell freisetzenen Darreichungsformen bzw. von pharmazeutischen Zusammensetzungen, insbesondere für die medizinische Behandlung von Schmerzzuständen, Entzündungen und Fieber, insbesondere Chronische Polyarthrit, Degenerative Gelenkerkrankungen, insbesondere der grossen Gelenke und der Wirbelsäule, Bechterew-Erkrankung, Gicht, Entzündliche Zustände der Gelenke, Muskeln und Sehnen, Sehnenscheidenentzündungen, Schleimbeutelentzündungen, Hexenschuss (Lumbago), Entzündungen oberflächlicher Venen (Thrombophlebitis).

[0012] Die beanspruchten pharmazeutischen Zusammensetzungen bzw. pharmazeutischen Darreichungsformen umfassen insbesondere (i) Tabletten, wie Peroraltabletten, Kautabletten, Oraltabletten (Lutsch-, Sublingual-, Bukkaltabletten), Parenteraltabletten, Lösungstabletten, Brausetabletten; (ii) Kapseln, wie Hartgelatine-kapseln und Weichgelatine-kapseln; (iii) flüssige Arzneiformen, wie Lösungen, Emulsionen sowie Suspensionen; (iv) Rectalia, vorzugsweise Suppositorien, wie Suspensionszäpfchen und Lösungszäpfchen und (v) Zubereitungen zur parenteralen, vorzugsweise intramuskulären oder subkutanen, Anwendung.

[0013] Im Sinne der vorliegenden Erfindung bedeutet «mikronisiert» eine feinste Partikelgrösse im Mikrometerbereich, d.h. eine Partikelgrössenverteilung typischerweise im Bereich von unter 100 µm (Mikrometer), so dass damit hochdisperse Systeme hergestellt werden können.

[0014] Vorzugsweise bedeutet der Ausdruck «Wirkstoff in mikronisierter Form», dass mindestens 90 Gew.-%, vorzugsweise mindestens 95 Gew.-%, und vorzugsweise mindestens 98 Gew.-% des Wirkstoffs, eine mittlere Korngrössenverteilung von weniger als 25 µm (Mikron) (<25 µm) und vorzugsweise weniger als 20 µm (Mikron), aufweist.

[0015] Vorzugsweise haben mindestens 50 Gew.-% und vorzugsweise mindestens 60 Gew.-% des Wirkstoffs eine mittlere Verteilung der Korngrösse von weniger als 10 µm (Mikron) (<10 µm), vorzugsweise weniger als 8 µm (Mikron) (<8 µm).

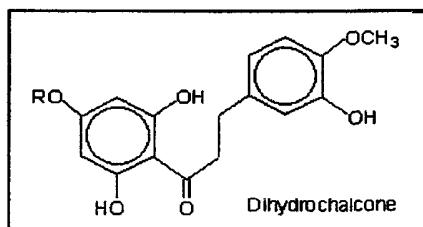
[0016] Vorzugsweise haben mindestens 30 Gew.-% des Wirkstoffs und vorzugsweise mindestens 50 Gew.-% des Wirkstoffs eine mittlere Korngrössenverteilung von weniger als 5 µm (Mikron) (<5 µm). Die untere Grenze der Korngrössenverteilung liegt jeweils für alle genannten Werte bei etwa 0.1 µm (Mikron). Dabei wird der mikronisierte Wirkstoff entweder als mikronisiertes Pulver oder in verarbeiteter Form, beispielsweise als Pellet oder Granulat, direkt verwendet oder weiterverarbeitet.

[0017] Methoden für die Mikronisierung von Wirkstoffen sind an sich bekannt. Solche Methoden sind beispielsweise die Trockenmahlung in einer Gasstrahlmühle und die Nassmahlung in einer Perlenmühle, wie solche in der einschlägigen Fachliteratur beschrieben sind.

[0018] Die für die Mikronisierung verwendbaren Apparaturen sind kommerziell erhältlich, zum Beispiel die Apparatur 200AS der Firma Hosokawa Alpine. Bevorzugt ist die Gasstrahlmahlung (jet milling).

[0019] Beispiele für Flavonoid-Derivate sind solche aus der Gruppe der Chalcone und Dihydrochalcone bzw. ihrer Glycoside sowie daraus hergestellte Kombinationen und Komplexe, insbesondere Chalcone und Dihydrochalcone und daraus abgeleitete Glycoside bzw. Chalconglycoside und Dihydrochalconglycoside. Solche Verbindungen sind an sich bekannt. Typische Vertreter sind z.B. Naringinchalcon (R = Glycosid, 3,4-ungesättigt) bzw. Hesperitin-dihydrochalcon-glucosid (R = Glucosid), Neohesperidin-dihydrochalcon (R = Glycosid), insbesondere Neohesperidin-dihydrochalcon.

[0020] Dihydrochalcone lassen sich mit folgender Formel darstellen:



[0021] Das Gewichtsverhältnis von Wirkstoff zur Flavonoidverbindung liegt vorzugsweise im Bereich von 10 : 1 bis 50 : 1, vorzugsweise im Bereich von 2 : 1 bis 50 : 1, insbesondere im Bereich 1 : 1 bis 15 : 1. Im Falle von Neohesperidin-dihydrochalcon insbesondere bei etwa 6 : 1. Dabei wird der Wirkstoff oder werden die Wirkstoffe mit der Flavonoidverbindung oder einem Gemisch solcher Verbindungen gemischt, wobei der Wirkstoff gegebenenfalls in an sich bekannter Weise mikroverkapselt wird.

[0022] Beispiele für gegebenenfalls im Gemisch anwesende Oligopeptide und Polypeptide sowie davon abgeleitete Derivate sind insbesondere Dipeptide, wie die von L-Asparaginsäure abgeleiteten Dipeptide und von L-Asparaginsäure abgeleiteten Dipeptidester; von L-Aminomalonsäure abgeleitete Dipeptide und Dipeptidester; insbesondere L-Aspartyl-D-Alanin, L-Aspartyl-L-phenylalanin-methylester, L-Aspartyl-L-Methionin-methylester, sowie von Lysin abgeleitete Dipeptide und Dipeptidester, insbesondere N-Phenylacetyl-glycyl-lysin, N-Acetyl-phenylalanyl-lysin, sowie aus tropischen Pflanzen gewonnene Polypeptide und Polypeptidgemische mit einer Molmasse zwischen 5 und 100 kDa mit hoher Süßkraft, wie Brazzein (Monomer: etwa 54 Aminosäuren), Curculin (Monomer: etwa 114 Aminosäuren), Mabinlin (Dimer: etwa 33 + etwa 72 Aminosäuren), Miraculin (Tetramer: etwa 191 Aminosäuren), Monellin (Dimer: etwa 45 + etwa 50 Aminosäuren), Pentadin und Thaumatin (etwa 207 Aminosäuren).

[0023] Das Gewichtsverhältnis von Wirkstoff zu den Oligopeptiden und/oder Polypeptiden liegt im Bereich von 10 : 1 bis 100 : 1, vorzugsweise im Bereich von 2 : 1 bis 100 : 1, insbesondere im Bereich 1 : 1 bis 20 : 1. Im Falle von Thaumatin insbesondere bei etwa 6 : 1. Dabei wird der Wirkstoff oder die Wirkstoffe mit dem Peptid oder einem Gemisch solcher Verbindungen gemischt, wobei der Wirkstoff gegebenenfalls in an sich bekannter Weise mikroverkapselt wird.

[0024] Für die Herstellung von Tabletten, wie Peroraltabletten, Kautabletten, Oraltabletten (Lutsch-, Sublingual-, Bukkal-tabletten), Parenteraltabletten, Lösungstabletten, Brausetabletten, verwendet man an sich bekannte Techniken, wie die Direkttablettierung oder die Tablettierung nach vorgängiger Herstellung von Granulaten oder Pellets. Dabei können übliche in der Zusammensetzung inerte Zusatzstoffe verwendet werden.

[0025] Als Zusatzstoffe für diese Granulate, Pellets und Tabletten sind beispielsweise verwendbar: Füllmittel, wie z.B. an sich bekannte Stärkearten, Lactose, Cellulosen, Mannitol, Sorbitol; Bindemittel, wie z.B. an sich bekannte Stärken, Cellulosen, Polyethylenglykole; Sprengmittel, wie z.B. an sich für diesen Zweck verwendbare an sich bekannte Stärken, Cellulosen, Alginate, Polyvinylpyrrolidone, Natriumhydrogencarbonat; Schmiermittel, wie z.B. Stearate, wie Magnesiumstearat; Fließregulierungsmittel, wie z.B. Siliziumdioxid; sowie an sich bekannte Filmbildner.

[0026] Als Stärken sind an sich alle Stärken verwendbar, wobei Reis-, Weizen-, und Kartoffelstärken bevorzugt sind. Ebenso sind an sich bekannte modifizierte Stärken einsetzbar, wie mit Methyl, Hydroxymethyl und/oder Hydroxypropyl modifizierte Stärken. Diese werden vorzugsweise in Anteilen von etwa 5–20% bezogen auf das Gesamtgewicht der Darreichungsform eingesetzt.

[0027] Als Cellulosen sind unmodifizierte pulverförmige Cellulose, mikrokristalline Cellulose, oder modifizierte Cellulose, wie mit Methyl, Ethyl, Propyl, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl und/oder Hydroxypropyl modifizierte Cellulosen, wie z.B. HPMC, verwendbar. Diese können vorzugsweise im Bereich von 20 bis 90 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Darreichungsform, eingesetzt oder auch als Beschichtungsmaterial verwendet werden.

[0028] Siliziumdioxid wird vorzugsweise in kolloidaler Form, in Mengen von etwa 0.1 bis 0.5%, bezogen auf das Gewicht aller Zusatzstoffe, eingesetzt. Lactose kann in unbehandelter Form, oder z.B. sprühgetrocknet, in Mengen im Bereich von etwa 65–85%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusatzstoffe, eingesetzt werden. Polyethylenglykole und deren Derivate werden als Schmiermittel oder Bindemittel in Mengen von 0.5–5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusatzstoffe, eingesetzt. Polyvinylpyrrolidone, in Mengen von 0.5–5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusatzstoffe, können als Bindemittel, als Sprengmittel oder als Beschichtungsmittel verwendet werden. Calciumhydrogenphosphate und Mannitol werden als Verdünnungsmittel im Bereich von 10–90 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusatzstoffe, eingesetzt. Stearate, vorzugsweise Magnesiumstearat, wird als Schmiermittel im Bereich von 0.25–5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht aller Zusatzstoffe, eingesetzt.

[0029] Die Herstellung von Brausetabletten ist an sich bekannt. Diese können die vorgehend für die Herstellung von Tabletten genannten Zusatzstoffe enthalten, weisen jedoch zusätzlich einen Brausekörper auf. Dieser Brausekörper besteht in der Regel aus einer Kombination eines Karbonats oder Hydrogenkarbonats, vorzugsweise Natriumhydrogencarbonat, einerseits, mit einer geeigneten organischen Säure, vorzugsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure, andererseits. Solche Zusätze als Brausekörper sind an sich bekannt und in zahlreichen Zusammensetzungen beschrieben.

[0030] Für die vorliegende Erfindung ist die Zusammensetzung des Brausekörpers unkritisch. Bevorzugt ist ein Brausekörper bestehend aus Natriumhydrogenkarbonat und Zitronensäure und/oder Ascorbinsäure.

[0031] In diesem Sinne betrifft die vorliegende Erfindung auch eine Brausetablette, welche mindestens einen der Wirkstoffe Indometacin oder Acemetacin, vorzugsweise Acemetacin, sowie weitere für eine Brausetablette an sich bekannte Zusatzstoffe enthält, dadurch gekennzeichnet, dass diese Zusammensetzung den Wirkstoff oder die Wirkstoffe, d.h. Indometacin und/oder Acemetacin, in mikronisierter Form und vorzugsweise im Gemisch mit mindestens einem Flavonoid-Derivat oder einem Polypeptid oder einem Gemisch solcher Verbindungen enthält.

[0032] Dabei gelten die vorgehend angegebenen Definitionen, für die Korngrößenverteilung des mikronisierten Wirkstoffs oder der mikronisierten Wirkstoffe, für das Flavonoid-Derivat oder das Polypeptid, sowie die weiteren Zusatzstoffe, wobei diese Wirkstoffe in der Brausetablette in pulveriger Form oder in freisetzungsmodifizierter Form, z.B. als Pellets, oder als Pellets, welche mit einem Filmüberzug versehen sind, vorliegen können.

[0033] Bevorzugt ist eine Brausetablette, welche aus (a) einem Wirkstoffgranulat enthaltend den mikronisierten Wirkstoff, welcher (b) im Gemisch mit mindestens einem Flavonoid-Derivat oder einem Polypeptid oder einem Gemisch solcher

Verbindungen, vorliegt, (c) einen Brausekörper bestehend aus mindestens einer silikonisierten anorganischen Carbonatverbindung oder Hydrocarbonatverbindung, wie silikonisiertes Natriumhydrogencarbonat, und/oder silikonisiertem Calciumcarbonat und aus einer organischen Säure, vorzugsweise Zitronensäure, sowie gegebenenfalls (d) weiteren Zusatzstoffen, besteht.

[0034] Zusatzstoffe sind beispielsweise ausgewählt aus der Gruppe enthaltend Süsstoffe, synthetische Zuckerersatzstoffe sowie deren Salze, Polyole, natürliche und synthetisch hergestellte Aromastoffe, Beschwerungsmittel, Tenside, Farbstoffe, Füllmittel, und Bindemittel.

[0035] Beispiele für Zusatzstoffe sind Süsstoffe, wie Polysaccharide, wie z.B. Saccharose, Sucrose, Fructose, Glucose, Dextrose, Isomalt, Inulin, Lactitol, Trehalose, synthetische Zuckerersatzstoffe, sowie deren Salze, wie Xylitl, Cyclamat, Acesulfam, Sucralose, Saccharin, Alitame, Aspartam; Polyole, wie z.B. Glycerol, Mannitol, Vanillin; Zitronenaroma, Erdbeeraroma, an sich bekannte natürliche und synthetisch hergestellte Aromastoffe. Das Wirkstoffgranulat kann ein Beschwerungsmittel, z.B. Natriumsulfat, und/oder Bariumsulfat; ein Tensid, z.B. Polyoxyethylen Rizinusöl-Derivat, wie Macrogol-Glycerylhydroxystearat, Polyoxyethylenstearat, wie Polyoxyl-8-stearat, Polyoxyethylen Sorbitan Fettsäureester, wie Polyoxyethylene-20-sorbitan-monostearate oder Poloxamere und einen Farbstoff, enthalten.

[0036] Der Brausekörper kann zusätzlich Füllmittel in einer Menge von vorzugsweise 15 Gew.-% bis 30 Gew.-%, insbesondere 26.2% (bezogen auf die Gesamtmasse der Brausetablette) enthalten. Solche Füllmittel sind beispielsweise Lactose und/oder Sorbit, in unbehandelter oder vorbehandelter, z.B. granulierter, Form. Der Brausekörper kann zusätzlich ein Bindemittel in einer Menge vorzugsweise im Bereich von 0.2 Gew.-% bis 0.6 Gew.-%, insbesondere 0.43% (bezogen auf das Gesamtgewicht des Brausekörpers), vorzugsweise Polyvinylpyrrolidon (PVP), vorzugsweise in einer Menge von 0.6 Gew.-% bis 1 Gew.-%, bezogen auf Brausekörper, und einen Farbstoff enthalten.

[0037] Die Carbonatverbindung, vorzugsweise silikonisiertes Natriumhydrogencarbonat, wird vorzugsweise separat hergestellt, unter Zusatz von Silicon-Antischaumemulsion zum Natriumhydrogencarbonat (typischerweise etwa 0.32 Gew.-% berechnet auf das Gewicht des Natriumhydrogencarbonats), wobei das molare Verhältnis von Natriumhydrogencarbonat zur Säure vorzugsweise etwa 1 : 1 beträgt.

[0038] Eine effiziente, lang anhaltende Maskierung des bitteren Wirkstoffgeschmacks wird durch den Einsatz der vorgenannten Geschmacksmaskierer erreicht, welche der Substanzklasse der Flavonoide und ihren Derivaten und/oder den Polypeptiden und ihren Derivaten angehören, wie dies vorgehend beschrieben ist.

[0039] Eine optimale Geschmacksmaskierung wird durch eine Kombination von zwei oder mehreren Süsstoffen erreicht. So können beispielsweise eine Kombination von zwei Süsstoffen, wie ein Flavonoid-Derivat, z.B. Neohesperidin, mit einem Polypeptid, z.B. L-Aspartyl-D-Alanin, eingesetzt werden. Eine, gegebenenfalls zusätzliche, spontane, kurz anhaltende Süßigkeit kann z.B. mit Natriumsaccharinat, Mannitol, Maltitol und/oder Sorbitol, vorzugsweise mit Natriumsaccharinat, erreicht werden. Eine langsam eintretende, länger anhaltende Süßigkeit kann mit Aspartam, Xylitol und/oder Alitame, vorzugsweise mit Aspartam, erreicht werden.

[0040] Insbesondere perorale Darreichungsformen, welche im Mund geschmacklich wirksam sind, wie Brausetabletten, Suspensionen, im Munde zerfallende Tabletten, sowie auch allgemein andere Darreichungsformen, können Geschmacks-korrigentien enthalten, wie beispielsweise ätherische Öle; organische Säuren, wie z.B. Zitronensäure oder Ascorbinsäure; Polysaccharide, wie z.B. Saccharose, Sucrose, Fructose, Glucose, Dextrose, Isomalt, Inulin, Lactitol, Trehalose; synthetische Zuckerersatzstoffe, sowie deren Salze, wie Xylitol, Cyclamat, Acesulfam, Sucralose, Saccharin, Alitame, Aspartam; Polyole, wie z.B. Glycerol, Sorbitol, Mannitol; Vanillin.

[0041] Die Herstellung von Kapseln, wie Hartgelatinekapseln und Weichgelatinekapseln; von flüssigen Arzneiformen, wie Lösungen, Emulsionen sowie Suspensionen; und Rectalia, wie Suppositorien-Typen, z.B. Suspensionszäpfchen und Lösungszäpfchen, ist an sich bekannt und kann mit an sich bekannten Zusatzstoffen vorgenommen werden.

[0042] Die Herstellung von Hartgelatinekapseln und Weichgelatinekapseln ist an sich bekannt, wobei die erfindungsgemässe Zusammensetzung in an sich bekannter Weise in Hartgelatinekapseln, vorzugsweise als Granulat, abgefüllt oder in Weichgelatinekapseln, vorzugsweise als viskose Suspension oder als Paste, verarbeitet wird. Solche Granulate, viskose Suspensionen und Pasten können vom Fachmann nach analogen Rezepturen ohne weiteres hergestellt werden.

[0043] Eine bevorzugte Ausführungsform für erfindungsgemäss verwendbare Pellets besteht darin, dass diese Pellets (a) mindestens einen der Wirkstoffe Indometacin oder Acemetacin oder ein Gemisch derselben in mikronisierter Form und zusätzlich ein Bindemittel sowie ein Beschwerungsmittel enthalten, und gegebenenfalls (b) diese Pellets mit einem magensaftresistenten Lack überzogen sind und/oder in Gegenwart eines magensaftresistenten Lacks granuliert worden sind. Vorzugsweise weisen diese Pellets eine scheinbare Dichte von 1.4–2.4 g/cm³, vorzugsweise von 1.5–1.8 g/cm³, vorzugsweise 1.5–1.8 g/cm³, auf. Deren Durchmesser liegt vorzugsweise im Bereich von 0.2–1.8 mm, wobei die Pellet-Zubereitung vorzugsweise etwa 0.1–80 Gew.-% Wirkstoff, vorzugsweise etwa 20–95 Gew.-%, vorzugsweise etwa 40–70 Gew.-%, Beschwerungsmittel und im Weiteren Bindemittel ad 100 Gew.-% enthält. Als Beschwerungsmittel sind z.B. Titandioxid, Bariumsulfat und/oder Eisenoxid besonders geeignet.

[0044] Die aus den erfindungsgemässen Pellets hergestellten Darreichungsformen, wie solche hierin genannt sind, z.B. die Tabletten oder Kapseln, enthalten den Wirkstoff oder die Wirkstoffe vorzugsweise in einer Menge von 25 bis 200 mg

Wirkstoff pro Einheit der Darreichungsform, so beispielsweise in Mengen von 25 mg, 30 mg, 50 mg, 60 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg und 200 mg pro Einheit der Darreichungsform.

[0045] Die erfindungsgemässen Pellets stellt man beispielsweise her, indem man mindestens einen der genannten Wirkstoffe in mikronisierter Form mit den Zusatzstoffen mischt und in an sich bekannter Weise pelletiert und die erhaltenen Pellets gegebenenfalls mit einem Überzug, gegebenenfalls mit einem magensaftresistenten Lacküberzug, überzieht.

[0046] Die Herstellung von flüssigen Arzneiformen, wie Lösungen, Emulsionen sowie Suspensionen ist aus analogen Rezepturen bekannt. Als Lösungen werden hierin molekulardisperse Lösungen mit durchschnittlichen Teilchengrößen von weniger als 1 nm (1 Nanometer) (Teile <1 nm) bezeichnet. Kolloiddisperse Lösungen sind flüssige Systeme mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von 1 nm–1 µm.

[0047] Zusatzstoffe für flüssige Darreichungsformen, wie Lösungen, sind an sich bekannt, wie z.B. Lösungsvermittler, wie Alkohole, vorzugsweise Ethanol; an sich bekannte Tenside; Viskositätserhöher, wie Cellulosen, Cellulosederivate, wie HPMC; Polyvinylverbindungen, wie Polyvinylalkohole, Polyvinylpyrrolidone, Polyvinylacetatphthalate; Polyethylenglykole, Polyethylenoxide; Polysaccharide, wie z.B. Polydextrose; Mucoadhäsivstoffe, wie Carrageenan und Chitosan; Silikate; Alginat, wie Alginsäure oder Natriumalginat; sowie Konservierungsmittel. Der Fachmann kann diese Stoffe ohne weiteres in den notwendigen Konzentrationen und Zusammensetzungen verwenden und optimieren. Sirupe enthalten oft bis zu 65 Gew.-% Zucker, z.B. Saccharose, sowie zusätzlich auch Geschmackskorrigentien.

[0048] Beispiele für bevorzugte Hilfsstoffe bzw. Zusatzstoffe für Emulsionen sind: Tenside, wie anionenaktive Tenside, Salz der Gallensäuren, vorzugsweise Natriumglycocholat, Arabisches Gummi; an sich bekannte kationenaktive und nicht-ionogene Tenside; höhere Fettalkohole, wie Cetylalkohol, Stearylalkohol; Partialfettsäureester mehrwertiger Alkohole, wie z.B. Ethylenmonostearat; Partialfettsäureester des Sorbitans (0.01–15%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung), z.B. Sorbitanmonolaurat; Partialfettsäureester des Polyoxyethylensorbitans (0.1–15% bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung), z.B. Polyoxyethylensorbitanfettsäureester; Macrogolglycerinfettsäureester, wie Macrogolglycerollaurat; Fettsäureester des Polyoxyethylens (0.5–10%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung); Fettalkoholether des Polyoxyethylens, z.B. Polyoxyethylenstearylether (0.5–25%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung), Fettsäureester des Polyglycerols, z.B. Polyglycerololeat. Von den amphoteren Emulgatoren ist Lecithin bevorzugt. In Suspensionen sind Tenside als Dispergiermittel bevorzugt. Die verwendeten Konzentrationen sind dem Fachmann aus analogen Anwendungen bekannt.

[0049] Beispiele für Rectalia sind vorzugsweise Suspensionszäpfchen und Lösungszäpfchen. Deren Herstellung ist an sich bekannt. So werden für die Herstellung der Suppositorienmasse vorzugsweise Kakaobutter und deren Derivate, als Triglyceride; Hartfette, wie Mono, Di- und Triglyceride von gesättigten Fettsäuren, wie von Kokosfett oder Palmkernfett; sowie in Wasser lösliche Verbindungen, wie Polyethylenglykole und Glycerol-Gelatine, verwendet. Als Viskositätserhöher können beispielsweise Wachse, Bentonite oder Siliziumoxide verwendet werden. Lösungsvermittler sind Emulgatoren, wie Lecithin. Zur Herstellung werden die an sich bekannten Giess-(Schmelz)verfahren und Pressverfahren verwendet.

[0050] Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1 (Herstellung von mikronisiertem Indometacin und Acemetacin)

[0051] Grobkörniges Indometacin und Acemetacin wurden jeweils in pharmazeutischer Reinheit mit der Apparatur 200AS der Firma Hosokawa Alpine mikronisiert. Es wurde ein Pulver mit einer Korngrößenverteilung gemäss Tabelle 1 erhalten:

Tabelle 1

[0052]

Anteil (%)	Korngrösse < (µm)
99	17.9
95	12.6
90	10.0
85	8.5
80	7.5
75	6.8
50	4.4
10	0.8

Beispiel 2 (Herstellung einer Tablette)

[0053] Acemetacin bzw. Indometacin und die 4-fache Menge an modifizierter Lactose (sprühgetrocknet zur Direkttablettierung) werden durch ein Sieb der Grösse 0.8 mm gesiebt und anschliessend gemischt. Nach Zugabe von 0.25 Gew.-% Magnesiumstearat (bezogen auf die Gesamtmasse) wird erneut gemischt. Die resultierende Pulvermischung wird anschliessend auf einer Rundläuferpresse zu Tabletten verpresst.

Beispiel 3 (Herstellung eines Granulats)

[0054] Acemetacin bzw. Indometacin wird mit 15% Zitronensäure und 74.6% Natriumsulfat (jeweils bezogen auf die Gesamtmasse des Granulates) nach jeweils vorgängiger Einzelsiebung durch ein Sieb der Siebgrösse 0.8 mm gemischt. Der Farbstoff (0.075 Gew.-% bezogen auf das Gewicht der Gesamtmasse) wird in einer zweifachen Menge Wasser und Macrogol-Glycerolhydroxystearat (1.5 Gew.-% bezogen auf die Gesamtmasse) in einer vierfachen Menge Ethanol gelöst. Die beiden Lösungen werden vereinigt. Mit dieser Farbsuspension wird das oben genannte Pulvergemisch befeuchtet. Bis zur gleichmässigen Befeuchtung wird noch genügend Ethanol zugesetzt und anschliessend durch ein Sieb (2.0 mm) granuliert. Das Feuchtgranulat wird während ca. 2 Stunden bei 50°C bis zu einem Trocknungsverlust von weniger als 0.3 Gew.-% getrocknet und anschliessend durch ein Sieb der Maschengrösse 1.0 mm passiert.

Beispiel 4 (Pulvermischung für Hartgelatine kapseln)

[0055] Acemetacin bzw. Indometacin werden mit Lactose (200 mesh, 17 Gew.-% bezogen auf die Gesamtmasse), sowie granulierter Lactose (35.7 Gew.-% bezogen auf die Gesamtmasse) gemischt. Nach Zugabe von 2 Gew.-% Talk und 2 Gew.-% Magnesiumstearat (bezogen auf die Gesamtmasse) und 0.35 Gew.-% Siliziumdioxid (bezogen auf die Gesamtmasse) wird die Pulvermischung in Hartgelatine kapseln abgefüllt.

Beispiel 5 (Herstellung von Tabletten)

[0056] Polyvinyl-pyrrolidon (1 Gew.-% bezogen auf die Gesamtmasse) wird in der 70-fachen Menge Ethanol gelöst. Acemetacin bzw. Indometacin werden mit Lactose (46 Gew.-% bezogen auf die Gesamtmasse) gemischt, mit der ethanolischen Polyvinylpyrrolidon-Lösung granuliert und anschliessend bei 40°C bis zu einem Restfeuchtgehalt von 5 Gew.-% getrocknet. Zu diesem Granulat werden 12.4 Gew.-% (bezogen auf die Gesamtmasse) Talk, 2.7 Gew.-% Weizenstärke und 1.5 Gew.-% Stearinsäure zugegeben und gemischt. Nach Zugabe von 1 Gew.-% Magnesiumstearat (bezogen auf die Gesamtmasse) und erneutem Mischen wird die Gesamtmasse auf einer Rundläuferpresse zu Tabletten verpresst.

Beispiel 6 Herstellung einer Brausetablette)**[0057]**

- (a) Der Brausekörper: 32.5 Gew.-% Zitronensäure wasserfrei (Gew.-% jeweils bezogen auf die Gesamtmasse), 11.4 Gew.-% Natriumhydrogencarbonat, 4.6 Gew.-% Lactosemonohydrat 200 mesh, 6.5 Gew.-% Sorbitol und 15.2 Gew.-% Lactosemonohydrat (granuliert), werden in den Granulierer geladen und intensiv gemischt. Gelborange (0.02 Gew.-%) werden in einer 3-fachen Menge Wasser und Polyvinylpyrrolidon (0.4 Gew.-%) in einer ca. 7-fachen Menge Ethanol 96% gelöst. Die beiden Lösungen werden vereinigt. Mit dieser Farbsuspension wird das oben genannte Pulvergemisch befeuchtet. Bis zur gleichmässigen Befeuchtung wird noch Ethanol (96%ig) zugesetzt und anschliessend durch ein 2.0-mm-Sieb granuliert. Das Feuchtgranulat wird während ca. 2 Stunden bei 55°C bis zu einem Trocknungsverlust von 0.5 Gew.-% getrocknet und hierauf durch 1.25-mm-Sieb passiert.
- (b) Natriumhydrogencarbonat, siliconisiert: In einem Feuchtmischgerät wird Natriumhydrogencarbonat (1.5 Gew.-% bezogen auf die Gesamtmasse) vorgelegt. Unter ständigem Rühren wird dieser Trockensubstanz die entsprechende Menge (0.005% bezogen auf die Gesamtmasse) Silicon-Antischaumemulsion (33%ig) langsam zugesetzt. Es wird etwa 10 Minuten nachgerührt und danach auf Horden bei 55°C getrocknet und durch ein 0.7-mm-Sieb gesiebt.
- (c) die Brausetablette: Der oben beschriebene Brausekörper [Absatz (a)], das oben beschriebene siliconisierte Natriumhydrogencarbonat [Absatz (b)], die in Beispiel 3 hergestellten Pellets (20.6 Gew.-%; jeweils bezogen auf die Gesamtmasse), sowie 1.55 Gew.-% Natriumhydrogencarbonat werden in einem geeigneten Freifallmischer mit den vorgängig durch 0.5 mm gesiebten Substanzen Neohesperidin DC (0.3 Gew.-%), 0.6 Gew.-% Aspartam, 0.12 Gew.-% Saccharin-Natrium und 1.5 Gew.-% Citronenaroma während 15 Minuten gemischt. Die fertige Mischung wird bei einer relativen Feuchte von maximal 25% bei 20°C auf einer Rundläuferpresse zu Brausetabletten verpresst.

Beispiel 7 (Herstellung von Brausetabletten)

[0058] In analoger Weise werden die Brausetabletten mit den in Tabelle 1 angegebenen Rezepturen hergestellt.

Tabelle 2**[0059]**

	Formulierung 1	Formulierung 2
Acemetacin (Wirkstoff)	60.00	60.00

	Formulierung 1	Formulierung 2
Hilfsstoffe:		
Zitronensäure, wasserfrei	1156.00	1156.00
Natriumhydrogencarbonat	470.34	470.34
Natriumsulfat	500.00	500.00
alpha-Lactose x 1 H ₂ O	642.30	642.30
Sorbitol	212.00	212.00
Gelborange 85 E 110	1.20	1.20
Macrogol-	10.00	10.00
Polyvidon	14.00	14.00
Neohesperidin DC, E 959	10.00	–
Thaumatococin, E 957	–	10.00
Aspartam	20.00	20.00
Sacharin-Natrium	4.00	4.00
Zitronen-Aroma 290252 H+R	5.00	5.00
Polyethylenglycol 6000	100.00	100.00
Silicon Antischaumemulsion	0.16	0.16

Patentansprüche

1. Pharmazeutisch wirksame Zusammensetzung bzw. pharmazeutische Darreichungsform, welche mindestens einen der Wirkstoffe Indometacin oder Acemetacin sowie gegebenenfalls weitere Zusatzstoffe enthält, dadurch gekennzeichnet, dass diese Zusammensetzung den Wirkstoff, oder ein Gemisch dieser Wirkstoffe, in mikronisierter Form enthält.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass diese den Wirkstoff oder die Wirkstoffe im Gemisch, mit mindestens einem Flavonoid-Derivat oder einem Oligopeptid oder einem Polypeptid oder einem Gemisch solcher Verbindungen enthält.
3. Zusammensetzung nach einem der Patentansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass diese in Form (i) von Tabletten, vorzugsweise Peroraltabletten, Kautabletten, Oraltabletten (Lutsch-, Sublingual-, Bukkaltabletten), Parenteraltabletten, Lösungstabletten, Brausetabletten; (ii) von Kapseln, vorzugsweise Hartgelatine-kapseln oder Weichgelatine-kapseln; (iii) einer flüssigen Arzneiform, vorzugsweise als Lösung, Emulsion oder Suspension; oder (iv) als Rectalia, vorzugsweise als Suppositorium, vorzugsweise als Suspensionszäpfchen oder Lösungszäpfchen, oder (v) Zubereitungen zur parenteralen, vorzugsweise intramuskulären oder subkutanen Anwendung, vorliegt.
4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der mikronisierte Wirkstoff eine Partikelgrößenverteilung im Bereich von unter 100 µm aufweist.
5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens 90 Gew.-% des Wirkstoffs, vorzugsweise mindestens 95 Gew.-% des Wirkstoffs, und vorzugsweise mindestens 98 Gew.-% des Wirkstoffs, eine mittlere Korngrößenverteilung von weniger als 25 µm und vorzugsweise weniger als 20 µm aufweist und die untere Grenze der Korngrößenverteilung bei etwa 0.1 µm liegt.
6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens 50 Gew.-% des Wirkstoffs und vorzugsweise mindestens 60 Gew.-% des Wirkstoffs, eine mittlere Verteilung der Korngrösse von weniger als 10 µm, vorzugsweise weniger als 8 µm aufweist und die untere Grenze der Korngrößenverteilung bei etwa 0.1 µm liegt.
7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens 30 Gew.-% des Wirkstoffs und vorzugsweise mindestens 50 Gew.-% des Wirkstoffs eine mittlere Korngrößenverteilung von weniger als 5 µm aufweist und die untere Grenze der Korngrößenverteilung bei etwa 0.1 µm liegt.

8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Flavonoid-Derivate aus der Gruppe der Chalcone und Dihydrochalcone ausgewählt sind und Glycoside sowie daraus hergestellte Kombinationen und Komplexe darstellen und vorzugsweise Chalcone und Dihydrochalcone und daraus abgeleitete Glycoside, bzw. Chalconglycoside und Dihydrochalconglycoside, darstellen.
9. Zusammensetzung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass Flavonoid-Derivate ausgewählt sind aus der Gruppe enthaltend Naringin-chalcon, Hesperitin-dihydrochalcon-glucosid, Neohesperidin-dihydrochalcon, und insbesondere Neohesperidin-dihydrochalcon darstellt.
10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis von Wirkstoff zur Flavonoidverbindung im Bereich von 1 : 1 bis 50 : 1, vorzugsweise im Bereich von 2 : 1 bis 50 : 1, insbesondere im Bereich 1 : 1 bis 15 : 1, und im Falle von Neohesperidin-dihydrochalcon insbesondere bei etwa 6 : 1, liegt.
11. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Oligopeptide und Polypeptide sowie davon abgeleiteten Derivate von L-Asparaginsäure abgeleitete Dipeptide und von L-Asparaginsäure abgeleitete Dipeptidester; von L-Aminomalonsäure abgeleitete Dipeptide und Dipeptidester; von Lysin abgeleitete Dipeptide und Dipeptidester darstellen; vorzugsweise L-Aspartyl-D-Alanin, L-Aspartyl-L-phenylalanin-methylester, L-Aspartyl-L-Methionin-methylester; N-Phenylacetyl-glycyl-lysin, N-Acetyl-phenylalanyl-lysin.
12. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Oligopeptide und Polypeptide und Polypeptidgemische mit einer Molmasse zwischen 5 und 100 kDa, und vorzugsweise Brazzein, Curculin, Mabinlin, Miraculin, Monellin, Pentadin und Thaumatin, darstellen.
13. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis von Wirkstoff zu den Oligopeptiden und/oder Polypeptiden im Bereich von 1 : 1 bis 100 : 1, vorzugsweise im Bereich von 2 : 1 bis 100 : 1, insbesondere im Bereich 1 : 1 bis 20 : 1; und im Falle von Thaumatin vorzugsweise bei etwa 6 : 1, liegt.
14. Zusammensetzung nach Anspruch 2 in Form einer Brausetablette, dadurch gekennzeichnet, dass diese aus (a) einem Wirkstoffgranulat enthaltend den mikronisierten Wirkstoff, welcher (b) im Gemisch mit mindestens einem Flavonoid-Derivat oder einem Polypeptid oder einem Gemisch solcher Verbindungen, vorliegt, (c) einen Brausekörper bestehend aus mindestens einer silikonisierten anorganischen Carbonatverbindung oder Hydrocarbonatverbindung, vorzugsweise silikonisiertes Natriumhydrogencarbonat, und/oder silikonisiertem Calciumcarbonat und aus einer organischen Säure, vorzugsweise Zitronensäure, sowie gegebenenfalls (d) weiteren Zusatzstoffen, besteht.
15. Zusammensetzung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die gegebenenfalls enthaltenen Zusatzstoffe ausgewählt sind aus der Gruppe enthaltend Süsstoffe, synthetische Zuckerersatzstoffe sowie deren Salze, Polyole, natürliche und synthetisch hergestellte Aromastoffe, Beschwerungsmittel, Tenside, Farbstoffe, Füllmittel, und Bindemittel.
16. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass diese eine Kombination von mindestens einem Flavonoid-Derivat, vorzugsweise Neohesperidin, und mindestens einem Polypeptid, vorzugsweise L-Aspartyl-D-Alanin, enthält.
17. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass diese als Pellets vorliegt und diese (a) mindestens einen der Wirkstoffe Indometacin oder Acemetacin oder ein Gemisch derselben in mikronisierter Form und zusätzlich ein Bindemittel sowie ein Beschwerungsmittel enthalten, und gegebenenfalls (b) diese Pellets mit einem magensaftresistenten Lack überzogen und/oder in Gegenwart eines magensaftresistenten Lacks granuliert worden sind.
18. Zusammensetzung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Pellets eine scheinbare Dichte von 1.4–2.4 g/cm³, vorzugsweise von 1.5–1.8 g/cm³, vorzugsweise 1.5–1.8 g/cm³, aufweisen und deren Durchmesser im Bereich von 0.2–1.8 mm liegt.
19. Zusammensetzung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Pellets 0.1–95 Gew.-% Wirkstoff, gegebenenfalls etwa 20–95 Gew.-%, vorzugsweise 40–70 Gew.%, Beschwerungsmittel und im Weiteren Bindemittel ad 100 Gew.-% enthalten.
20. Die aus den Pellets gemäss einem der Ansprüche 17 bis 19 hergestellten Darreichungsformen, vorzugsweise in Form von Tabletten oder Kapseln, welche den Wirkstoff oder die Wirkstoffe in einer Menge von 25 mg bis 200 mg Wirkstoff pro Einheit der Darreichungsform enthalten, vorzugsweise in Mengen von 25 mg, oder 30 mg, oder 50 mg, oder 60 mg, oder 80 mg, oder 90 mg, oder 100 mg oder 200 mg pro Einheit der Darreichungsform.
21. Verfahren zur Herstellung der Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass man den Wirkstoff oder die Wirkstoffe vorgehend zur Herstellung der Darreichungsform mikronisiert und anschliessend unter Verwendung des mikronisierten Wirkstoffs oder der mikronisierten Wirkstoffe die Darreichungsform herstellt.
22. Die Wirkstoffe Indometacin oder Acemetacin als loses Pulver, gegebenenfalls im Gemisch mit weiteren Zusatzstoffen, geeignet für die Herstellung einer Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffe in mikronisierter Form vorliegen.

23. Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffe nach Anspruch 22 im Gemisch mit mindestens einem Flavonoid-Derivat oder einem Polypeptid oder einem Gemisch solcher Verbindungen vorliegen.
24. Verwendung der Zusammensetzung nach Anspruch 23 für die Herstellung einer Darreichungsform für die medizinische Behandlung von chronischen und akuten Schmerzzuständen, Entzündungen und Fieber, insbesondere Chronische Polyarthritis, Degenerative Gelenkerkrankungen, insbesondere der grossen Gelenke und der Wirbelsäule, Bechterew-Erkrankung, Gicht, Entzündliche Zustände der Gelenke, Muskeln und Sehnen, Sehnenscheidenentzündungen, Schienbeutelentzündungen, Hexenschuss (Lumbago), Entzündungen oberflächlicher Venen (Thrombophlebitis).
25. Verwendung der Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 20 zur Herstellung einer pharmazeutischen Darreichungsform für die Behandlung von chronischen und akuten Schmerzzuständen, Entzündungen und Fieber, insbesondere Chronische Polyarthritis, Degenerative Gelenkerkrankungen, insbesondere der grossen Gelenke und der Wirbelsäule, Bechterew-Erkrankung, Gicht, Entzündliche Zustände der Gelenke, Muskeln und Sehnen, Sehnenscheidenentzündungen, Schleimbeutelentzündungen, Hexenschuss (Lumbago), Entzündungen oberflächlicher Venen (Thrombophlebitis).