

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

# PATENTCHRIFT

(19) **DD** (11) **242 749 A5**

4(51) **A 61 K 31/54**  
**A 61 K 31/165**  
**A 61 K 31/045**

**AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN**

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP A 61 K / 286 631 2  
(31) 696686

(22) 30.01.86  
(32) 31.01.85

(44) 11.02.87  
(33) US

(71) siehe (73)

(72) Crawford, Thomas Ch.; Keely, Stanley L.; Larson, David L.; Lombardino, Joseph G.; Maciejko, James J., US

(73) Pfizer INC., New York, US

**(54) Verfahren zur Herstellung einer verbesserten entzündungshemmend wirkenden Zusammensetzung**

(57) Eine verbesserte entzündungshemmende Zusammensetzung und ein Verfahren zur Behandlung von Entzündungen unter Verwendung einer Kombination eines nichtsteroidalen entzündungshemmend wirkenden Mittels wie z. B. Piroxicam oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon mit Inositol.

ISSN 0433-6461

5 Seiten

## Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung einer verbesserten, entzündungshemmend wirkenden Zusammensetzung, welches das Vereinigen  
(a) einer entzündungshemmend wirkenden Menge Piroxicam oder eines von dessen pharmazeutisch annehmbaren Salzen und  
(b) einer die gastrische Irritation hemmenden und Magengeschwüre inhibierenden Menge Inositol  
umfaßt.
2. Verfahren nach Punkt 1, worin das Piroxicam in der Form seines Ethanolamin-Salzes vorliegt.

## Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung befaßt sich mit einer verbesserten, entzündungshemmenden Zusammensetzung und einem Verfahren zur Behandlung von Entzündungen unter Verwendung eines nichtsteroidalen, entzündungshemmend wirkenden Mittels, wie z. B. Piroxicam oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon (insbesondere das Ethanolamin-Salz von Piroxicam), im Kombination mit Inositol. Die Gattungsnamen „generics“, die hier und an anderer Stelle in diesem Text verwendet werden, stammen aus den USAN und dem USP Dictionary of Drug Names, 1961–1981, Griffiths et al., Hrsg., U.S. Pharmacopeial Convention Inc., Rockville, Md., 1984, sind nachträglich als offizielle USAN Namen benannt und veröffentlicht worden und/oder erscheinen im Merck Index, 10. Ausgabe.

Gastrointestinale Irritation, einschließlich des Auftretens von Magengeschwüren, ist ein Nebeneffekt, der im allgemeinen mehr oder weniger mit entzündungshemmend wirkenden Mitteln verbunden ist. In vielen Fällen sind Individuen, die eine solche entzündungshemmende Behandlung benötigen, von deren Vorteilen ausgeschlossen, da sie für solche Nebeneffekte empfänglich sind. Die vorliegende Kombination eines nichtsteroidalen entzündungshemmend wirkenden Mittels mit Inositol erlaubt die wünschenswerte entzündungshemmende Therapie, wobei sie die genannte gastrointestinale Irritation oder Magengeschwüre verhindert oder bessert.

Inositol ist eine optisch inaktive meso-Verbindung, deren systematischer Name cis-1, 2, 3, 4-trans-4, 6-Cyclohexanhexol ist und die auch meso-Inositol oder Bios I genannt wird (siehe Merck Index, 10. Ausgabe, Abstr. Nr. 4861). Man kennt sie seit langem als Wachstumsfaktor für Mikroorganismen (siehe z. B. Fieser und Fieser, „Organic Chemistry“, Heath and Co., Boston, 1944, S. 654 bis 5). Es sind jedoch keine Berichte bekannt, die auf die Verwendung von Inositol zur Reduzierung gastrischer Nebenwirkungen nichtsteroidaler, entzündungshemmend wirkender Mittel oder zur Reduzierung der Häufigkeit von Magengeschwüren unter gewissen Umständen Bezug nehmen.

Die vorliegende Erfindung befaßt sich mit einer verbesserten entzündungshemmenden Zusammensetzung, welche eine entzündungshemmend wirkende Menge einer Verbindung enthält, die aus der aus Aspirin, Carprofen, Diclofenac, Diflunisal, Etodolac, Fenopropfen, Fentiazac, Flurbiprofen, Ibuprofen, Indomethacin, Isoxicam, Ketoprofen, Meclofenamsäure, Naproxen, Niflumsäure, Oxaprozin, Piroxicam, Pirprofen, Sulindac, Suprofen, Tenoxicam und Tolmetin bestehenden Gruppe und deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen (insbesondere dem Ethanolamin-Salz von Piroxicam) ausgewählt ist, in Kombination mit einer die gastrische Irritation hemmenden und Magengeschwüre verhindernden Menge an Inositol.

Die vorliegende Erfindung befaßt sich ebenfalls mit einem verbesserten Verfahren zur Behandlung von Entzündungen in einem Säuger, Menschen eingeschlossen, welches zusätzlich zur Behandlung mit einer entzündungshemmend wirkenden Menge eines entzündungshemmenden Mittels, wie oben aufgelistet, die Behandlung mit einer die gastrische Irritation hemmenden und Magengeschwüre verhindernden Menge an Inositol umfaßt.

## Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Wie Inositol, so sind auch die entzündungshemmend wirkenden Mittel der vorliegenden Erfindung bekannt. Beispielsweise enthält der Merck Index, 10. Ausgabe, 1983, eine Piroxicam betreffende Monographie (Nr. 7378), desgleichen Physicians' Desk Reference (PDR), 38. Ausg., S. 1556-1557 (1984). Das bevorzugte Ethanolamin-Salz von Piroxicam ist im U.S. Patent 4, 434, 164 eigens offenbart worden. Der Merck Index, 10. Ausg., enthält auch Monographien über Aspirin (Nr. 863), Carprofen (Nr. 1846), Diclofenac-Natrium (Nr. 3066), Diflunisal (Nr. 3127), Etodolac (Nr. 3822), Fenopropfen (Nr. 3913), Fentiazac (Nr. 3928), Flurbiprofen (Nr. 4101), Ibuprofen (Nr. 4797), Indomethacin (Nr. 4852), Isoxicam (Nr. 5085), Ketoprofen (Nr. 5142), Meclofenamsäure (Nr. 5600, das Natriumsalz wird Meclofenamat-Natrium genannt), Naproxen (Nr. 6269), Niflumsäure (Nr. 6377), Oxaprozin (Nr. 6797), Pirprofen (Nr. 7380), Sulindac (Nr. 8863), Suprofen (Nr. 8889), Tenoxicam (Nr. 8980) und Tolmetin (Nr. 9346).

## Ziel der Erfindung

Die klinische Bedeutung der vorliegenden verbesserten Formulierung bei der Verhinderung gastrischer Irritationen und Magengeschwüren, die durch entzündungshemmend wirkende Mittel induziert werden, wird durch geeignete Tierstudien deutlich. Typisches experimentelles Vorgehen, durch das das Vermögen der Testverbindung, solche induzierten gastrische Läsionen zu verhindern oder verringern, bestimmt wurde, läßt sich in den spezifischen unten angegebenen Beispielen finden.

## Darlegung des Wesens der Erfindung

Die vorliegende Erfindung läßt sich leicht ausführen. Das entzündungshemmende Mittel oder dessen Salz wird einem Säuger, insbesondere einem Menschen, in seinem üblichen Bereich verabreicht, d. h. Piroxicam wird im allgemeinen im Bereich von 0,1 bis 1 mg/kg/Tag verabreicht, während Indomethacin im allgemeinen im Bereich von 0,4 bis 4 mg/kg/Tag verabreicht wird, und zwar mit der üblichen Dosierungshäufigkeit (d. h. im allgemeinen eine einzige Tagesdosis im Fall von Piroxicam und eine unterteilte Tagesdosis im Fall von Indomethacin). Das Inositol, das auf Wunsch getrennt in einer einzigen oder in mehrfachen Tagesdosen verabreicht werden kann, wird im allgemeinen im Bereich von 0,06 bis 40 mg/kg/Tag verabreicht.

Vorzugs- und günstigerweise werden das entzündungshemmend wirkende Mittel und das Inositol in einer einzigen, kombinierten Formulierung gemeinsam verabreicht. Dies kann in einer Form geschehen, die sich für die parenterale Verabreichung eignet, geschieht aber vorzugsweise in einer für die orale Verabreichung geeigneten Form. Der Anteil an jedem Arzneimittel in der kombinierten Dosierungsform wird im Verhältnis zur Gesamttagesdosis eines jeden Arzneimittels, wenn dieses allein verabreicht wird, stehen, in Mengen, die je nach Bedarf für einzelne oder geteilte Tagesdosen geeignet sind. Man wird die kombinierten Arzneimittel in einzelnen oder geteilten Tagesdosen verabreichen. Man wird einzelne Tagesdosen in solchen Fällen am meisten bevorzugen, wenn die *in-vivo*-Halbwertszeit des entzündungshemmend wirkenden Mittels (wie die von Piroxicam) relativ lang ist.

Für den bevorzugten oralen Weg der Verabreichung wird die Menge an Piroxicam (oder an Salzüquivalent) für einen durchschnittlichen erwachsenen Patienten im allgemeinen im Bereich von 5 bis 50 mg/Tag sein, in Kombination mit 20 bis 2000 mg/Tag an Inositol, eine Menge, die im allgemeinen ausreicht, um gastrointestinale Irritation oder Magengeschwüre zu inhibieren, welche sonst durch das Piroxicam in Patienten, die für diese Nebenwirkung anfällig sind, induziert werden könnten. Die kombinierten Verbindungen werden allein oder in weiterer Kombination mit pharmazeutisch annehmbaren Trägern oder Verdünnungsmitteln verabreicht. Für die orale Anwendung schließen geeignete pharmazeutische Träger inerte Verdünnungs- oder Füllmittel ein, wobei man Dosierungsformen wie z. B. Tabletten, Pulver, Kapseln und ähnliches herstellt. Diese pharmazeutischen Zusammensetzungen können auf Wunsch zusätzliche Inhaltsstoffe enthalten, wie z. B. Aromastoffe, Bindemittel, Arzneimittelträger und ähnliches. Zum Beispiel verwendet man Tabletten, die verschiedene Arzneimittelträger wie z. B. Natriumcitrat enthalten, zusammen mit Bindemitteln wie z. B. Polyvinylpyrrolidon, Saccharose, Gelatine und Gummi arabicum. Zusätzlich sind Gleitmittel wie z. B. Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum häufig für Tablettierungszwecke nützlich. Feste Zusammensetzungen ähnlicher Art können auch als Füllmittel in weichen und harten gefüllten Gelatine kapseln verwendet werden. Bevorzugte Substanzen hierfür schließen Lactose oder Milchzucker und Polyethylenglycole mit hohem Molekulargewicht ein.

### Ausführungsbeispiele

Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele erläutert. Es sollte jedoch klar sein, daß die Erfindung nicht auf die spezifischen Details dieser Beispiele beschränkt ist.

#### Beispiel 1

#### Schutzeffekt von Inositol auf Piroxicam-induzierte gastrische Läsionen in Ratten

Erwachsene männliche „spezifisch pathogen-freie“ Ratten mit einem Gewicht von 140 bis 160 g vom CD-Stamm (Sprague-Dawley) wurden von den Charles River Breeding Laboratories (Kingston, N. Y.) bezogen. Die Tiere wurden für annähernd eine Woche eingewöhnt und nach Erreichen eines Körpergewichtes von 200 bis 225 g getestet. Man ließ die Ratten 16 Stunden lang fasten und mischte sie in Gruppen, bestehend aus 8 bis 20 Tieren, die in bezug auf ihr durchschnittliches Körpergewicht normiert waren.

Magengeschwüre wurden in den Tieren induziert, indem ihnen eine einzelne 120 mg/kg Dosis Piroxicam (Ethanolamin-Salz) in 2 ml wäßriger 0,1%iger Methylcellulose (pH = 6,8) verabreicht wurde. Jene Tiere, die ein zweites medizinisches Mittel getrennt erhielten, bekamen das zweite Arzneimittel in zusätzlichen 2 ml desselben Mediums etwa zur selben Zeit. 6 1/2 Stunden später wurden die Tiere durch Genickbruch getötet und autopsiert. Die Mägen wurden chirurgisch entfernt, entlang der großen Krümmung abgetrennt und mit kaltem Wasser gespült. Die Mägen wurden einzeln sowohl nach linearen als auch punktförmigen Läsionen ausgezählt. Die Gesamtzahl der Läsionen wurde für Bewertungszwecke herangezogen. Die von jeder Rattengruppe erhaltenen Meßwerte wurden nach der Berechnung des Mittelwertes +/- der Standardabweichung der gesamten gastrischen Läsionen analysiert. Die erhaltenen Werte wurden auch mit den Kontrollen verglichen, welche nur Piroxicam erhielten, und zwar durch den doppelten Student's T-Test für ungepaarte Daten. Der Schutzeffekt von Inositol gegen Piroxicam-induzierte Magengeschwüre ist in Tabelle I dargestellt. Diese Daten zeigen, daß Inositol Piroxicam-induzierte gastrische Läsionen in der gesunden Hungerratte deutlich verringert.

Tabelle I

#### Schutzeffekt von Inositol auf gastrische Läsionen, induziert durch das Ethanolamin-Salz von Piroxicam

	Orale Dosis (mg/kg)	Zahl der Ratten* pro Gruppe	Läsionen/Ratte (X +/- SA) <sup>b</sup>	Sigifikanz p < 0,05 <sup>c</sup>
(Kontrolle) <sup>a</sup>	0	30	7.5 (0.8)	
Inositol <sup>a,d</sup>	10	40	4.7 (0.9)	+
	33	40	5.2 (0.7)	+
	100	40	3.6 (0.6)	+
	333	40	3.0 (0.8)	+

<sup>a</sup> Alle Tiere, einschließlich der Kontrollen, erhielten 120 mg pro kg des Ethanolaminsalzes von Piroxicam.

<sup>b</sup> Bedeutet Mittelwert  $\bar{x}$  +/- Standardabweichung (SA).

<sup>c</sup> Wie durch den Student's doppelten T-Test für ungepaarte Daten ermittelt.

<sup>d</sup> Wie durch lineare Regressionsanalyse berechnet, wurde eine ED<sub>50</sub> (Dosis an Inositol, benötigt, um 50% der gastrischen Läsionen in den Kontrollen zu inhibieren) von 85 mg/kg ermittelt.

\* Die Anzahl der Tiere ergibt sich aus mehreren Versuchen

**Beispiel 2****Kapseln — Piroxicam (20 mg) und Inositol (10 000 mg)**

Die folgenden Inhaltsstoffe werden in den folgenden Gewichtsverhältnissen vereinigt:

Piroxicam (gemahlen)	20
Inositol (gemahlen)	1000
Calciumcarbonat	250
Polyethylenglycol, durchschnittliches Molekulargewicht 4000	430

Die Mischung wird innig vermischt, um ein homogenes Pulver zu erhalten. Weiche Gelatinekapseln, die 20 mg Piroxicam und 1000 mg Inositol enthalten, werden durch Befüllen von Kapseln geeigneter Größe mit 1700 mg der Mischung hergestellt.

Um harte gefüllte Gelatinekapseln herzustellen, wird die Menge an inerten Bestandteilen so angepaßt, daß man Gelatinekapseln in Standardgröße, die die gewünschte Menge aller aktiven Bestandteile enthalten, bequem füllen kann.

**Beispiel 3****Kapseln — Piroxicam (10 mg) und Inositol (500 mg)**

Die folgenden Inhaltsstoffe werden in den folgenden Gewichtsverhältnissen vereinigt:

Piroxicam Ethanolamin-Salz (gemahlen)	11,84 (äquivalent zu 10 in Form der freien Säure)
Inositol (gemahlen)	500
Maisstärke	484,16
Magnesiumstearat	4

Die Mischung wird innig vermengt, um ein homogenes Pulver herzustellen. Das entstandene Gemisch wird in harte Gelatinekapseln passender Größe (Füllgewicht 1000 mg) gefüllt, um Kapseln mit der gewünschten Wirksamkeit jedes aktiven Bestandteils zu erhalten.

**Beispiel 4****Kapseln — Piroxicam (20 mg) und Inositol (150 mg)**

Die folgenden Inhaltsstoffe werden in den folgenden Gewichtsverhältnissen vereinigt:

Piroxicam (gemahlen)	20
Inositol	150
Polyethylenglycol, durchschnittliches Molekulargewicht 4000	630

Die Mischung wird innig vermengt, um ein homogenes Pulver zu erhalten. Das entstandene Gemisch (800 mg Füllgewicht) wird in harte Gelatinekapseln einer passenden Größe gefüllt, um Kapseln mit der gewünschten Wirksamkeit zu erhalten.

**Beispiel 5****Tabletten — Indomethacin (20 mg) und Inositol (20 mg)**

Die folgenden Inhaltsstoffe werden in den folgenden Gewichtsverhältnissen vereinigt:

Indomethacin (gemahlen)	20
Inositol (gemahlen)	20
Lactose	183
Hydroxypropylmethylcellulose	3
Natrium-Stärkeglycolat	15
Magnesiumstearat	4

Die Mischung wird innig vermengt, um ein homogenes Pulver herzustellen. Abgemessene Volumina des Pulvers, die einem Gewicht von 250 mg entsprechen, werden zu Tabletten gepreßt, die die gewünschte Wirksamkeit aller aktiven Inhaltsstoffe besitzen.

**Beispiel 6****Tabletten — Piroxicam (10mg) und Inositol (25 mg)**

Die folgenden Inhaltsstoffe werden in den folgenden Gewichtsanteilen vereinigt:

Piroxicam Ethanolamin-Salz (gemahlen)	11,84 (äquivalent zu 10 in Form der freien Base)
Inositol	25
Lactose	238,16
Hydroxypropylmethylcellulose	4
Natrium-Stärkeglycolat	16
Magnesiumstearat	5

Die Mischung wird innig vermengt, um ein homogenes Pulver herzustellen. Das Pulver wird in abgemessenen Volumina, die einem Gewicht von 300mg entsprechen, zu Tabletten gepreßt, die die gewünschte Wirksamkeit aller aktiven Inhaltsstoffe besitzen.

**Beispiel 7****Tabletten — Piroxicam (20mg) und Inositol (50 mg)**

Die folgenden Inhaltsstoffe werden in den folgenden Gewichtsverhältnissen vereinigt:

Piroxicam	20
Inositol	50
Lactose	250
Hydroxypropylmethylcellulose	4
Natrium-Stärkeglycolat	16
Magnesiumstearat	5

Die Mischung wird zu einem homogenen Pulver vermengt und zu Tabletten mit abgemessenen Volumina, die einem Gewicht von 345mg entsprechen, gepreßt, wobei man Tabletten mit der gewünschten Wirksamkeit eines jeden Arzneimittels erhält.