



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: A 61 K 31/685

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

643 739

⑳① Gesuchsnummer: 11145/79

㉔② Anmeldungsdatum: 17.12.1979

㉔③ Priorität(en): 27.12.1978 DE 2856333

㉔④ Patent erteilt: 29.06.1984

㉔⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 29.06.1984

㉔⑦③ Inhaber:
A. Nattermann & Cie. GmbH, Köln 30 (DE)

㉔⑦② Erfinder:
Dr. Miklos Ghyczy, Köln 41 (DE)
Dr. Adorjan Erdős, Köln 91 (DE)
Dr. Günter Heidemann, Geilenkirchen (DE)
Dr. Götz Ritzmann, Köln 71 (DE)

㉔⑦④ Vertreter:
Patentanwälte W.F. Schaad, V. Balass, E.E.
Sandmeier, Zürich

⑤④ Oral einnehmbare Arzneimittel mit entzündungshemmender Wirkung.

⑤⑦ Das Arzneimittel enthält einen nichtsteroiden entzündungshemmenden Wirkstoff und mindestens ein Phospholipid. Das molare Mischungsverhältnis von nicht-steroidalem entzündungshemmendem Wirkstoff und Phospholipid kann vorzugsweise 1 : 0,5 bis 1 : 2 betragen. Das Phospholipid kann Phosphatidylcholin oder eine Mischung aus Phosphatidylcholin und Phosphatidylinositol sein. Der nichtsteroidale entzündungshemmende Wirkstoff kann beispielsweise eine Verbindung aus der Gruppe der Pyrazolone, vorzugsweise Phenylbutazon oder Oxyphenbutazon sein. Das Arzneimittel kann die schlechte Verträglichkeit von nichtsteroidalen Antiphlogistika wesentlich verbessern, ohne die entzündungshemmende Wirkung dieser Wirkstoffe zu beeinflussen.

PATENTANSPRÜCHE

1. Oral einnehmbare Arzneimittel, enthaltend einen nichtsteroiden entzündungshemmenden Wirkstoff und ein oder mehrere Phospholipide.
2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das molare Mischungsverhältnis von nichtsteroidalem entzündungshemmendem Wirkstoff und Phospholipid 1 : 0,1 bis 1 : 20, vorzugsweise 1 : 0,5 bis 1 : 2, beträgt.
3. Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es als Phospholipid Phosphatidylcholin enthält.
4. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1–3, dadurch gekennzeichnet, dass es als Phospholipid Mischungen aus Phosphatidylcholin und Phosphatidylinosit enthält.
5. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1–4, dadurch gekennzeichnet, dass es als nichtsteroiden entzündungshemmenden Wirkstoff eine Verbindung aus der Gruppe der Pyrazolone, vorzugsweise Phenylbutazon oder Oxyphenbutazon, enthält.
6. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1–4, dadurch gekennzeichnet, dass es als nichtsteroiden entzündungshemmenden Wirkstoff ein Salicylsäurederivat enthält.
7. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1–4, dadurch gekennzeichnet, dass es als nichtsteroiden entzündungshemmenden Wirkstoff einen solchen aus der Gruppe der Indole oder Indane enthält.
8. Arzneimittel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass es als nichtsteroiden entzündungshemmenden Wirkstoff das Indometacin und als Phospholipid das Phosphatidylcholin enthält, wobei das molare Mischungsverhältnis von Indometacin : Phosphatidylcholin 1 : 0,2 bis 1 : 2 beträgt.
9. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1–4, dadurch gekennzeichnet, dass es als nichtsteroiden entzündungshemmenden Wirkstoff einen solchen aus der Gruppe der Phenyl-essigsäurederivate oder der Anthranil-säurederivate enthält.
10. Arzneimittel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass es Acetylsalicylsäure und Phosphatidylcholin im Verhältnis 1 : 0,2 bis 1 : 2 enthält.

Für die Behandlung von entzündlichen Krankheiten, wie z. B. Rheumatismus, gibt es seit langem eine grosse Anzahl wirksamer Substanzen. Da die Entzündungen oft chronischer Natur sind, muss die Behandlung mit diesen entzündungshemmenden Wirkstoffen in der Regel über längere Zeit erfolgen. Insbesondere die bei einer solchen Dauerbehandlung eingesetzten nichtsteroidalen Antiphlogistika zeigen unerwünschte Nebenwirkungen auf den Magen-Darm-Trakt, wie gastrointestinale Blutungen und Magengeschwüre, was von Y. H. Lee et al. in Arch. int. Pharmacodyn. 191, 370–377 (1971) und von K. D. Rainsford in Agents and Actions 1977, 7 (5/6), 573–77, sowie von A. R. Cooke in Drugs 1976, Bd. 11, S. 36–44, beschrieben worden ist.

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, die Nebenwirkungen der bewährten nichtsteroidalen Antiphlogistika durch Zusatz eines weiteren Wirkstoffes zurückzudrängen. Alle diese Mischungen haben den Nachteil, dass die zugesetzte Substanz selber eine physiologisch deutlich wirksame Substanz ist bzw. selbst eine Ulcusbildung hervorrufen kann oder die Wirksamkeit des eingesetzten nichtsteroidalen Antiphlogistikums negativ beeinflusst.

So wurde z. B. versucht, den Antiphlogistika Anticholinergika oder Pepsininhibitoren zuzusetzen (Y. H. Lee et al.,

Arch. int. Pharmacodyn. 191, 370–377 [1971]). Die Firma Richter Gedeon (DE-OS 2 524 902) setzte den Antiphlogistika Salicylsäuresalze zu. Die Salicylsäuresalze haben jedoch selbst analgetische und antiphlogistische Eigenschaften und können bei längerer Verabreichung zu starken Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Schädigung der Magenschleimhaut mit eventuellen Blutungen führen, wie dies von E. Mutschler in Arzneimittelwirkungen, wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1970, S. 76–77, berichtet worden ist. Sumitomo Chem. Co. Ltd. (DE-OS 2 627 914) kombinierte nichtsteroidale Antiphlogistika mit Chinazolinen, wodurch die Bildung von peptischen Geschwüren im Bereich des Verdauungstraktes verhindert werden sollte. Diese Chinazoline sind jedoch selbst analgetisch und antiphlogistisch wirksame Substanzen.

In der US-PS 3 993 767 sind Mischungen aus nichtsteroidalen Antiphlogistika und Metaxalon beschrieben. Das Metaxalon hat jedoch eine muskelrelaxierende Wirkung, vgl. Merck Index, 9. Ausgabe 1976, S. 772.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein entzündungshemmendes Arzneimittel zu entwickeln, das die schlechte Verträglichkeit von nichtsteroidalen Antiphlogistika wesentlich verbessert, ohne die entzündungshemmende Wirkung dieser Wirkstoffe zu beeinflussen.

Es wurde nunmehr festgestellt, dass schwere Nebenwirkungen auf den Magen-Darm-Trakt, wie Mucosaschäden oder gastrische Ulcusbildung, von nichtsteroidalen Antiphlogistika verhindert werden können, wenn man diese Substanzen in geeigneter Weise mit Phospholipiden kombiniert. Die erfindungsgemässen Arzneimittel enthalten daher diese Antiphlogistika zusammen mit Phospholipiden. Die Phospholipide haben gegenüber den in der Literatur für diesen Zweck bisher beschriebenen Substanzen den Vorteil, dass es körpereigene Substanzen sind, die im Körper leicht abgebaut werden, keinerlei Nebenwirkungen bei einer Dauerbehandlung zeigen (s. J. Weihrauch, U.S. Dep. of Agriculture, zitiert in National Enquirer vom 6.6.1978, S. 33) und selbst keine analgetische oder antiphlogistische Wirkung besitzen. Der Zusatz von Phospholipiden zu nichtsteroidalen Antiphlogistika senkt die Nebenwirkungsrate erheblich, die analgetischen und antiphlogistischen Eigenschaften bleiben jedoch in vollem Umfange erhalten.

Als Phospholipide kommen natürliche wie synthetische Phospholipide in Frage. Als natürliche Phospholipide (pflanzlichen oder tierischen Ursprungs) kommen insbesondere Phosphatidylcholin, Phosphatidyläthanolamin, Phosphatidylinosit, Phosphatidylserin, Sphingomyelin, Kephalin, Lysolecithin, Phosphatidylglycol, Cardiolipin, Plasmalogen, die z. B. aus der Sojabohne oder Ei gewonnen werden können, und Mischungen dieser Phospholipide in Betracht, z. B. die im Handel erhältlichen Phosphatidylcholine oder Phosphatidylcholin-Mischungen wie Phospholipon 100, Phospholipon 100 H, Phospholipon 80 und Phospholipon 45. Als synthetische Phosphatide kommen z. B. Ditetradecanoylphosphatidylcholin, Dihexadecanoylphosphatidylcholin, Dioleoylphosphatidylcholin oder Dilinolylphosphatidylcholin, insbesondere jedoch Dipalmitoylphosphatidylcholin in Frage.

Als nichtsteroidale Antiphlogistika eignen sich für die erfindungsgemässe Kombination besonders folgende Substanzen:

- Pyrazolone, besonders
- Phenylbutazon (4-Butyl-1,2-diphenyl-pyrazolidin-3,5-dion)
- Oxyphenbutazon (4-Butyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1-p-phenyl-pyrazolidin-3,5-dion)

- Salicylsäurederivate, wie z. B. Salicylsäure
Salicylsäureamid
Acetylsalicylsäure
Benorilat (4-Acetamidophenyl-o-acetylsalicylat)
Diflunisal (5-(2,4-Difluorphenyl)-salicylsäure)
- Indole, besonders Indometacin und seine Analogen wie
Indometacin (1-(p-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-
indolessigsäure)
Glucametacin (1-(p-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-
indol-3-yllessigsäureglucosamid)
Acemetacin (1-(p-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-3-methyl-
indol-3-essigsäure-glycolsäure-Ester)
Sulindac (5-Fluor-2-methyl-1-p-(methylsulfinyl)-
benzyliden-inden-3-essigsäure)
- Phenylelessigsäure bzw. Phenylpropionsäurederivate, wie
z. B.
Ibuprofen (2-(4-Isobutylphenyl)-propionsäure)
Naproxen (2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-propionsäure)
Alclofenac (4-Allyloxy-3-chlorphenylelessigsäure)
Ketoprofen (2-(3-Benzylphenyl)-benzoesäure)
Diclofenac (2-(2,6-Dichlorphenylamino)-phenyl-
essigsäure)
Fenoprofen (2-(3-Phenylloxyphenyl)-essigsäure)
Tolmetin (1-Methyl-5-(p-toluy)-pyrrol-2-yl-
essigsäure)
Flurbiprofen (2-(2-Fluorbiphenyl-4-yl)-propionsäure)
Suprofen (p-2-Thenoylhydratropsäure)
- Anthranilsäuren und deren Stickstoffanaloge wie
Flufenaminsäure (N-(m-Trifluormethylphenyl)-
anthranilsäure)
Mefenaminsäure (N-(2,3-Dimethylphenyl)-
anthranilsäure)
Nifluminsäure (2-(3-Trifluormethylanilino)-
nicotinsäure)

Die neue Mischung aus nichtsteroidalen Antiphlogistika und Phospholipid eignet sich besonders zur oralen Verabreichung, wobei das Molverhältnis Antiphlogistika zu Phospholipid 1 : 0,1 bis 1 : 20 betragen kann; bevorzugt ist ein Verhältnis von 1 : 0,5 bis 1 : 2.

Zur Herstellung der Mischung kann das Antiphlogistikum und das Phospholipid in einem geeignetem organischen Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Chloroform aufgelöst werden, worauf das Lösungsmittel von der Mischung durch Destillation abgetrennt wird. Das Antiphlogistikum kann auch in Wasser bei geeignetem pH-Werte aufgelöst werden. In diese Lösung wird dann das Phospholipid eingebracht. Die erhaltene Emulsion oder Lösung wird durch Lyophilisieren vom Wasser befreit, wobei man ein lockeres Pulver erhält.

Die so hergestellten Mischungen können zu Arzneimitteln in üblichen Darreichungsformen verarbeitet werden, beispielsweise zu Tabletten oder sie werden abgefüllt in eine Kapsel oder als Granulat, Pulver oder Suspension angewendet. Ferner kann das Arzneimittel noch übliche Mengen an Trägerstoffen und bzw. oder Verdünnungsmittel und bzw. oder Hilfsstoffe enthalten, wie Stärke, Gelatine, Agar, Zucker, Carboxy-methylcellulose, Polyvinylalkohol, Magnesiumstearat, Natriumalginat u. dgl.

Die vorteilhafte Wirksamkeit der erfindungsgemässen neuen Arzneimittel soll durch die folgenden pharmakologischen Versuche gezeigt werden.

Die Bestimmung der Ulcusbildung erfolgte nach B. J. R. Whittle, Brit. J. Pharmacol. 55, 242–243 (1975). L. Mariani, Eur. J. Toxicol. Environ 8, 335–339, (1975), R. Menguy u. L. Desbaillets, Proc. Soc. exp. Bio. 125, 1108.

Bei den Versuchen wurden je Dosis und Kontrolle 10 weibliche und 10 männliche Wistar-Ratten (120–150 g), die 16 Stunden nüchtern gehalten werden, verwendet. Die Provokation des blutigen Magengeschwürs erfolgt durch orale Applikation des Wirkstoffes. Nach 3,5 Stunden werden die Tiere getötet, der Magen entnommen, längs der grossen Kurvatur geöffnet und auf eine Styroporplatte gespannt. Ermittelt wird der mittlere Ulcusfaktor des Versuchs und der Kontrollgruppe. Die Änderung wird prozentual als Hemmung der Ulcusbildung gewertet.

Referenzsubstanzen:

Chlorpromazin oral ED₅₀ = 104,82 mg kg/KGW
Atropinsulfat oral ED₅₀ = 17,06 mg kg/KGW

Die Ergebnisse der Versuche sind in den nachfolgenden Tabellen 1–6 angegeben.

Tabelle 1
Beeinflussung der Ulcusentstehung durch Phospholipon® 100 bei oraler Acetylsalicylsäuregabe
(Molverhältnis Acetylsalicylsäure : Phospholipon = 2 : 1)

Dosis mg/kg KGW	n	Acetylsalicylsäure Ulcusindex $\bar{x} \pm s\bar{x}$	Acetylsalicylsäure mit p ⁺ Ulcusindex $\bar{x} \pm s\bar{x}$	Änderung des mittleren Ulcusfaktors Acetylsali- cylsäure mit p ⁺ gegen Acetylsalicylsäure ohne p ⁺ in %	Ulcushäufigkeit %	p-Wert
200	10	1,20 ± 0,20	0,30 ± 0,09	– 83,33	70 bzw. 20	0,001
400	10	1,10 ± 0,50	0,70 ± 0,06	– 36,36	50 bzw. 70	0,10–0,01
800	10	1,20 ± 0,20	0,70 ± 0,06	– 41,67	80 bzw. 70	0,01–0,001

p⁺ = Phospholipon® 100 (92% Phosphatidylcholin, 4% Lysophosphatidylcholin, 3% Neutrallipide, 1% Wasser)

Tabelle 2
Beeinflussung der Ulcuserstehung durch Phospholipon® 100 bei oraler Phenylbutazongabe
(Molverhältnis Phenylbutazon : Phospholipon = 2 : 1)

Dosis mg/kg KGW	n	Phenylbutazon Ulcusindex $\bar{x} \pm s\bar{x}$	Phenylbutazon mit p ⁺ Ulcusindex $\bar{x} \pm s\bar{x}$	Änderung des mittleren Ulcusfaktors Phenylbutazon mit p ⁺ gegen Phenylbutazon ohne p ⁺ in %	Ulcushäufigkeit %	p-Wert
25	10	0,70 ± 0,05	0,30 ± 0,04	– 57,14	70 bzw. 30	0,02–0,01
50	10	1,60 ± 0,42	0,90 ± 0,42	– 43,75	60 bzw. 40	0,01–0,001
100	10	1,80 ± 0,84	1,20 ± 0,84	– 33,33	100 bzw. 90	0,02–0,01
200	10	1,90 ± 0,66	1,20 ± 0,96	– 36,84	80	0,01–0,001

p⁺ = Phospholipon® 100 (92% Phosphatidylcholin, 4% Lysophosphatidylcholin, 3% Neutrallipide, 1% Wasser)

Tabelle 3
Beeinflussung der Ulcuserstehung durch Phospholipon® 100 bei oraler Indometacingabe
(Molverhältnis Indometacin : Phospholipon = 1 : 2)

Dosis mg/kg KGW	n	Indometacin Ulcusindex $\bar{x} \pm s\bar{x}$	Indometacin mit p ⁺ Ulcusindex $\bar{x} \pm s\bar{x}$	Änderung des mittleren Ulcusfaktors Indometacin mit p ⁺ gegen Indometacin ohne p ⁺ in %	Ulcushäufigkeit %	p-Wert
5	10	1,20 ± 0,30	0,20 ± 0,31	– 83,33	70 bzw. 20	0,02–0,01
10	10	1,90 ± 0,90	0,40 ± 0,07	– 78,95	90 bzw. 40	0,001
20	10	1,50 ± 0,40	0,50 ± 0,08	– 66,67	100 bzw. 50	0,001

p⁺ = Phospholipon® 100 (92% Phosphatidylcholin, 4% Lysophosphatidylcholin, 3% Neutrallipide, 1% Wasser)

Tabelle 4
Beeinflussung der Ulcuserstehung durch Phospholipon® 45
bei oraler Indometacingabe an der Ratte (Molverhältnis Indometacin : Phospholipon = 1 : 2)

Dosis mg/kg KGW	n	Indometacin Ulcusindex $\bar{x} \pm s\bar{x}$	Indometacin mit Phospholipon 45 $\bar{x} \pm s\bar{x}$	Änderung des mittleren Ulcusfaktors Indometacin mit p ⁺ gegen Indometacin ohne p ⁺ in %	Ulcushäufigkeit (%)	p-Wert
5	10	2,10 ± 0,36	1,20 ± 0,29	– 42,85	80 bzw. 90	0,1–0,05
10	10	2,20 ± 0,42	1,80 ± 0,25	– 18,18	90	0,5–0,4
20	10	2,30 ± 0,47	2,0 ± 0,36	– 13,04	100	0,5
30	10	2,70 ± 0,30	2,40 ± 0,30	– 11,11	80 bzw. 100	0,5–0,4

p⁺ = Phospholipon® 45 (45% Phosphatidylcholin
25% Phosphatidylethanolamin
12% Phosphatidylinositol
10% Sterine
4% Lysophosphatidylcholin und Lysophosphatidylcholinethanolamin
3% Neutrallipide
1% Wasser)

Tabelle 5
Beeinflussung der Ulcuserstehung durch Phospholipon® 100 bei oraler
Indometacingabe Dosis: 1c mg/kg Körpergewicht (KGW)

Mischungsverhältnis Indometacin : Phospholipon	Indometacin Ulcusindex $\bar{x} \pm s\bar{x}$	Indometacin mit p ⁺ Ulcusindex $\bar{x} \pm s\bar{x}$	Änderung des mittleren Ul- cusfaktors Indometacin mit p ⁺ gegen Indometacin ohne p ⁺ (%)
1 : 0	2,60 ± 0,22		± 0
1 : 0,1		1,7 ± 0,21	– 34,62
1 : 2		0,40 ± 0,07	– 78,95
1 : 10		1,6 ± 0,16	– 38,46

p⁺ = Phospholipon® 100 (92% Phosphatidylcholin, 4% Lysophosphatidylcholin, 3% Neutrallipide, 1% Wasser)

Tabelle 6
Beeinflussung der Ulcusentstehung durch Phospholipon® 100
bei oraler Ibuprofengabe an der Ratte (Molverhältnis Ibuprofen : Phospholipon = 1 : 1)

Dosis mg/kg KGW	n	Ibuprofen Ulcusindex $\bar{x} \pm s\bar{x}$	Ibuprofen Ulcus- index mit Phospho- lipon 100 $\bar{x} \pm s\bar{x}$	Änderung des mittleren Ulcusfaktors Ibuprofen mit p ⁺ gegen Ibuprofen ohne p ⁺ (%)	Ulcus- häufigkeit %	p-Wert
5	10	0,20 ± 0,13	0,20 ± 0,13	± 0	20	0,5
10	10	0,30 ± 0,15	0,20 ± 0,13	– 33,30	20 bzw. 30	0,5
20	10	0,50 ± 0,22	0,40 ± 0,16	– 20,00	40 bzw. 50	0,5
30	10	0,71 ± 0,30	0,50 ± 0,22	– 28,57	50 bzw. 70	0,5

p⁺ = Phospholipon® 100 (92% Phosphatidylcholin, 4% Lysophosphatidylcholin, 3% Neutrallipide, 1% Wasser)

Die Bestimmung der antiphlogistischen Wirksamkeit erfolgte nach dem Rattenpfotenödem-Test nach Hillebrecht (J. Hillebrecht, Arzneimittelforschung, 4, 607 [1954]). Hierbei wurde an je einer Hinterpfote von Ratten im Gewicht von 200–250 g durch subplantane Gabe von Carragenin (0,5%ig in NaCl-Lösung 0,9%ig) in einer Menge von 0,1 ml Lösung je Pfote ein Ödem erzeugt. Nach Gabe der Testsubstanz, die in der Regel ein Volumen von 10 ml/kg Körpergewicht nicht überschreiten soll, wird das Volumen der Pfote in einem Überlauf ermittelt. Nach 3 Stunden wird der Endwert festgestellt. Je Dosis wird der Versuch mit 10 Versuchs- und 10 Kontrolltieren eines Geschlechtes durchgeführt und mit der gleichen Tierzahl des anderen Geschlechtes wiederholt. Zur Auswertung wird die prozentuale Hemmung des Ödems gegenüber der Kontrollgruppe angegeben.

Referenzsubstanzen:

Hydrocortisonacetat oral ED50 = 19,00 mg/kg/KGW

Phenylbutazon oral ED50 = 100,00 mg/kg/KGW

Indometacin oral ED50 = 7,24 mg/kg/KGW

In den folgenden Tabellen 7 und 8 sind die Ergebnisse dieser Versuchsreihe angegeben.

Vergleich der Wirksamkeit an Rattenpfotenödem von Indometacin und Indometacin-Phospholipon® 100 Mischung

Indometacin mg/kg p.o.	Phospholipon® 100 mg/kg p.o.	Ödemhemmung (%)	Zahl der Tiere
3,16	–	– 47,3	12
10	–	– 37,8	12
3,16	7,1	– 39,3	12
10	22,4	– 35,7	12
–	100	– 4,1	18

Vergleich der Wirksamkeit an Rattenpfotenödem von Indometacin und verschiedenen Indometacin-Phospholipon® 100 Mischungen im zeitlichen Ablauf.
Dosis Indometacin in allen Versuchen 10 mg/KGW
Zahl der Tiere: 12

Zeit Stunden nach Wirksubstanz- applikation	Indometacin	Indometacin – Phospho- lipon 100 Molverhältnisse		
		1 : 0,1	1 : 1	1 : 10
3	32	33	55	32
4	40	28	41	45
5	28	24	26	24
6	27	24	32	38

Beispiel 1

20 4,2 g Phenylbutazon (13,6 mMol) werden in 75 ml Wasser aufgeschlämmt und 13,5 ml einer normalen Natronlauge zugesetzt. In die entstandene klare Lösung werden 5,45 g (7,8 mMol) Phospholipon 100 eingerührt. Die entstandene Emulsion wird lyophilisiert. Die so hergestellten Kristalle
25 werden mit den geeigneten Hilfsstoffen vermischt, zu Tabletten verpresst oder in Kapseln eingefüllt.

Beispiel 2

30 1,5 g (4,2 mMol) Indometacin werden analog Beispiel 1 mit 4,1 ml 1 normaler Natronlauge, 40 ml Wasser und 3,35 g (4,2 mMol) Phospholipon 45 zu einer Mischung verarbeitet und lyophilisiert.

Beispiel 3

1,88 g (10 mMol) Acetylsalicylsäure, 10 ml 1 normale Natronlauge, 25 ml Wasser und 4 g (5 mMol) Phospholipon 100 werden zu einer Mischung verarbeitet und lyophilisiert.

Beispiel 4

Analog Beispiel 1 werden 1,88 (10 mMol) Acetylsalicylsäure, 1,46 g DL-Lysin, 30 ml Wasser und 1,6 g (2 mMol) Phospholipon 100 zu einer Mischung verarbeitet und lyophilisiert.

Beispiel 5

1,43 g (4 mMol) Indometacin und 3,2 g (4 mMol) Phospholipon 100 werden in 50 ml warmem Äthanol aufgelöst und anschließend das Äthanol durch Destillation abgetrennt. Die zurückbleibende Mischung wird mit den geeigneten Hilfsstoffen vermischt und zu Tabletten verpresst oder in Kapseln abgefüllt.

Beispiel 6

Acetylsalicylsäure-Tabletten
Acetylsalicylsäure 216 mg
60 PHOSPHOLIPON® 100 400 mg
Aerosil 50 mg
Na-Carboxymethylcellulose 16mg
Cuttina H® 12 mg
Mikrokristalline Cellulose 150 mg
65 Die aufgeführten Stoffe werden gemischt, gepresst und die Presslinge in der Drageetrommel mit 20 mg Hydroxypropylmethylcellulosephthalat in an sich bekannter Weise überzogen.

Beispiel 7

Acetylsalicylsäure-Kapseln	
Acetylsalicylsäure	108 mg
PHOSPHOLIPON® 80	200 mg
Talkum	3 mg
Magnesiumstearat	3 mg
Mikrokristalline Cellulose	100 mg
Aerosil	25 mg

Die aufgeführten Stoffe werden granuliert und in Kapseln (500 mg Hartgelatine-Kapseln) abgefüllt.

Analog den Beispielen 1, 2 und 3 werden in den nachfolgenden Beispielen Tabletten und Kapseln mit anderen nichtsteroiden entzündungshemmenden Mitteln hergestellt.

Beispiel 8

Indometacin-Tablette aus
30 mg Indometacin und
130 mg PHOSPHOLIPON® 100

Beispiel 9

Indometacin-Tablette aus
30 mg Indometacin und
70 mg PHOSPHOLIPON® 100H

Beispiel 10

Indometacin-Kapseln enthalten
30 mg Indometacin
130 mg PHOSPHOLIPON® 100

Beispiel 11

Phenylbutazon-Tablette enthalten
105 mg Phenylbutazon
140 mg PHOSPHOLIPON® 100

Beispiel 12

Ibuprofen-Tabletten enthalten
100 mg Ibuprofen
210 mg PHOSPHOLIPON® 100

Beispiel 13

Acetylsalicylsäure-Tabletten enthalten
220 mg Acetylsalicylsäure
80 mg Dipalmitoylphosphatidylcholin

Alle diese Arzneimittel zeigten eine verbesserte Verträglichkeit und verhinderten die bei den betreffenden Wirkstoffen an sich auftretenden Nebenerscheinungen.