



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 60 2005 002 495 T2 2008.06.12**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 609 481 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **60 2005 002 495.6**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **05 105 474.0**

(96) Europäischer Anmeldetag: **21.06.2005**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **28.12.2005**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **19.09.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **12.06.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 47/26 (2006.01)**

A61K 31/196 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

MI20041245 22.06.2004 IT

(73) Patentinhaber:

Altergon S.A., Lugano, CH

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLÉ, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LI, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR

(72) Erfinder:

Zoppetti, Giorgio, 20155, MILANO, IT; Puppini, Nadia, 22100, COMO, IT; Pizzutti, Marco, 21046, MALNATE, IT

(54) Bezeichnung: **Injizierbare Formulierung mit Natriumdiclofenac, Beta-Cyclodextrin und einem Polysorbat**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Erfindungsgebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet pharmazeutischer Zusammensetzungen und insbesondere neue injizierbare pharmazeutische Zusammensetzungen, die auf Natriumdiclofenac beruhen.

Stand der Technik

[0002] Natriumdiclofenac, d. h. 2-[(2,6-Dichlorphenyl)amino]benzoesigsäuremononatriumsalz, hat anerkannte antientzündliche Wirkung und aus diesem Grund ist es als Wirkstoff in zahlreichen Arten pharmazeutischer Formulierungen lange verwendet worden, die bei der Behandlung schmerzhafter Bedingungen verwendet werden, einschließlich posttraumatischer und postoperativer sowie in allen rheumatischen Erkrankungen.

[0003] Diclofenac wirkt durch die Inhibierung der Synthese von Prostaglandin, der Hauptursache von Entzündungen und Schmerzen. Um die maximale Wirksamkeit in der Schmerzlinderung zu erzielen, muss der Wirkstoff die systemische Zirkulation so schnell wie möglich nach der Verabreichung erreichen, so dass konsequenterweise eine injizierbare Form immer favorisiert worden ist, insbesondere zur Behandlung von akuten Entzündungen des musco-skelettären Systems.

[0004] Angesichts der Tatsache, dass Natriumdiclofenac eine Verbindung ist, die in Wasser kaum löslich ist, enthalten derzeitige verfügbare injizierbare pharmazeutische Formulierungen, die auf diesem Wirkstoff beruhen, eine Menge, die gleich 75 mg ist, welche in 3 ml gelöst ist, und aus 30 Vol-% Propylenglycol und 70 Vol-% Wasser besteht.

[0005] Jedoch ist diese Formulierung für den Patienten unangenehm, da sie schmerzhaft ist; auch angesichts des Gesamtvolumens einer Einzeldosis, ist die Verabreichung nur durch die intramuskuläre oder intravenöse Injektion möglich.

[0006] Um diese Probleme zu überwinden, die auf der niedrigen Löslichkeit in Wasser von Diclofenac beruhen, werden Zusammensetzungen hergestellt, in denen Diclofenac oder dessen Salze mit Cyclodextrinen kombiniert sind. Wie tatsächlich aus der Literatur über dieses Gebiet bekannt ist, erhöhen Cyclodextrine die Löslichkeit von Diclofenac, da sie zu einem wasserlöslichen Komplex mit diesem Wirkstoff führen.

[0007] Jedoch ist ebenfalls bekannt, dass selbst mit der Hilfe von Hydroxypropyl- β -cyclodextrin pharmazeutische Zusammensetzungen, die zur Injektion geeignet sind, nicht in jedem Fall erhalten werden können,

sollte die Konzentration an Natriumdiclofenac erhöht werden, beispielsweise von 25 mg/ml auf 75 mg/ml, da Kristalle des Natriumdiclofenac sich bilden können, wie beispielsweise im Europäischen Patent Nr. 658 347 B1 dargestellt ist.

[0008] Daher ist das Problem der Identifizierung einer injizierbaren Formulierung mit Natriumdiclofenac-Konzentrationen größer als 25 mg/ml, aber ohne die zuvor erwähnten Nachteile bekannter pharmazeutischer Zusammensetzung noch nicht gelöst worden.

Zusammenfassung

[0009] Der Anmelder hat herausgefunden, dass durch die Zugabe eines Polysorbats zu einer wässrigen Lösung, die ein β -Cyclodextrin und Natriumdiclofenac enthält, innerhalb sehr genauer Konzentrationsgrenzen bei einer Konzentration von mehr als 25 mg/ml Wasser die Kristallbildung vollständig verhindert werden kann, wodurch Lösungen gewonnen werden, die klar bleiben und über lange Zeit stabil sind, sowohl bei Raumtemperatur als auch bei 4°C.

[0010] Es ist daher ein Anliegen der vorliegenden Erfindung, eine injizierbare pharmazeutische Zusammensetzung in Form einer wässrigen Lösung bereitzustellen, die Natriumdiclofenac in einer Konzentration über 25 mg/ml Wasser und ein β -Cyclodextrin umfasst, dadurch gekennzeichnet, dass sie mindestens ein Polysorbat in einer Menge, die von 0,01 bis 0,06 % (w/v) bezogen auf das Gesamtvolumen der Lösung reicht.

[0011] Die Eigenschaften und Vorteile der pharmazeutischen Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung werden im Detail in der folgenden Beschreibung dargestellt.

Kurze Beschreibung der Figuren

[0012] **Fig. 1** zeigt die zwei Kurven der Plasmakonzentration von Natriumdiclofenac gegenüber der Zeit, 960 Minuten nach der intramuskulären (—◆—) und subkutanen (—Δ—) Verabreichung der Zusammensetzung des Beispiels 1 an drei gesunde Freiwillige.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0013] In den pharmazeutischen Zusammensetzungen der Erfindung ist das bevorzugt verwendete Polysorbat das Polysorbat 20, oder Polyoxyethylensorbitanmonolaurat, welches auf dem Markt unter dem Handelsnamen Tween® 20 verfügbar ist. Die Menge an Polysorbat in den Zusammensetzungen der Erfindung muss zwischen 0,01 und 0,06 % (w/v) liegen, bezogen auf das Gesamtvolumen der Lösung.

[0014] Der Anmelder hat herausgefunden, dass

dann, wenn das gleiche Polysorbat in Konzentrationen außerhalb der oben erwähnten Bereiche verwendet wird, ein befriedigendes Ergebnis hinsichtlich der Stabilität der Zusammensetzung nicht erzielt wird, weder bei Raumtemperatur noch bei 4°C.

[0015] Wie nachfolgend in dem Vergleichsbeispiel 2 angegeben, führen Polysorbatkonzentrationen unter 0,01 % (w/v) zu nicht zufriedenstellenden Zusammensetzungen bezüglich der Löslichkeit von Diclofenac bei niedrigen Temperaturen; tatsächlich bilden sich nach einer relativ kurzen Lagerdauer bei 4°C Diclofenac-Kristalle in der Lösung. Aus dem Vergleichsbeispiel 3, was nachfolgend angegeben wird, ist klar, dass demgegenüber Polysorbatkonzentrationen über 0,06 % (w/v) ähnlich unzufriedenstellende Ergebnisse bezüglich der Lösungsstabilität ergeben, falls sie bei Umgebungstemperatur aufbewahrt werden.

[0016] Nach einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden pharmazeutischen Zusammensetzungen, entspricht die Polysorbatmenge 0,05 % (w/v) bezogen auf das Gesamtvolumen der Lösung.

[0017] Einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung zufolge reicht das molare Verhältnis von Natriumdiclofenac zu β -Cyclodextrin von 1:1 und 1:1,3.

[0018] Das β -Cyclodextrin ist vorzugsweise Hydroxypropyl- β -cyclodextrin.

[0019] Zusätzlich zu dem Wirkstoff, Cyclodextrin und Polysorbat, können die pharmazeutischen Zusammensetzungen der Erfindung auch pharmazeutisch annehmbare Exzipienten umfassen, die aus solchen ausgewählt werden, die konventionellerweise in pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet werden, um eine injizierbare Lösung zu erzielen, welche entweder auf intramuskulärem oder subkutanem Wege injizierbar ist, und zur Behandlung schmerzhafter Zustände nützlich ist.

[0020] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können in zahlreichen Formulierungen hergestellt werden, insbesondere gemäß der bevorzugten Dosierungseinheit von 75 mg Natriumdiclofenac.

[0021] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der Erfindung können durch Mischen einer wässrigen Lösung aus Polysorbat mit einer wässrigen Lösung aus Cyclodextrin hergestellt werden, und indem dann Natriumdiclofenac hinzugegeben wird.

[0022] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen, die, wie zuvor beschrieben, in Form wässriger Lösungen hergestellt werden, sind langzeitstabil, und zeigen für mindestens drei Monate nach der Herstellung, entweder bei Raumtemperatur oder bei 4°C kei-

ne Kristallbildung.

Beispiel 1

Herstellung von Natriumdiclofenac und Hydroxypropyl- β -cyclodextrin-Komplex mit 0,05 % (w/v) Tween® 20

[0023] Die folgenden zwei Lösungen werden hergestellt:

Lösung A: 1.003 mg Tween® 20 werden in 20 ml deionisierten Wassers gelöst.

Lösung B: 6,6 g Hydroxypropyl- β -cyclodextrin werden unter Rühren in ungefähr 10 ml deionisierten Wassers gelöst, bis eine transparente farblose Lösung erhalten wird. 1,50 g Natriumdiclofenac und 0,2 ml Lösung A, welche wie zuvor beschrieben hergestellt wird, werden zur Lösung B gegeben, indem gerührt wird. Die Lösung wird dann mit deionisiertem Wasser auf ein Endvolumen von 20 ml gebracht und unter Rühren für ungefähr 40 Minuten stehen gelassen.

[0024] Nach dem Filtrieren durch einen 0,22 μ m Filter wird eine transparente farblose Lösung erhalten, die eine Natriumdiclofenac-Konzentration hat, die mittels UV-Analyse als 72,91 mg/ml bestimmt worden ist.

[0025] Diese Lösung, die nach gewöhnlichen Verfahren, die für injizierbare pharmazeutische Formulierungen angewandt werden, verpackt und gelagert wurde, blieb für mehr als 3 Monate klar, ohne eine Kristallbildung zu zeigen, sowohl bei Raumtemperatur und auch bei 4°C.

Beispiel 2 (Vergleich)

Herstellung des Natriumdiclofenac und Hydroxypropyl- β -cyclodextrin-Komplexes mit 0,005 % (w/v) Tween® 20

[0026] Die folgenden zwei Lösungen werden hergestellt:

Lösung A: 100,3 g Tween® 20 werden in 20 ml deionisierten Wassers gelöst.

Lösung B: 6,6 g Hydroxypropyl- β -cyclodextrin werden in ungefähr 10,0 ml deionisiertem Wasser unter Rühren gelöst, bis eine transparente farblose Lösung erhalten wird.

[0027] 1,51 g Natriumdiclofenac und 0,2 ml der Lösung A, welche wie zuvor beschrieben hergestellt wurde, werden zur Lösung B gegeben, indem gerührt wird. Die Lösung wird dann mit deionisiertem Wasser auf ein Endvolumen von 20 ml gebracht und unter Rühren für ungefähr 40 Minuten stehen gelassen. Die Lösung wird dann durch einen 0,22 μ m Filter filtriert, um eine transparente farblose Lösung mit einem Natriumdiclofenac-Gehalt zu gewinnen, welcher mit-

tels UV-Analyse ermittelt 79,1 mg/ml beträgt.

[0028] Diese Lösung, welche nach gewöhnlichen Verfahren, die für injizierbare pharmazeutische Formulierungen angewandt werden, verpackt und gelagert wurde, blieb für mehr als 3 Monate bei Raumtemperatur klar, ohne eine Kristallbildung zu zeigen, während nach nur einem Monat bei 4°C die Bildung von Diclofenac-Kristallen in sauren und Natriumsalzformen beobachtet wurde.

Beispiel 3 (Vergleich)

Herstellung des Natriumdiclofenac und Hydroxypropyl- β -cyclodextrin-Komplexes mit 0,18 % (w/v) Tween® 20

[0029] 17,4 g Hydroxypropyl- β -cyclodextrin werden in ungefähr 28 ml deionisierten Wassers unter Rühren gelöst, bis eine transparente farblose Lösung erhalten wird. 3,75 g Natriumdiclofenac und 90,1 mg Tween® 20 werden unter Rühren zugegeben. Die Lösung wird dann mit deionisiertem Wasser auf ein Endvolumen von 50 ml gebracht, und unter Rühren für ungefähr 40 Minuten stehen gelassen. Dann wird die Lösung durch einen 0,22 μ m Filter filtriert, um eine transparente farblose Lösung mit einer Diclofenac-Konzentration zu erhalten, die nach UV-Analyse 80,49 mg/ml beträgt.

[0030] Die Lösung wurde nach gewöhnlichen Verfahren, die für injizierbare pharmazeutische Formulierungen angewendet werden, verpackt und gelagert. Die Lösung wurde bei 4°C gelagert und blieb klar, während bei der gleichen Lösung, die bei Raumtemperatur gelagert wurde, nach nur einer Woche Lagerzeit eine Trübung beobachtet wurde.

Beispiel 4

Subcutane Pharmacokinetik bei Menschen

[0031] Die Lösung, die wie oben beschrieben in Beispiel 1 hergestellt wurde und 72,91 mg/ml Natriumdiclofenac enthält, wurde durch das Sterilisier-Filterverfahren unter aseptischen Bedingungen in Gefäße, die 75 mg Natriumdiclofenac pro Einheit enthalten, sterilisiert.

[0032] Eine Dosis der sterilen Lösung (75 mg) wurde subkutan in die Oberschenkel von drei gesunden Freiwilligen injiziert, denen vor der Verabreichung und in zeitlichen Intervallen von bis zu 960 Minuten nach der Verabreichung eine Blutprobe entnommen wurde.

[0033] In [Fig. 1](#) ist die Veränderung der Natriumdiclofenac-Konzentration im Plasma über die Zeit gezeigt, welches in der unterbrochenen Kurve mit den Dreiecken die individuellen Werte, die gefunden wur-

den, anzeigt.

Beispiel 5

Intramuskuläre Pharmacokinetik in Menschen

[0034] Die wie oben beschrieben hergestellte Lösung in Beispiel 1, die 72,91 mg/ml Natriumdiclofenac enthält, wurde durch das Sterilisierungs-Filterverfahren unter aseptischen Bedingungen in Gefäße, die 75 mg an Natriumdiclofenac pro Einheit enthalten, sterilisiert.

[0035] Eine Dosis der sterilen Lösung (75 mg) wurde intramuskulär in die Oberschenkel von drei gesunden Freiwilligen injiziert, von denen vor der Verabreichung und in zeitlichen Intervallen bis zu 960 Minuten nach der Verabreichung eine Blutprobe abgenommen wurde.

[0036] In [Fig. 1](#) ist die Änderung der Plasma-Natriumdiclofenac-Konzentration über die Zeit gezeigt, wie die gleichmäßige Kurve mit Lutschtabletten, die den individuellen Werten entsprechen, anzeigt.

Patentansprüche

1. Injizierbare pharmazeutische Zusammensetzung in Form einer wässrigen Lösung, umfassend Natriumdiclofenac in einer Konzentration über 25 mg/ml Wasser und ein β -Cyclodextrin, wobei die Zusammensetzung ferner mindestens ein Polysorbat in einer Menge umfaßt, die von 0,01 bis 0,06 Gew.%, bezogen auf das Gesamtvolumen der Lösung, reicht.

2. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei das Polysorbat Polysorbat 20 ist.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei das Polysorbat in einer Menge entsprechend 0,05 Gew.%, bezogen auf das Gesamtvolumen der Lösung, vorhanden ist.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei das molare Verhältnis von Natriumdiclofenac zu β -Cyclodextrin zwischen 1:1 und 1:1,3 liegt.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei das β -Cyclodextrin Hydroxypropyl- β -cyclodextrin ist.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei die Konzentration an Natriumdiclofenac 75 mg/ml der Lösung beträgt.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 1 in Form einer Einheitsdosis, die 75 mg Natriumdiclofenac enthält.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

FIGUR 1

