



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **243 642 A5**

4(51) **A 61 K 37/22**  
**A 61 K 35/78**  
**A 61 K 35/12**  
**A 61 L 15/06**

**AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN**

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

|      |                       |      |          |      |          |
|------|-----------------------|------|----------|------|----------|
| (21) | AP A 61 K / 281 661 7 | (22) | 11.10.85 | (44) | 11.03.87 |
| (31) | 3048/82               | (32) | 12.10.84 | (33) | HU       |

|      |   |
|------|---|
| (71) | siehe (73)                                |
| (72) | Leopold, Gaspar; Sziklai, Attila, Dr., HU |
| (73) | BEKE MGTSZ, Goerbehaza, HU                |

|      |                        |
|------|------------------------|
| (54) | Hustenlinderungsmittel |
|------|------------------------|

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer synergistischen pharmazeutischen Komposition, die zum Stillen des Hustens verwendet wird. Mit der Erfindung wird die Herstellung einer dauernd bequem und praktisch anwendbaren Komposition ermöglicht, die die antitussive Wirkung durch die retardierte Freisetzung der Wirkstoffe ständig sichert. Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, ein Verfahren zur Herstellung einer bequem und praktisch anwendbaren Komposition bereitzustellen, die eine antitussive Wirkung aufweist. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß man Schweinefett, Eukalyptusöl und gegebenenfalls Senf vermischt.

#### **Erfindungsanspruch:**

1. Verfahren zur Herstellung einer synergistischen pharmazeutischen Komposition, **gekennzeichnet dadurch**, daß Schweinefett, Eukalyptusöl und gegebenenfalls Senf miteinander vermischt werden.
2. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Wirkstoffe in einem Gewichtsverhältnis von 700 bis 1 200:2,5 bis 50:70 bis 160 miteinander vermischt werden.
3. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß ein Antioxydationsmittel zu den Wirkstoffen gegeben wird.
4. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß Butylhydroxytoluol als Antioxydationsmittel verwendet wird.
5. Verfahren nach Punkt 3 oder 4, **gekennzeichnet dadurch**, daß das Schweinefett und das Antioxydationsmittel in einem Gewichtsverhältnis von 700 bis 1 200:0,1 bis 5 miteinander vermischt werden.
6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Komposition in Form eines Pflasters, einer Salbe, Binde, Paste, einer Krem oder von Glycerogelatine formuliert wird.
7. Verfahren nach den Punkten 1 bis 5, **gekennzeichnet dadurch**, daß ein geeignetes Trägermaterial mit dem Gemisch der Wirkstoffe und gegebenenfalls des Antioxydationsmittels getränkt und mit einem Mittel, das zur Befestigung des Trägermaterials auf der Haut geeignet ist, versehen wird.
8. Verfahren nach Punkt 7, **gekennzeichnet dadurch**, daß Gaze, Frottierstoff, gereinigte Baumwolle oder andere hydrophobe Textilien als Trägermaterial verwendet werden.
9. Verfahren nach Punkt 7, **gekennzeichnet dadurch**, daß Heftpflaster als Mittel zur Befestigung des Trägermaterials auf der Haut verwendet wird.

#### **Anwendungsgebiet der Erfindung**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer synergistischen pharmazeutischen Komposition, die zum Stillen des Hustens verwendet werden kann.

#### **Charakteristik der bekannten technischen Lösungen**

Es ist bekannt, daß meistens synthetische Arzneiwirkstoffe (z. B. Codein [Morphin-monomethylether]) und andere galenische Zubereitungen (z. B. Expectoranzien mit Anis, Eukalyptusöl oder Thymol enthaltende Elixiere) zum Stillen des Hustens verwendet werden. In der Volkshelkunde wird Schweinefett zum Stillen des Hustens angewandt.

Ein wesentlicher Nachteil der synthetischen Arzneiwirkstoffe besteht darin, daß sie meistens Alkaloide mit einer Reizwirkung enthalten, wodurch einige Kompositionen auf die Liste der Dopingmittel aufgenommen wurden. Diese Alkaloide können auch eine unerwünschte Nebenwirkung, v. a. auf das Herz, haben. Die Wirkung der galenischen Zubereitungen hingegen ist verhältnismäßig schwach.

In der französischen Patentschrift Nr. 71 37158 wird ein Hilfsmittel beschrieben, das im Falle von Erkältung und Bronchitis eine günstige Wirkung ausübt. Gemäß dieser Patentschrift wird ein viereckiges Tuch, welches in der Mitte ein Loch für den Kopf hat, mit 1–10 g/m<sup>2</sup> eines ätherischen Öls, z. B. mit Menthol, Thymol, Eukalyptusöl, Kampfer oder mit deren Gemischen, durchtränkt und eng um den Hals gewickelt. In dieser Patentschrift wird jedoch nicht erwähnt, daß dieses Tuch irgendeine hustenstillende längere oder eine andere praktisch anwendbare Wirkung hat, dagegen ist die Anwendung sehr schwierig, und die gewünschte Wirkung sollte durch eine verhältnismäßig kleine Menge eines ätherischen Öls erreicht werden, dessen Effekt bekanntlich schwach ist.

#### **Ziel der Erfindung**

Mit der Erfindung wird die Herstellung einer dauernd bequem und praktisch anwendbaren Komposition ermöglicht, die die antitussive Wirkung durch die retardierte Freisetzung der Wirkstoffe ständig sichert, keine oder höchstens lokale Nebenwirkungen hat und überhaupt keine toxische Substanz enthält.

#### **Darlegung des Wesens der Erfindung**

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, ein Verfahren zur Herstellung einer bequem und praktisch anwendbaren Komposition bereitzustellen, die eine antitussive Wirkung aufweist.

Die erfindungsgemäßen Kompositionen enthalten Schweinefett, Eukalyptusöl und gewünschtenfalls Antioxydationsmittel sowie Senf als Wirkstoffe in einem Gewichtsverhältnis von 700 bis 1 200:2,5 bis 50:0,1 bis 5:70 bis 160.

Falls kein Antioxydationsmittel verwendet wird, wird das Gemisch sterilisiert.

Die Wirkung der erfindungsgemäßen Kompositionen wird durch Schweinefett, Eukalyptusöl und gegebenenfalls durch Senf gewährleistet. Der Senf ist keine essentielle Komponente, erhöht jedoch die Wirkung der Komposition.

Der Wirkstoff des Schweinefettes ist hauptsächlich das darin enthaltene Prostaglandin, aber die flüchtigen Fettsäuren (Triglyceride) üben auch einen günstigen Effekt auf die inneren Zilien der Bronchi aus.

Der hustenstillende (antitussive) und schleimlösende Wirkstoff des Senfes ist das Senföl. Auch die hustenstillende Wirkung des Eukalyptusöls ist bekannt, im Fall unserer Erfindung wurde dieses aber auch zum Parfümieren der Komposition angewendet. Die Wirkung der erfindungsgemäßen Komposition unterscheidet sich von dem additiven Effekt des Schweinefettes, Eukalyptusöls und Senfes, deren Komponenten selbst bekannterweise eine sehr schwache Wirkung ausüben; diese Komponenten verstärken ihre Wirkungen gegenseitig synergistisch.

Die erfindungsgemäßen Kompositionen üben ihre Wirkung transdermal, teilweise nach Verflüchtigung durch Einatmen aus. Die für den letzteren Prozess nötige Temperatur wird durch die Temperatur des menschlichen Körpers gewährleistet.

Die erfindungsgemäßen Kompositionen können nötigenfalls auch sterilisiert werden, aber die benötigte chemische und mikrobiologische Stabilität kann auch durch die Zugabe einer kleinen Menge an Antioxydationsmittel gesichert werden. Als Antioxydants kann vorzugsweise das das Ranzes des Schweinefettes verhindernde Butylhydroxytoluol verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können auf der Haut auf einem Weg appliziert werden, der einen Kontakt der Wirkstoffe mit dem Wirkungsort ermöglicht. Die Wirkstoffe können auf eine beliebige verfügbare Weise dosiert werden. Sie können einzeln appliziert werden, gewöhnlich werden sie aber mit einem pharmazeutischen Trägermaterial gemischt verwendet.

Wenn die Komposition zu einem Pflaster formuliert wird, können die Wirkstoffe vorzugsweise durch ein geeignetes Trägermaterial aufgesaugt, gegebenenfalls mit einer entfernbaren Schutzschicht umhüllt werden, und das Trägermaterial wird vorzugsweise mit einem Mittel versehen, das zur Befestigung des Trägermaterials auf der Haut geeignet ist.

Gaze oder gereinigte Gaze, absorbierende Gaze, Frottierstoff oder irgendein hydrophobes, weiches, nicht reizendes Material können als geeignete Trägermaterialien verwendet werden.

Um das Eintrocknen oder Sicken der Wirkstoffe durch die Rückseite des Pflasters zu verhindern, ist es zweckmäßig, die Rückseite des Trägermaterials mit einem Polymer, z. B. mit Polyvinylchlorid, zu imprägnieren oder ein Trägermaterial zu verwenden, dessen Rückseite eine dichtere Textur hat. Dieses Problem kann auch so gelöst werden, daß ein Isoliermaterial, vorzugsweise eine Aluminium- oder Kunststoff-Folie auf die Rückseite des Trägermaterials aufgeklebt wird.

Das mit dem erfindungsgemäßen Gemisch durchtränkte Trägermaterial an sich kann auf die Brust des Liegekranken gelegt werden, es ist aber zweckmäßig, das Trägermaterial auf der Haut des Kranken zu befestigen. Das mit den Wirkstoffen getränkte Trägermaterial kann so befestigt werden, daß es längst seiner zwei oder vier Seiten mit Heftpflaster auf die Haut des Kranken geklebt wird; oder es kann auf ein Klebepflaster gelegt werden, das größer ist als das Trägermaterial, und die übrigen Teile des Pflasters werden auf die Haut geklebt.

Als Klebemittel kommen vorzugsweise Leukoplast oder ähnliche, in der Therapie gewöhnlich anwendbare Mittel in Frage. Das Heftpflaster kann chirurgischer Art sein, dessen Klebemittel vom Gesichtspunkt der Hautallergie aus neutral ist. Der Streifen kann vorzugsweise eine Kautschukbase enthalten oder mit einem Acrylatüberzug umhüllt sein. Das Heftpflaster kann eine gewebte oder ungewebte Textur haben.

Die mit den Wirkstoffen getränkte Seite des Trägermaterials, die mit der Haut in Berührung kommt, wird vorzugsweise mit einer Schutzschicht bedeckt, die vor der Anwendung entfernt werden kann. Als Schutzschicht kann man Polyvinylchlorid-, Polyethylen- oder Aluminiumfolie verwenden.

Die Wirkstoffe können in Krems, Binden, Glycerogelatine, Pasten oder Salben eingebettet werden. In diesem Falle kann Vaseline oder ein beliebiger in diesen pharmazeutischen Formulierungstypen allgemein verwendeter Trägerstoff gebraucht werden.

Das erfindungsgemäße, zur äußerlichen Anwendung geeignete Pflaster enthält etwa 1 bis 100 g Wirkstoff in einer Einheit.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen enthalten gewöhnlich etwa 5 bis 100 Gew.-% Wirkstoff auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung bezogen.

Eine vorteilhafte Ausführungsform der Erfindung wird in Figur 1 dargestellt. Die Komposition gemäß Figur 1 wird hergestellt, indem der Frottierstoff 1 mit dem obigen Wirkstoffgemisch in einer Menge von 250 bis 2500 g/m<sup>2</sup> durchtränkt, die Polyvinylchlorid- oder eine andere Folie 2 auf einer Seite angeklebt wird, diese Seite auf das Leukoplast 3 gelegt und die andere Seite, die später mit der Haut in Berührung kommt, mit der vor der Anwendung entfernbaren Polyvinylchlorid- oder Polyethylenfolie 4 bedeckt wird. Die bevorzugte Form der erfindungsgemäßen Zusammensetzung ist ein Quadrat oder ein Rechteck mit einer Seitenlänge von 10 bis 20 cm.

Die erfindungsgemäßen Kompositionen haben keine Nebenwirkungen und sind nicht toxisch, da der verwendete Wirkstoff ein Stoff ist, der auch in der Lebensmittelindustrie und bei der Ernährung verwendet wird. Ihre Wirkung tritt binnen 10 bis 15 Minuten auf und dauert 6 bis 8 Stunden lang an. Danach kann die Behandlung ohne Schwierigkeiten oder eventuelle schädliche Folgen wiederholt werden. Die erfindungsgemäßen Kompositionen sind einfach, schnell und unabhängig vom Alter des Kranken und von der Tageszeit anwendbar.

### Ausführungsbeispiele

Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele näher erläutert, ist jedoch nicht auf diese Beispiele beschränkt.

#### Beispiel 1

|                    |         |
|--------------------|---------|
| Schweinefett       | 1 000 g |
| Eukalyptusöl       | 3 g     |
| Butylhydroxytoluol | 0,1 g   |

Die Komponenten werden miteinander vermischt, dann wird ein Frottierstück (10 x 20 cm) mit diesem Gemisch getränkt. Die Seite des Frottierstückes, die mit der Haut nicht in Berührung kommt, soll eine dichte Textur haben, um die Verflüchtigung des ätherischen Öls und das Durchdringen des Schweinefettes zu verhindern. Das so getränkte Trägermaterial wird auf ein Heftpflaster (13 x 13 cm) gebracht, und die Seite des Frottierstückes, die mit der Haut in Berührung kommt, wird mit einer Polyvinylchloridfolie bedeckt.

#### Beispiel 2

|                    |         |
|--------------------|---------|
| Schweinefett       | 1 200 g |
| Eukalyptusöl       | 43 g    |
| Butylhydroxytoluol | 3 g     |

Die obigen Komponenten werden miteinander vermischt, dann wird ein Gazestück (20 x 20 cm) mit diesem Gemisch getränkt. Eine Seite der Gaze wird mit Polyvinylchlorid imprägniert und auf der Brust des Kranken mit zwei Heftpflasterstreifen befestigt, die auf der Rückseite des Trägermaterials liegen.

**Beispiel 3**

|              |       |
|--------------|-------|
| Schweinefett | 750 g |
| Eukalyptusöl | 2,5 g |
| Senf         | 75 g  |

Die obigen Komponenten werden miteinander vermischt, wonach das Gemisch sterilisiert und abgekühlt wird. Ein hydrophober Textilienstoff (10 x 15 cm) wird mit diesem Gemisch getränkt, und eine Polyvinylchloridfolie der selben Größe wird auf die Seite des Stoffes geklebt, die mit der Haut nicht in Berührung kommt. Das Trägermaterial wird auf ein Heftpflaster (12 x 17 cm) gebracht, und danach wird der Teil des Trägermaterials, welcher mit der Haut in Berührung kommt, mit einer Polyethylenfolie bedeckt.

**Beispiel 4**

|                    |         |
|--------------------|---------|
| Schweinefett       | 1 200 g |
| Senf               | 160 g   |
| Eukalyptusöl       | 18 g    |
| Butylhydroxytoluol | 3 g     |

Die obigen Komponenten werden miteinander vermischt, und ein Frottierstück (20 x 20 cm) wird mit diesem Gemisch gesättigt. Das Frottierstück wird auf die Brust eines an Bronchitis leidenden Kindes gebracht.

**Beispiel 5**

|                    |         |
|--------------------|---------|
| <b>Salbe</b>       |         |
| Schweinefett       | 700 g   |
| Eukalyptusöl       | 5 g     |
| Senf               | 70 g    |
| Butylhydroxytoluol | 5 g     |
| Vaseline           | 1 000 g |

Die Komponenten werden kräftig miteinander verrührt.

Die Wirkung der erfindungsgemäßen Komposition wird durch die folgenden Tests bewiesen, wobei die Komposition gemäß Beispiel 2 verwendet wurde.

- a) Die Komposition wurde 17 an Asthma oder Bronchitis leidenden Patienten auf der Brust appliziert. Bei 8 Kranken hörte der Husten völlig auf, bei 5 Patienten wurde er wesentlich, bei 4 Patienten nur wenig schwächer. Die Komposition wurde in der Nacht verwendet. Es wurden keine ungünstigen oder schädlichen Nebenwirkungen beobachtet.
- b) Die Komposition wurde zur Behandlung von 4 an Doppelform der chronischen Bronchitis leidenden Kindern angewendet. Der Husten wurde schon nach einer einzigen Behandlung signifikant gelindert, und die stethoskopische Diagnose verbesserte sich in allen Fällen.
- c) Die Komposition wurde bei 10 Kranken an der Brust appliziert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

**Tabelle 1**

| Alter/Geschlecht | Diagnose   | Anmerkungen  |
|------------------|--|--|
| 42/Mann          | Akute virale Pneumonie                                 | Andere hustenstillende Mittel konnten weggelassen werden.  |
| 39/Mann          | Akute Tracheobronchitis                                | Der nächtliche Husten hörte durch das Pflaster auf.  |
| 42/Frau          | Bronchialasthma (essen-<br>tielle Form)                | Durch Verwendung der Komposition wur-<br>den Intensität und Dauer des Hustens be-<br>deutend gesenkt. Die Kranke verwendet<br>das Pflaster auch weiterhin. |
| 44/Frau          | Tracheomalacia   | Anzahl der Krisen und Intensität des Hu-<br>stens sanken.  |
| 56/Mann          | Chronische Bronchitis in<br>der akuten Phase           | In der Nacht verringerte sich der Husten;<br>der Kranke konnte ungestört schlafen.   |
| 36/Frau          | Akute Virusinfektion des<br>oberen Respirationstraktes | Um 20 Minuten nach der Verwendung der<br>Komposition hörte der Husten auf.   |
| 4 Kranke         | Pleuritis nach Thoracomie                              | Das Husten hörte praktisch auf.  |

d) Die Komposition wurde bei 10 1- bis 4jährigen Kranken bei 10 5- bis 14jährigen an obstruktiver Bronchitis, Bronchialasthma oder Bronchopneumonie leidenden Kranken auf der Brust appliziert. Bei kleinen Kindern wurde die Zusammensetzung abends vor dem Einschlafen appliziert; bei größeren Kindern wurde sie am Tag und nachts verwendet. In beiden Fällen wurde die Komposition angewendet, um die Wirkung der Basenmedikamente zu ergänzen. Die kleineren Kinder wurden nach der Applikation wesentlich ruhiger, sie konnten besser schlafen, während sie vor der Anwendung der Komposition an Luftnot litten. Die Wirkung der Komposition ließ nach etwa 2 Stunden nach. Die größeren Kinder haben bemerkt, daß ihre Atemnot und Brustbeklemmung gelindert sowohl ihr Allgemeinbefinden und Stimmung verbessert wurden.

Nach einigen Stunden ließ die Wirkung des Pflasters nach. Die einzige Nebenwirkung war, daß das Heftpflaster die Haut der Kinder reizte.

e) Das Pflaster wurde bei 17 an Asthma oder Bronchitis leidenden Kranken getestet. Infolge des nachts angewendeten Pflasters hörte der Husten in 8 Fällen auf: in 5 Fällen wurde der Husten gelindert, und in 4 Fällen wurde kein Effekt beobachtet.

f) Vergleichstest

Sechs an Asthma leidende Kranke wurden nachts mit Schweinefett-Umschlägen behandelt. Bei 2 Kranken verringerte sich die Stärke der Hustenanfälle ein wenig, in 4 Fällen war der Umschlag völlig wirkungslos.

Bei denselben 6 Kranken wurde die Brust mit Eukalyptusöl eingerieben: es wurde keine Wirkung beobachtet.

Ein Trägermaterial wurde mit Senf getränkt und bei denselben 6 Kranken auf der Brust appliziert: es wurde keine Wirkung beobachtet.