



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 694 33 012 T2** 2004.06.09

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 701 449 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **694 33 012.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP94/01662**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **94 918 361.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 94/028936**

(86) PCT-Anmeldetag: **24.05.1994**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **22.12.1994**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **20.03.1996**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **06.08.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **09.06.2004**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 47/48**
A61K 9/20, A61K 31/196

(30) Unionspriorität:
171193 08.06.1993 CH

(73) Patentinhaber:
Novartis AG, Basel, CH

(74) Vertreter:
Spott & Weinmiller, 80336 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(72) Erfinder:
STAHL, Heinrich, Peter, D-79104 Freiburg, DE;
GAMBONI, Claudio, CH-4123 Allschwil, CH

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ORALEN DOSIERUNGSFORMULIERUNGEN ENTHALTEND DICLOFENAC**

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

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein neues vorteilhaftes Verfahren zur Herstellung einer oralen festen Dosierungsform, die Diclofenac oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon enthält, auf die Einschlussverbindung von Diclofenac oder von einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon mit Cyclodextrin, die als Zwischenprodukt für das Verfahren nützlich ist, wie auch auf ein Verfahren zur Herstellung der Einschlussverbindung.

[0002] Eine Vielzahl von therapeutischen Mitteln verschiedener Struktur, insbesondere nicht steroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAID), ist zur Behandlung schmerzhafter entzündlicher Krankheiten, z.B. Rheumatismus verfügbar.

[0003] Zur dieser Gruppe von NSAIDs erster Wahl zählt das Natriumsalz von Diclofenac, welches lange in zahlreichen Ländern unter der registrierten Marke Voltaren® (Ciba-Geigy) eingeführt ist und welches in verschiedenen Dosierungsformen, wie beispielsweise Dragees, Suppositorien oder Injektionslösungen erhältlich ist.

[0004] Allgemein bietet die orale Verabreichung dieses therapeutischen Mittels in festen Dosierungsformen, wie beispielsweise Tabletten oder Dragees, Vorteile über andere, z.B. parenterale Dosierungsformen. Krankheiten, die durch Verabreichen von Injektionen behandelt werden müssen, werden rein subjektiv als ernsthafte empfunden, als andere Krankheiten, bei deren Behandlung die Verabreichung von Tabletten oder Dragees nur wenig bemerkt wird: Die Eignung derartiger Dosierungsformen für die Selbstmedikation durch die Patienten selbst ist besonders vorteilhaft, wohingegen parenterale Dosierungsformen neben wenigen Ausnahmen durch den Arzt oder autorisiertes medizinisches Hilfspersonal verabreicht werden müssen.

[0005] Mit Ausnahme von weniger direkt komprimierbaren therapeutischen Mitteln, wie beispielsweise Acetylsalicylsäure, Phenobarbiton, Phenacetin, Coffein, Ascorbinsäure, Ammoniumchlorid oder Kaliumchlorid, werden Tabletten oder Dragees in Mehrschritts-Verfahren hergestellt, in denen Granulate als Zwischenprodukte gebildet werden. Granulate können durch verschiedene Verfahren hergestellt werden, typischerweise durch feuchte Granulierung oder Kompaktieren. Die Granulate werden nachfolgend zu Tabletten komprimiert, die in einem weiteren Schritt zu mit einem Film beschichteten Tabletten oder mit Zucker beschichteten Dragees beschichtet werden können. Die technische Literatur steht auf dem eindeutigen Standpunkt, dass die direkte Komprimierung therapeutischer Mittel ohne Granulatbildung Vorteile gegenüber der Komprimierung von Granulaten besitzt, die in einem ersten Schritt mit einem zusätzlichen Verfahrensschritt hergestellt werden müssen. Bisher ist es für Diclofenac oder einem Salz davon nicht bekannt, dass dieses wichtige therapeutische Arzneimittel direkt zu Bruch-resistenten Tabletten komprimiert werden kann.

[0006] Ein weiterer Vorteil von Tabletten und Dragees, die durch direkte Komprimierung erhalten werden, resultiert aus der erhöhten Konzentration des therapeutischen Mittels, welche üblicherweise bis über 50 Gew.-% angehoben werden kann. Üblicherweise sind deshalb kleinere Mengen von Bindemitteln für die direkte Komprimierung als für die Komprimierung von Granulaten erforderlich. Ausgehend von einer vorbestimmten Tablettengröße ist es deshalb möglich, die Konzentration des therapeutischen Mittels zu erhöhen, oder, ausgehend von einer vorbestimmten Dosis, die Größe der Tablette zu verringern.

[0007] JP 59 084 821 A offenbart eine sich langsam auflösende Zusammensetzung von o-(2,6-Dichloranilin)phenylelessigsäure. WO 92 00 725 A offenbart flüssige pharmazeutische Zusammensetzungen für eine orale Direktbehandlung, die NSAIDs enthält. EP 0 449 731 A offenbart pharmazeutische Zusammensetzungen für eine orale Verabreichung. EP 0 487 774 A offenbart ein Direkttablettierhilfsmittel auf der Basis eines Tablettenfüllers.

[0008] Daher ist es die Aufgabe dieser Erfindung, feste orale Dosierungsformen, wie beispielsweise Tabletten oder Dragees, die das therapeutische Arzneimittel Diclofenac oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon enthalten, durch direkte Komprimierung herzustellen. Diese Aufgabe wird durch Einsetzen der überraschenden Entdeckung erreicht, dass das therapeutische Arzneimittel Diclofenac oder ein Salz davon mit γ -Cyclodextrin eine definierte Einschlussverbindung bildet, die direkt zu Tabletten oder Dragees komprimiert werden können.

[0009] Demgemäß bezieht sich die Erfindung auf ein Verfahren zur Herstellung einer komprimierten Dosierungsform für Diclofenac oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon, mit Herstellen der Einschlussverbindung, die aus Diclofenac oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon und γ -Cyclodextrin besteht, und direktes Komprimieren der Einschlussverbindung, mit der Zugabe von optionalen Bindemitteln, die üblicherweise in der Herstellung fester Dosierungsformen verwendet werden, und, falls erwünscht, Weiterverarbeiten des so erhaltenen komprimierten Tablettenkerns zu einer anderen festen Dosierungsform.

[0010] Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist die Einschlussverbindung, wie sie hier definiert ist, die aus einem pharmazeutisch annehmbaren Diclofenacsalz und γ -Cyclodextrin hergestellt ist, welche als Zwischenprodukt in dem Verfahren zur Herstellung einer direkt komprimierten Dosierungsform verwendet werden kann. Die charakterisierbare Einschlussverbindung, die aus Diclofenac-Natriumsalz und γ -Cyclodextrin gebildet ist, ist insbesondere bevorzugt.

[0011] Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist das Verfahren zur Herstellung der Einschlussverbindung.

[0012] Die Erfindung umfasst weiter eine komprimierte Dosierungsform, die durch ein Verfahren zum Herstellen einer komprimierten Dosierungsform erhältlich ist, vorzugsweise einer komprimierten Dosierungsform, die Diclofenac in der Form eines Natriumsalzes enthält.

[0013] Die Begriffe, die in dieser ganzen Beschreibung verwendet werden, werden wie folgt innerhalb des Umfangs der Beschreibung der vorliegenden Erfindung definiert: Der Begriff „komprimierte Dosierungsform“ umfasst Tabletten oder Dragees, die im Magen oder im verbindenden Teil des Gastrointestinaltraktes (Duodenum) zerfallen und die fähig sind, das therapeutische Arzneimittel Diclofenac oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon mit oder ohne eine gesteuerten Freisetzung des aktiven Arzneimittels freizusetzen.

[0014] Tabletten oder Dragees (ohne Steuerung der Arzneimittelfreisetzung) sind feste Einzeldosis-Dosierungsformen für die perorale Verabreichung, die durch direkte Komprimierung der Einschlussverbindung, die aus Diclofenac oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon und n Cyclodextrin gebildet ist, mit oder ohne Zugabe von geeigneten Bindemitteln mittels Standardtablettierverfahren erzeugt werden können. Dragees werden von Tabletten dadurch unterschieden, dass sie mit einer zusätzlichen Beschichtung, typischerweise einem Zucker-, Shellac- einer gefärbten oder einer Film-Beschichtung, versehen sind.

[0015] Komprimierte Dosierungsformen mit einer kontrollierten Freisetzung eines therapeutischen Arzneimittels werden durch eine beschleunigte oder verzögerte, wie auch eine quantitativ gesteuerte Freisetzung des Arzneimittels unterschieden. So werden Tabletten mit einer beschleunigten Freisetzung eines therapeutischen Arzneimittels mit Sprengmitteln, wie beispielsweise einem vernetzten Polyvinylpyrrolidon (Polyplasdone® XL oder Kollidon® CL) oder reaktiven Bindemitteln (brausende Gemische) gebildet, die den schnellen Zerfall der Tablette in Anwesenheit von Wasser bewirken, z.B. so genannte Brausetabletten, die eine Säure in fester Form, typischerweise Zitronensäure, enthalten, die in Wasser auf eine Base wirkt, die chemisch gebundenes Kohlendioxid enthält, z.B. Natriumhydrogencarbonat oder Natriumcarbonat, und Kohlendioxid freisetzt.

[0016] Komprimierte Dosierungsformen mit einer verzögerten Freisetzung und bevorzugt quantitativ gesteuerter Freisetzung des therapeutischen Arzneimittels werden in der technischen Literatur durch unterschiedliche Begriffe definiert, wie beispielsweise darmlöslich beschichtete Tabletten, Tabletten mit modifizierter Arzneimittelfreisetzung, Freisetzungssysteme oder orale therapeutische Systeme. Diese Definitionen treffen ein therapeutisch bestimmtes Ziel, typischerweise die verzögerte Freisetzung eines Arzneimittels, um eine Verringerung lokaler Überkonzentrationen zu bewirken, wegen des Risikos einer Irritation von Magen- oder Verdauungsschleimhäuten (Ulcus-Probleme), die Verringerung der Freisetzung einer Anfangsdosis, die in anfänglicher Überkonzentration verabreicht wird, oder eine lang anhaltende Freisetzung. Eine weite Palette von Dosierungsformen sind bekannt, deren Eigenschaften durch Begriffe definiert sind, wie beispielsweise länger anhaltende Freisetzung, gesteuerte Freisetzung, lang anhaltende Freisetzung, Wiederholungs- oder wiederholte Freisetzung oder verzögerte Freisetzung. Die bevorzugten Dosierungsformen sind die Formen der kontrollierten Freisetzung oder der länger anhaltenden Freisetzung, die nicht nur die Freisetzung des aktiven Arzneimittels über eine Zeitdauer verzögern, sondern sie auch in einer gesteuerten Menge freisetzen. Derartige Dosierungsformen sind als orale osmotische Systeme (OROS), beschichtete Tabletten, Matrix-Tabletten, filmbeschichtete Tabletten, pressbeschichtete Tabletten, Vielschichttabletten und dergleichen bekannt.

[0017] Ein pharmazeutisch annehmbares Salz von Diclofenac, o-(2,6-Dichlorphenylamin)phenyllessigsäure, q.v. Merck Index, Elfte Ausgabe, Nr. 3071, ist bevorzugt das Natrium- oder Kaliumsalz, und auch das Salz mit einem Amin, z.B. ein Mono-, Di- oder Tri-C₁-C₄Alkylamin, z.B. Diethylamin oder Triethylamin, Hydroxy-C₂-C₄Alkylamin, z.B. Ethanolamin, Hydroxy-C₂-C₄Alkyl-C₁-C₄Alkylamin, z.B. Dimethylethanolamin, oder ein quaternäres Ammoniumsalz, z.B. das Tetramethylammoniumsalz oder das Cholinsalz von Diclofenac.

[0018] Die entsprechende Einschlussverbindung, die aus Diclofenac oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon und n Cyclodextrin besteht, ist neu und ist eine Aufgabe der Erfindung. Die folgenden charakteristischen Daten werden für die Einschlussverbindung des Diclofenacnatriumsalzes mit γ -Cyclodextrin angegeben, im Folgenden bezeichnet als γ -Cyclodextrin-Natriumdiclofenac:

1. Elementaranalyse (auf der Basis der wasserfreien Probe):

Element	Theorie	gefunden
γ -Cyclodextrin-Na-Diclofenac:		
C	46,11%	45,73%
H	5,68%	6,36%
N	0,87%	1,15%
Cl	4,39%	4,35%
Na	1,42%	1,43%

 γ -Cyclodextrin-K-Diclofenac:

C	45,61%	45,75%
H	5,58%	5,53%
N	0,86%	0,82%
Cl	4,35%	4,41%
K	2,40%	2,36%

2. Thermogravimetrische Analyse (TG):

[0019] Die Proben werden 9 Tage lang bei 52% relativer Feuchte und Raumtemperatur gelagert. Die Messung wird unter Verwenden des thermogravimetrischen Systems Perkin-Elmer TGS 2 ausgeführt.

Substanz	Temperatur	Masseverlust
Natriumdiclofenac	bis zu 100°C	20,7%
	bis zu 200°C	20,8%
	bis zu 280°C	22,2%
Kaliumdiclofenac	bis zu 100°C	<0,1%
	bis zu 200°C	<0,1%
	bis zu 280°C	0,2%
γ -Cyclodextrin	bis zu 100°C	15,7%
	bis zu 200°C	17,3%
	bis zu 280°C	19,3%
γ -Cyclodextrin-Natriumdiclofenac	bis zu 100°C	12,3%
	bis zu 200°C	13,7%
	bis zu 280°C	65,3%
γ -Cyclodextrin-Kaliumdiclofenac	bis zu 100°C	4,6%
	bis zu 200°C	6,5%
	bis zu 280°C	10,5%

3. Differential-Scanning-Calorimetrie (DSC):

[0020] Die Proben werden 9 Tage lang bei 52% relativer Feuchte und Raumtemperatur gelagert. Die Messung wird unter Verwenden eines Perlon-Ebner-Thermoanalysators (Serie 7) ausgeführt.

Substanz	Peak [°C]	AH [J/g]
Natriumdiclofenac	56,6	40
	114,2	79
	130,3	6
Kaliumdiclofenac	297,9	
γ -Cyclodextrin	100,3	8
	130,1	16
γ -Cyclodextrin-Natriumdiclofenac	127,2	37
	180,6	17
γ -Cyclodextrin-Kaliumdiclofenac	78,1	3
	216,3	22

4. Röntgenpulveranalyse

[0021] Die Messung wird unter Verwenden einer Guinier-Kamera (Fr 552, Enraf-Nonius) in Gammastrahlen-geometrie ausgeführt. Die Diagramme werden mittels Kupfer-Ka₁-Strahlung ($\lambda = 1,54060 \times 10^{-10}\text{m}$) auf einem Röntgenfilm aufgenommen. Ein Diagramm von Quarz, das auf demselben Film aufgenommen wurde, wird zum Kalibrieren des Kameraradius verwendet.

[0022] In der folgenden Tabelle sind die Gitterabstände (d-Werte und die relativen Intensitäten der wichtigsten Reflexe mit d-Werten $>3,5 \cdot 10^{-10}\text{m}$) aufgelistet:

d-Werte [10^{-10} m]**Intensitäten** **γ -Cyclodextrin-Natriumdiclofenac**

15,40	Durchschnitt
14,60	stark
8,40	schwach
7,70	Durchschnitt
7,30	schwach
6,40	Durchschnitt
6,10	sehr schwach
5,51	sehr stark
4,86	schwach
4,60	sehr schwach
4,39	sehr schwach
4,06	Durchschnitt
3,65	schwach

d-Werte [10^{-10} m]**Intensitäten** **γ -Cyclodextrin-Kaliumdiclofenac**

15,10	stark
14,60	Durchschnitt
13,40	stark
8,40	schwach
8,20	sehr schwach
7,70	Durchschnitt
7,50	Durchschnitt
7,30	sehr stark
6,70	schwach
6,50	schwach
5,95	sehr schwach
5,71	sehr schwach
5,51	sehr schwach

5,23	Durchschnitt
4,96	Durchschnitt
4,79	sehr schwach
4,74	sehr schwach
4,61	sehr schwach
4,45	schwach
4,41	schwach
4,37	Durchschnitt
4,26	Durchschnitt
4,20	schwach
4,12	schwach
4,04	Durchschnitt
3,91	sehr schwach
3,84	sehr schwach
3,78	sehr schwach
3,73	schwach
3,67	sehr schwach
3,64	schwach
3,50	sehr schwach

5. IR-Spektroskopie

[0023] Das Natriumdiclofenac- γ -Cyclodextrin-1:1-Gemisch wird durch Mischen des Salzes von Diclofenac mit γ -Cyclodextrin im Trockenen hergestellt. Die Messung wird mit einem FTIR-Spektrophotometer IFS 48, geliefert von Bruker, ausgeführt. Die Wellennummer sind in cm^{-1} angegeben. Die Form der Banden ist detaillierter durch qualifizierende Affixe beschrieben: vst = sehr stark; st = stark; av = Durchschnitt; wk = schwach; b = breit.

Diclofenac-Na	γ -Cyclodextrin	Diclofenac- Na + γ -Cyclodextrin-1:1- Gemisch	Diclofenac-Na• γ -Cyclodextrin- Einschlussverbindung
	1639 av,b	1636 wk	1634 wk
1576 vst		1578 av	1578 av
1556 vst		1556 av	1560 wk
1508 vst		1508 av	1504 av
1391 vst	1369 av	1389 av,b	1377 av,b
953 wk	941 av	943 av	941 av 868 av
868 av			
839 av	854 wk	843 wk	860 wk,b
716 av	708 av	714 av	706 av
685 av			

Diclofenac-K	γ -Cyclodextrin	Diclofenac- K + γ -Cyclodextrin-1:1- Gemisch	Diclofenac-K• γ -Cyclodextrin- Einschlussverbindung
1504 st		1504 st	1506 st
1468 st		1468 st	1472 av
1452 st	1414 av	452 st	1456 st
1304 st	1369 av	306 w	1315 av
1153 w	1157 st	1146 w	1144 w
947 av	941 av	951 w	939 w
766 av	758 av	768 av	775 w
746 av		746 av	744 w
717 w	708 av	717 w	702 w

6. Circular dichroismus:

[0024] Die Spektren werden mit einem Jasko 710-Dichrographen aufgenommen.

[0025] Die molare Elliptizität beträgt für Natriumdiclofenac- γ -Cyclodextrin $[\theta]_c = 102 \pm 6^\circ \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ und für Kaliumdiclofenac- γ -Cyclodextrin $[\theta]_c = 84 \pm 6^\circ \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (bei 272 nm in 69 mmolarer Phosphatpufferlösung, pH 7,4).

[0026] Bindemittel, die üblicherweise für die Herstellung fester Dosierungsformen verwendet werden, sind bevorzugt Bindemittel zum Tablettieren, insbesondere jene, die für eine direkte Komprimierung geeignet sind, z.B. Pulverbinder, wie beispielsweise Stärke, z.B. Kartoffelstärke, Weizenstärke und Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, z.B. Produkte, die kommerziell unter der registrierten Marke Avicel®, Filtrak®, Heweten® oder Pharmacel® erhältlich sind, hochdispersiertes Silica, z.B. Aerosil®, Mannitol, Lactose und auch Polyethylenglycol, bevorzugt mit einer molekularen Masse von 4000 bis 6000, vernetztes Polyvinylpyrrolidon (Polyplasdone® XL oder Kollidon® L), vernetzte Carboxymethylcellulose (Acdisol® CMC-XL), Carboxymethylcellulose [Nymcel® (Nyma)], Carboxymethylstärke [Explotab® (Mendell) oder Primojel® (Scholtens)], Dicalciumphosphat, z.B. Emcompress®, oder Talkum. Die Zugabe von geringen Mengen von Fließregulierungsmitteln, wie beispielsweise Magnesiumstearat, ist auch nützlich.

[0027] Weitere Bindemittel sind siliconisiertes Talkum, Aluminiumstearat, Stearinsäure, Palmitinsäure, Margerilmilchpulver, Stearyl-, Cetyl- und Myristylalkohol, Lanette® 0, Paraffin oder hydrierte Fette. Im Bezug auf das Tablettieren wird auf die umfassende technische Literatur zu dem Thema aufmerksam gemacht.

[0028] Die Komprimierung zu Tablettenkernen kann in einer herkömmlichen Tablettierungsmaschine ausgeführt werden, z.B. in einer exzentrischen EK-O-Korsch-Tablettierungsmaschine, bevorzugt bei einer Kompression größer als 10 kN. Die Tablettenkerne können in Form variieren und können z.B. kreisförmig, oval, rechteckig, zylindrisch und dergleichen sein, und können auch in der Größe variieren, abhängig von der Konzentration des therapeutischen Arzneimittels. Sie können auch transparent, farblos, gefärbt und markiert sein, so dass diesen Produkten ein individuelles Erscheinungsbild vermittelt wird und sie sofort erkennbar gemacht werden. Die Verwendung von Farbstoffen kann dazu dienen, das Erscheinungsbild zu verbessern, wie auch die Zusammensetzungen zu identifizieren. Geeignete Farbstoffe zur Verwendung in der Pharmazie umfassen typischerweise Karotinoide, Eisenoxide oder Chlorophyll.

[0029] Die komprimierten Tablettenkerne, die durch direktes Tablettieren gebildet sind, können, falls erwünscht, weiter in einer per se bekannten Weise zu einer anderen festen Dosierungsform verarbeitet werden, typischerweise zu Dragees, die mit einer zusätzlichen Beschichtung, z.B. einem Zucker, Shellac, einer gefärbten oder einer Film-Beschichtung versehen sind. Es wird auf die zahlreichen bekannten Verfahren, die in der Technik des Tablettierens verwendet werden, aufmerksam gemacht, z.B. Sprühbeschichtung in einem Wirbelbett, z.B. durch die bekannten Verfahren, die eine Vorrichtung verwenden, die von Aeromatic, Glatt, Wurster oder Huttlin erhältlich sind, in einer Sprühwanne durch das Accela-Coata-Verfahren oder auf das Tauchrohr-Beschichtungsverfahren. Die Bindemittel, die allgemein bei der Konfektionierung verwendet werden, werden in derartigen Verfahren verwendet.

[0030] Eine weitere Aufgabe dieser Erfindung ist das per se bekannte Verfahren zur Herstellung der Einschlussverbindung von Diclofenac oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon, bevorzugt ein Natriumsalz, und γ -Cyclodextrin, welches Umsetzen von Diclofenac oder einem pharmazeutisch annehmbaren

Salz davon mit γ -Cyclodextrin in Anwesenheit von Wasser umfasst.

[0031] Dieses Verfahren kann ausgeführt werden unter Verwenden einer Anzahl von Verfahrensvarianten, typischerweise durch

a) Zugabe von Wasser zu einem Gemisch von Diclofenac oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon mit γ -Cyclodextrin, und Rühren des Gemisches bei einer erhöhten Temperatur, bevorzugt im Bereich von 50 bis 60°C, und dann ohne oder nach Kühlen Präzipitieren oder Kristallisieren der resultierenden Einschlussverbindung, oder

b) Zugabe von Wasser zu einem Gemisch von Diclofenac oder dem Salz davon und γ -Cyclodextrin und nachfolgendes Präzipitieren oder Kristallisieren der resultierenden Einschlussverbindung, oder

c) in einer beliebigen Reihenfolge Zugabe einer geringen Menge von Wasser zuerst zu Diclofenac oder dem Salz davon oder zu γ -Cyclodextrin, Kneten oder Rühren der befeuchteten Masse und dazu Zugabe der zu-reiten Komponente der Einschlussverbindung, oder

d) Herstellen einer wässrigen Suspension von Diclofenac oder dem Salz davon und γ -Cyclodextrin, Umwandeln der Suspension in eine Lösung durch Einstellen des pH auf den alkalischen Bereich, typischerweise durch Zugabe einer Base, wie eine Lösung von Ammoniak oder einer verdünnten wässrigen Natrium- oder Kalium-Hydroxidlösung, und danach Neutralisieren dieser Lösung mit einer Säure oder einer Pufferlösung, günstigerweise durch Zugabe einer verdünnten wässrigen Schwefelsäure oder Salzsäure oder Essigsäure, und nachfolgend Präzipitieren oder Kristallisieren der resultierenden Einschlussverbindung, und dann, nach dem Ausführen einer der Verfahrensvarianten a) bis d) Reinigen oder Isolieren der resultierenden Einschlussverbindung.

[0032] Die Einschlussverbindung kann durch Waschen des präzipitierten oder kristallisierten Produktes mit einer geringen Menge eines organischen Lösungsmittels, z.B. Ethanol oder Aceton, gereinigt oder isoliert werden, in dem insbesondere Diclofenac oder das Salz davon sich leichter auflöst als die Einschlussverbindung.

[0033] γ -Cyclodextrin ist auch bekannt als Cylooctaamylose, q.v. Merck Index, Elfte Ausgabe, Nr. 2724. Dieses Bindemittel ist ein kommerziell erhältliches (Wacker Chemie) Abbauprodukt von Stärke und besteht aus 8 Glucoseeinheiten, die miteinander in einer cyclischen Konformation durch glycosidische Bindungen verknüpft sind.

Spezifikation:

Wassergehalt im gefüllten Zustand:	6,6%
D.E. (Dextroseäquivalent):	0,05%
Glührückstand:	<0,05%
Minimale Konzentration von γ -Cyclodextrin:	>99,5%
Konzentration von α -Cyclodextrin:	<0,1%
Konzentration von β -Cyclodextrin:	<0,1%
Konzentration linearer Oligosaccharide:	<0,1% (max.)
Trübung einer 10%-igen Lösung bei 420 nm:	
(1 cm Schichtdicke):	0,16
Hersteller:	Wacker Chemie (DE)

[0034] Die Erfindung wird weiter in den folgenden nicht beschränkenden Beispielen beschrieben, die sich auf komprimierte Dosierungsformen beziehen.

Beispiel 1

1.1. Herstellung der Einschlussverbindung

[0035] 12,31 g (38,7 mMol) Natriumdiclofenac und 50,19 g (38,7 mmol) γ -Cyclodextrin werden in ca. 150 ml Wasser bei 75°C aufgelöst. Die Lösung wird gefiltert und man lässt sie langsam auf Raumtemperatur abkühlen, wobei farblose nadelförmige Kristalle präzipitieren. Nach Stehenlassen für 3 Tage in einem Kühlschrank werden die Kristalle durch Zentrifugieren bei 10°C und 400 Upm isoliert. Der kristalline Rückstand wird mit einer kleinen Menge Eiswasser gewaschen und auf ein konstantes Gewicht bei 40°C in einem Trockenofen unter Vakuum (ca. 200 mbar) getrocknet. Ausbeute: 39,30 g (62,9% der Theorie) basierend auf der wasserfreien Substanz (Wassergehalt: 7,31% nach der Karl-Fischer-Titration).

1.2 Direktes Tablettieren:

Natriumdiclofenac- γ -Cyclodextrin	100 mg	(69,9%)
Avicel® PH 102	35 mg	(24,5%)
Polyvinylpyrrolidon PXL	6 mg	(4,2%)
Aerosil® 200	1 mg	(0,7%)
Magnesiumstearat	1 mg	(0,7%)

[0036] Natriumdiclofenac- γ -Cyclodextrin wird mit 0,5 bis 1,0% Magnesiumstearat gemischt und zu Tabletten eines Gewichtes von 250 mg und einem Druck von ungefähr 130 MN/m² in einer exzentrischen Korsch-DSKi-118-Tablettiermaschine gepresst, die mit einer Kompaktierdruckregistrierung und einem glatten Stempel eines Durchmessers von 9 mm ausgerüstet ist. Die erhaltenen Tabletten besitzen eine Höhe von 3,0 \pm 0,01 mm und einen Bruchwiderstand von 120 \pm 32 N, gemessen in einem Schleuniger-6-D-Fractographierer (Schleuniger Prodrutronic AG, CH 4501 Solothurn).

Beispiel 2

Natriumdiclofenac- γ -Cyclodextrin	250 mg	(69,9%)
Avicel® PH 102	87,5 mg	(24,5%)
Polyvinylpyrrolidon PXL	15 mg	(4,2%)
Aerosil® 200	2,5 mg	(0,7%)

Magnesiumstearat	2,5 mg	(0,7%)
------------------	--------	--------

Die Einschlussverbindung und die Bindemittel werden in einem Turbula®-T2C-Mixer 15 Minuten lang gemischt. Das Magnesiumstearat wird zu diesem Gemisch gegeben und das Mischen wird 3 Minuten lang fortgesetzt. Dann werden 358 mg des Formulierungsgemisches in jede der Matrizen gefüllt und zu Tabletten bei ungefähr 80 MN/m² in einer exzentrischen Korsch-DSKi-118-Tablettiermaschine mit einer Kompaktierdruckregistrierung und einem glatten Stempel von 6 mm Durchmesser verarbeitet. Die erhaltenen Tabletten besitzen eine Höhe von 4,2 \pm 0,04 mm und einem Bruchwiderstand von 160 \pm 23 N, gemessen in einem Schleuniger 6-D-Fractographierer.

Beispiel 3:

Natriumdiclofenac- γ -Cyclodextrin	250,0 mg	(67,8%)
Maisstärke	49,6 mg	(15,2%)
Natrium-Carboxymethylstärke	19,5 mg	(6,0%)
Aerosil® 200	4,5 mg	(1,4%)
Magnesiumstearat	2,1 mg	(0,6%);

Die Einschlussverbindung und die Bindemittel werden in einem Turbula®-T2C-Mixer 15 Minuten lang gemischt. Das Magnesiumstearat wird zu diesem Gemisch gegeben und das Mischen wird 3 Minuten lang fortgesetzt. Dann werden 326 mg des Formulierungsgemisches in jeder der Matrizen gefüllt und zu Tabletten bei ungefähr 180 MN/m² in einer exzentrischen Korsch-DSKi-118-Tablettiermaschine mit einer Kompaktierdruckregistrierung und einem glatten Stempel von 9 mm Durchmesser verarbeitet. Die erhaltenen Tabletten besitzen eine Höhe von 4,0 \pm 0,05 mm und einem Bruchwiderstand von 110 \pm 21 N, gemessen in einem Schleuniger 6-D-Fractographierer.

Beispiel 4

Natriumdiclofenac	50,0 mg	(15,4%)
γ -Cyclodextrin	200,0 mg	(61,4%)
Maisstärke	49,6 mg	(15,2%)
Natrium-Carboxymethylstärke	19,5 mg	(6,0%)
Aerosil® 200	4,5 mg	(1,4%)
Magnesiumstearat	2,1 mg	(0,6%)

Natriumdiclofenac, γ -Cyclodextrin und Natriumcarboxymethylstärke, 32,4 g Maisstärke und 2,2 g AERO-SIL werden 15 Minuten lang in einem „Kitchen Aid“-Mixer (Hobalt, Regensdorf CH) bei einem Geschwindigkeitsniveau 1 gemischt. 100 g Wasser wird in Portionen zugegeben und das erhaltene Gemisch wird weitere 15 Minuten lang gemischt. Das Gemisch wird durch ein Sieb gesiebt und getrocknet, bis ein Feuchtigkeitsgehalt von ungefähr 10% (relativ zu der Masse der trockenen Zusammensetzung) erreicht wird. Das Pulver wird 15 Minuten lang in dem TURBULA-Mixer mit den verbleibenden Mengen von Maisstärke und AEROSIL zugemischt. Das Magnesiumstearat wird dann zugegeben und das Gemisch wird weiter für weitere 3 Minuten gemischt. Dann werden 326 mg des Formulierungsgemisches in jede der Matrizen gefüllt und zu Tabletten bei ungefähr 150 MN/m² in einer exzentrischen Korsch-DSKi-118-Tablettiermaschine mit Kompaktierdruckregistrierung und einem glatten Stempel von 9 mm Durchmesser verarbeitet. Die erhaltenen Tabletten besitzen eine Höhe von $4,02 \pm 0,02$ mm und einen Bruchwiderstand von 195 ± 22 N.

Beispiel 5:

[0037] In einer dem Beispiel 3 analogen Weise werden Tabletten hergestellt, die durch einen Gehalt von 261 mg n-Cyclodextrin-Kaliumdiclofenac gekennzeichnet sind. Die erhaltenen Tabletten besitzen eine Höhe von $4,5 \pm 0,1$ mm und einen Bruchwiderstand von 190 ± 22 N.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer komprimierten Dosierungsform für Diclofenac oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, mit Herstellen der Einschlussverbindung, die aus Diclofenac oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon und n Cyclodextrin besteht, und direktes Komprimieren der Einschlussverbindung mit Zugabe optionaler Bindemittel, die üblicherweise in der Herstellung fester Dosierungsformen verwendet werden, und, falls erwünscht, Weiterverarbeiten des so erhaltenen komprimierten Tablettenkerns zu einer anderen festen Dosierungsform.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung einer Einschlussverbindung, die aus Natriumdiclofenac und γ -Cyclodextrin besteht.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, bei dem die Einschlussverbindung, die aus Natriumdiclofenac und γ -Cyclodextrin besteht, direkt zu Tabletten komprimiert wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem die Tabletten weiter zu Dragees verarbeitet werden.

5. Verfahren nach Anspruch 1, mit Herstellen der Einschlussverbindung in der Form eines Kristalls.

6. Einschlussverbindung, die aus einem pharmazeutisch annehmbaren Diclofenacsalz und n Cyclodextrin gebildet ist.

7. Einschlussverbindung, die aus Natriumdiclofenac und n Cyclodextrin gebildet ist.

8. Verfahren zur Herstellung der Einschlussverbindung nach Anspruch 6 oder Anspruch 7, mit

- a) Zugabe von Wasser zu einem Gemisch von Diclofenac oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon mit γ -Cyclodextrin, und Rühren des Gemisches bei einer erhöhten Temperatur und, ohne oder nach Kühlen, Präzipitieren oder Kristallisieren der resultierenden Einschlussverbindung, oder
- b) Zugabe von Wasser zu einem Gemisch von Diclofenac oder dem Salz davon mit 1' Cyclodextrin und nachfolgendes Präzipitieren oder Kristallisieren der resultierenden Einschlussverbindung, oder

e) in einer beliebigen Reihenfolge Zugabe einer geringen Menge von Wasser zuerst zu Diclofenac oder dem Salz davon oder γ -Cyclodextrin, Kneten oder Rühren der befeuchteten Masse und dazu Zugabe der zureiten Komponente der Einschlussverbindung, oder

d) Herstellen einer wässrigen Suspension von Diclofenac oder dem Salz davon und γ -Cyclodextrin, Umwandeln der Suspension in eine Lösung durch Einstellen des pH auf den alkalischen Bereich und danach Neutralisieren dieser Lösung mit einer Säure oder einer Pufferlösung und nachfolgendes Präzipitieren oder Kristallisieren der resultierenden Einschlussverbindung, und dann, nach dem Ausführen einer der Verfahrensvarianten a) bis d) Reinigen oder Isolieren der resultierenden Einschlussverbindung.

9. Komprimierte Dosierungsform erhältlich durch einen Prozess nach einem der Ansprüche 1 bis 5.

10. Komprimierte Dosierungsform nach Anspruch 9 mit Diclofenac in der Form eines Natriumsalzes.

11. Komprimierte Dosierungsform mit der folgenden Zusammensetzung:

a)

γ -Cyclodextrin-Natriumdiclofenac	100 mg	(69,9%)
Avicel® PH 102	35 mg	(24,5%)
Polyvinylpyrrolidon PXL	6 mg	(4,2%)
Aerosil® 200	1 mg	(0,7%)
Magnesiumstearat	1 mg	(0,7%);

b)

γ -Cyclodextrin-Natriumdiclofenac	250,0 mg	(69,9%)
Avicel® PH 102	87,5 mg	(24,5%)
Polyvinylpyrrolidon PXL	15,0 mg	(4,2%)
Aerosil® 200	2,5 mg	(0,7%)
Magnesiumstearat	2,5 mg	(0,7%);

c)

γ -Cyclodextrin-Natriumdiclofenac	250,0 mg	(67,8%)
Maisstärke	49,6 mg	(15,2%)
Na-Carboxymethylstärke	19,5 mg	(6,0%)
Aerosil® 200	4,5 mg	(1,4%)
Magnesiumstearat	2,1 mg	(0,6%);

d)

Natrium-Diclofenac	50,0 mg	(15,4%)
γ -Cyclodextrin	200,0 mg	(61,4%)
Maisstärke	49,6 mg	(15,2%)
Na-Carboxymethylstärke	19,5 mg	(6,0%)
Aerosil® 200	4,5 mg	(1,4%)
Magnesiumstearat	2,1 mg	(0,6%)

oder

e)

γ -Cyclodextrin-Kaliumdiclofenac	261,0 mg	(67,8%)
Maisstärke	49,6 mg	(15,2%)
Na-Carboxymethylstärke	19,5 mg	(6,0%)
Aerosil® 200	4,5 mg	(1,4%)
Magnesiumstearat	2,1 mg	(0,6%).

Es folgt kein Blatt Zeichnungen