

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 0 749 304 B9

(12)

KORRIGIERTE NEUE EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

Hinweis: Bibliographie entspricht dem neuesten Stand

(15) Korrekturinformation:

Korrigierte Fassung Nr. 1 (W1 B2)
Korrekturen, siehe Seite(n) 2, 4, 5

(48) Corrigendum ausgegeben am:

12.01.2005 Patentblatt 2005/02

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des

Hinweises auf die Entscheidung über den
Einspruch:

03.03.2004 Patentblatt 2004/10

(45) Hinweis auf die Patenterteilung:

18.11.1998 Patentblatt 1998/47

(21) Anmeldenummer: **95913097.2**

(22) Anmeldetag: **13.03.1995**

(51) Int Cl.7: **A61K 31/19, A61K 9/20**

(86) Internationale Anmeldenummer:
PCT/EP1995/000928

(87) Internationale Veröffentlichungsnummer:
WO 1995/024188 (14.09.1995 Gazette 1995/39)

(54) RETARDTABLETTE MIT EINEM GEHALT AN DICLOFENAC-NA

SLOW-RELEASE TABLET CONTAINING DICLOFENAC-NA

COMPRIME A EFFET RETARD CONTENANT DU DICLOFENAC-NA

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE

(30) Priorität: **11.03.1994 DE 4408326**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:

27.12.1996 Patentblatt 1996/52

(73) Patentinhaber: **HEXAL AG**

83607 Holzkirchen (DE)

(72) Erfinder:

- **FISCHER, Wilfried**
D-83607 Holzkirchen (DE)
- **KLOKKERS, Karin**
D-83607 Holzkirchen (DE)

(74) Vertreter: **Boeters, Hans Dietrich, Dr. et al**

**Patentanwälte Boeters & Bauer,
Bereiteranger 15
81541 München (DE)**

(56) Entgegenhaltungen:

GB-A- 2 203 338

- **Ceska a Slovenska Farmacie 43(1) 22-25**
- **J. Controlled Release 10, 219-223**
- **ABPI Datasheet Compendium, 1988-89, p 521**
- **Pharmazentische Technologie (1978) 333-335**
- **Methocek - Produktbroschüre 1987 der
DOW-Chemical company**

Beschreibung

[0001] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine Tablette mit einem Gehalt an Diclofenac-Na vorzusehen, die den Wirkstoff retardierend freisetzt.

[0002] Tabletten mit einem Gehalt an Diclofenac-Na als Wirkstoff und Hydroxypropylmethylzellulose als Träger- und Hilfsmittel sind aus WO-A-9 501 781 bekannt. Es ist jedoch erwünscht, Retardtabletten vorzusehen, die den Wirkstoff retardierend freisetzen, so daß auch noch nach einem längeren Zeitraum (> 12 Stunden) eine wirksame Plasmakonzentration an Diclofenac-Na gewährleistet ist.

[0003] Diese Aufgabe wird erfahrungsgemäß durch eine Retardtablette gelöst, die gekennzeichnet ist durch

- 10 (a) einen Tablettenanteil (Retardanteil) mit einem Gehalt an Diclofenac-Na und einem Gehalt an Methylhydroxypropylzellulose mit einem Verhältnis von Methylhydroxypropylzellulose : Diclofenac-Na $\geq 0,3$ sowie
- 15 (b) einen zusätzlichen Tablettenanteil (Initialanteil) mit einem Gehalt an Diclofenac-Na von 0,23 bis < 0,3 mit jeweils üblichen Hilfsmitteln, wobei diese Retardtablette dadurch erhältlich ist, daß man die Tablettenanteile (a) und (b) getrennt voneinander herstellt, danach zusammenbringt und die fertige Retardtablette erhält.

[0004] Bei in-vitro-Versuchen hat sich gezeigt, daß Tabletten mit einem Gesamtgehalt an 150,0 mg Diclofenac-Na und 35,0 mg Methylhydroxypropylzellulose pro Tablette den Wirkstoff retardierend in etwa acht Stunden zu 100 % freisetzen (Methode: USP XXII, Paddle Apparatur). Unerwarteterweise fand man jedoch, daß sich dieser retardierende Effekt in vivo nicht einstellt, vielmehr nur eine etwa 1-stündige Retardierung erzielen läßt. Es war daher nicht zu erwarten, daß sich durch eine Abänderung des Verhältnisses von Methylhydroxypropylzellulose : Diclofenac-Na eine befriedigende Retardierung in vivo erreichen lassen würde. **[Streichung(en)]**

[0005] Man kann dazu die Anteile (a) und (b) miteinander verpressen, insbesondere zu einer Mehrschichttablette miteinander verpressen.

[0006] Nachstehend wird die Erfindung anhand von Beispielen und Figuren näher erläutert. Es Zeigen:

Fig. 1 Diclofenac-Na-Freisetzungen in vitro von Tabletten gemäß Vergleichsbeispiel 2, Orientierungsbeispiel 1 oder Vergleichsbeispiel 3;

Fig. 2 Diclofenac-Na-Freisetzungen in vivo einer Tablette gemäß Vergleichsbeispiel 1 und einer Standard-Tablette des Handels; und

Fig. 3 Plasmaspiegel einer Tablette gemäß Vergleichsbeispiel 1 und einer Standard-Tablette des Handels;

Fig. 4 Plasmaspiegel (mit Standardabweichung) einer Tablette gemäß Orientierungsbeispiel 1 nach einmaliger oraler Verabreichung.

35 **Vergleichsbeispiele 1 und 2: Retardtablette ohne Initialanteil**

[0007]

Beispiel	1	2
	[mg pro Tablette]	
1 Diclofenac-Natrium	125,0	100,0
2 Lactose 1H ₂ O	70,4	50,0
3 Methylhydroxypropylzellulose	122,5	50,0
4 Farbstoff	0,1	0,0
5 Wasser zur Granulierung		
6 Magnesium-Stearat	3,5	2,0
7 hochdisperzes Siliciumdioxid	3,5	0,0
	325,0	202,0

[0008] Der Farbstoff (4) wurde in Wasser (5) eingerührt Diclofenac-Na (1), Lactose (2) und Methylhydroxypropylzellulose (3) wurden in einem Wirbelschichtgranulator vorgelegt und mit der wässrigen Farbstofflösung granuliert. Das erhaltene Granulat sowie Magnesium-Stearat (6) und hochdisperzes Siliciumdioxid (7) wurden durch ein Zwangssieb (1,25 mm) gegeben und in einem Containermischer homogenisiert. Die erhaltene Mischung wurde auf einer Rundlauftablettenmaschine zu Tabletten verpreßt.

[0009] Die Diclofenac-Na-Freisetzung einer Tablette nach Beispiel 2 gemäß USP XXII läßt sich Fig. 1 entnehmen.

Orientierungsbeispiel 1: Tablette mit Initial- und Retardanteil (Zweischichttablette)

[0010]

	[mg pro Tablette]
1 - 7 wie Beispiel 1	325,0
8 Diclofenac-Natrium	25,0
9 Lactose. 1H ₂ O	15,0
10 CaHPO ₄ . 2H ₂ O	20,0
11 mikrokrist. Zellulose	24,5
12 Maisstärke	10,0
13 Na-Carboxymethylstärke	4,0
14 Magnesium-Stearat	1,0
15 hochdisperses Siliziumdioxid	0,5
	425,0

[0011] Vergleichsbeispiel 1 wurde wiederholt. Die vorstehend angegebenen Komponenten (8) bis (15) wurden durch ein Zwangssieb (0,8 mm) gegeben und in einem Containermischer homogenisiert. Die erhaltene Masse wurde als Initialanteil beziehungsweise zweite Schicht auf den gemäß Vergleichsbeispiel 1 erhaltenen Retardanteil zu einer Zweischichttablette aufgepreßt.

[0012] Die Diclofenac-Na-Freisetzung gemäß USP XXII läßt sich **Fig. 1** entnehmen.

Vergleichsbeispiel 3: Zweischichttablette

[0013]

	[mg pro Tablette]
1 Diclofenac-Natrium	125,0
2 Lactose. 1H ₂ O	87,5
3 Methylhydroxypropylzellulose	35,0
4 Farbstoff	0,0
5 Wasser zur Granulierung	
6 Magnesium-Stearat	2,5
7 hochdisperses Siliziumdioxid	0,0
8 Diclofenac-Natrium	25,0
9 Lactose. 1H ₂ O	15,0
10 CaHPO ₄ . 2H ₂ O	20,0
11 mikrokrist. Zellulose	24,5
12 Maisstärke	10,0
13 Na-Carboxymethylstärke	4,0
14 Magnesium-Stearat	1,0
15 hochdisperses Siliziumdioxid	0,5
	350,0

[0014] Mit den vorstehend angegebenen Bestandteilen wurde eine Zweischichttablette in Analogie zu Orientierungsbeispiel 1 hergestellt.

[0015] **Fig. 1** läßt sich die Diclofenac-Na-Freisetzung gemäß USP XXII als Funktion der Zeit entnehmen.

Orientierungsanwendungsbeispiel 1

[0016] Mit acht Probanden wurde die mittlere Diclofenac-Na-Plasmakonzentration folgendermaßen ermittelt. Und zwar wurde die Konzentration beginnend mit dem vierten Tag nach wiederholter oraler Verabreichung einer Tablette gemäß Orientierungsbeispiel 3 pro Tag (150 mg Diclofenac-Na pro Tag) vier Tage lang verfolgt, wobei jeweils eine Tablette um 8.00 Uhr verabreicht wurde. Der Verlauf der Plasmakonzentration ist in **Fig. 2** durch weiße Quadrate

wiedergegeben.

Vergleichsanwendungsbeispiel 1

5 [0017] Mit 12 Probanden wurde der mittlere Didofenac-Na-Plasmaspiegel mit einer Tablette gemäß Vergleichsanwendungsbeispiel 2 ermittelt, wobei der Verlauf in **Fig. 3** mit einer durchgezogenen Linie wiedergegeben ist.

Vergleichsanwendungsbeispiel 2

10 [0018] Es wurde Orientierungsanwendungsbeispiel 1 mit folgenden Ausnahmen wiederholt. Und zwar wurde die mittlere Diclofenac-Na-Konzentration beginnend mit dem vierten Tag nach wiederholter oraler Verabreichung von Diclofenac-Na-Standardtabletten des Handels (50 mg Diclofenac-Na pro Tablette) ermittelt, wobei um 8.00 Uhr, 16.00 Uhr und 0.00 Uhr verabreicht wurde. Der Verlauf der Plasmakonzentration ist in **Fig. 2** durch Sternchen wiedergegeben.

15 [0019] Sowohl beim Orientierungsanwendungsbeispiel 1 als auch beim Vergleichsanwendungsbeispiel 2 wurden 150 mg Diclofenac-Na pro Tag verabreicht. Ein Vergleich der Plasmakonzentrationen zeigt nun, daß selbst 15 Stunden nach Verabreichung einer erfindungsgemäße Tablette noch eine merklich Plasmakonzentration zu beobachten war, während bei den Vergleichstsbletten die Plasmakonzentration bereits nach etwa 6 Stunden auf einen vergleichbaren Wert abgefallen war.

20 **Vergleichsanwendungsbeispiel 3**

[0020] In diesem Vergleichsanwendungsbeispiel wurde wie in Vergleichsanwendungsbeispiel 1 der Plasmaspiegel (Mittel über 12 Probanden) einer Diclofenac-Na-Standard-Tablette des Handels (100 mg Diclofenac-Na pro Tablette) ermittelt. Der Verlauf des Plasmaspiegels ist in **Fig. 3** durch eine gestrichelte Linie wiedergegeben.

25 **Orientierungsanwendungsbeispiel 2**

[0021] Mit 12 Probanden wurde der mittlere Diclofenac-Na-Plasmaspiegel mit einer Tablette gemäß Orientierungsbeispiel 1 (125,0 mg Initialanteil und 25,0 mg Retardanteil Diclofenac-Natrium) über 24 Stunden verfolgt, wobei der Verlauf in **Fig. 4** durch weiße Quadrate wiedergegeben ist. Die Standardabweichung ist durch senkrechte Balken dargestellt.

35 **Patentansprüche**

1. Retardtablette mit einem Gehalt an Diclofenac-Na als Wirkstoff und Methylhydroxypropylzellulose als Retardierungsmittel sowie üblichen Hilfsmitteln, **gekennzeichnet [Streichung(en)]durch**

40 (a) einen Tablettenanteil (Retardanteil) mit einem Gehalt an Diclofenac-Na und einem Gehalt an Methylhydroxypropylzellulose mit einem Verhältnis von Methylhydroxypropylzellulose : Diclofenac-Na $\geq 0,3$ sowie
 (b) einen zusätzlichen Tablettenanteil (Initialanteil) mit einem Gehalt an Diclofenac-Na und Methylhydroxypropylzellulose in einem Verhältnis von Methylhydroxypropylzellulose : Diclofenac-Na von 0,23 bis < 0,3

45 sowie jeweils üblichen Hilfsmitteln und

dadurch erhältlich, daß man die Tablettenanteile (a) und (b) getrennt voneinander herstellt, danach zusammenbringt und die fertige Retardtablette erhält.

2. Retardtablette nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** man die Anteile (a) und (b) miteinander verpreßt.

50 3. Retardtablette nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet, daß** man die Anteile (a) und (b) miteinander zu einer Mehrschichttablette verpreßt.

55 **Claims**

1. Sustained release tablet with a content of diclofenac Na as active substance and methylhydroxypropyl cellulose as sustained release agent as well as common auxiliary agents, **characterised by**

(a) a tablet portion (sustained release portion) with a content of diclofenac Na and with a content of methylhydroxypropyl cellulose with a ratio of methylhydroxypropyl cellulose : diclofenac Na of ≥ 0.3 and

5 (b) an additional tablet portion (initiation proportion) with a content of diclofenac Na and methylhydroxypropyl cellulose in a ratio of methylhydroxypropyl cellulose : diclofenac Na of from $0.23 < 0.3$

and common auxiliary agents respectively and obtainable by preparing tablet portions (a) and (b) separately from each other, combining them subsequently and obtaining the finished sustained release tablet.

- 10 2. Sustained release tablet according to claim 1, **characterised in that** portions (a) and (b) are compressed together.
3. Sustained release tablet according to claim 2, **characterised in that** portions (a) and (b) are compressed together to form a multiple-layer tablet.

15 **Revendications**

- 20 1. Comprimé pour libération prolongée contenant du diclofénac-Na en tant que principe actif et de la méthylhydroxypropylcellulose en tant qu'agent retardateur, ainsi que des adjuvants habituels, **caractérisé par**

(a) une fraction de comprimé (fraction pour libération prolongée) ayant une teneur en diclofenac-Na et une teneur en méthylhydroxypropylcellulose telles que le rapport méthylhydroxypropylcellulose/diclofénac-Na soit supérieur ou égal à 0,3, ainsi que

25 (b) une fraction de comprimé supplémentaire (fraction pour initiation) ayant une teneur en diclofénac-Na et une teneur en méthylhydroxypropylcellulose telles que le rapport méthylhydroxypropylcellulose/diclofénac-Na soit de 0,23 à $< 0,3$,

30 ainsi que des adjuvants habituels, et que l'on peut obtenir en préparant séparément les fractions de comprimé (a) et (b) et en les réunissant pour obtenir le comprimé à libération prolongée fini.

- 35 2. Comprimé à libération prolongée selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** les fractions (a) et (b) sont réunies par compression.
3. Comprimé à libération prolongée selon la revendication 2, **caractérisé en ce que** les fractions (a) et (b) sont réunies par compression en un comprimé multi-couche.

40

45

50

55

Fig. 1

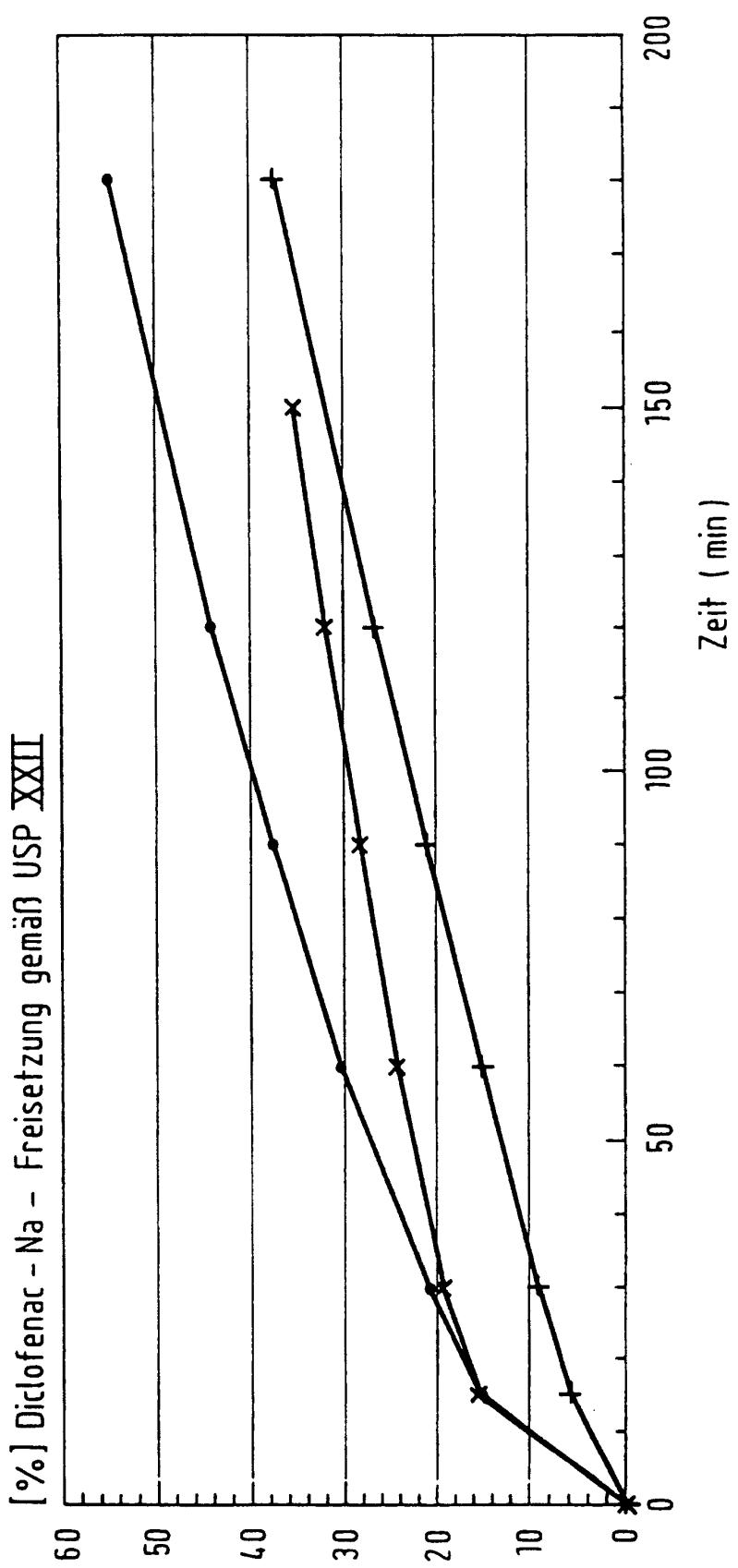
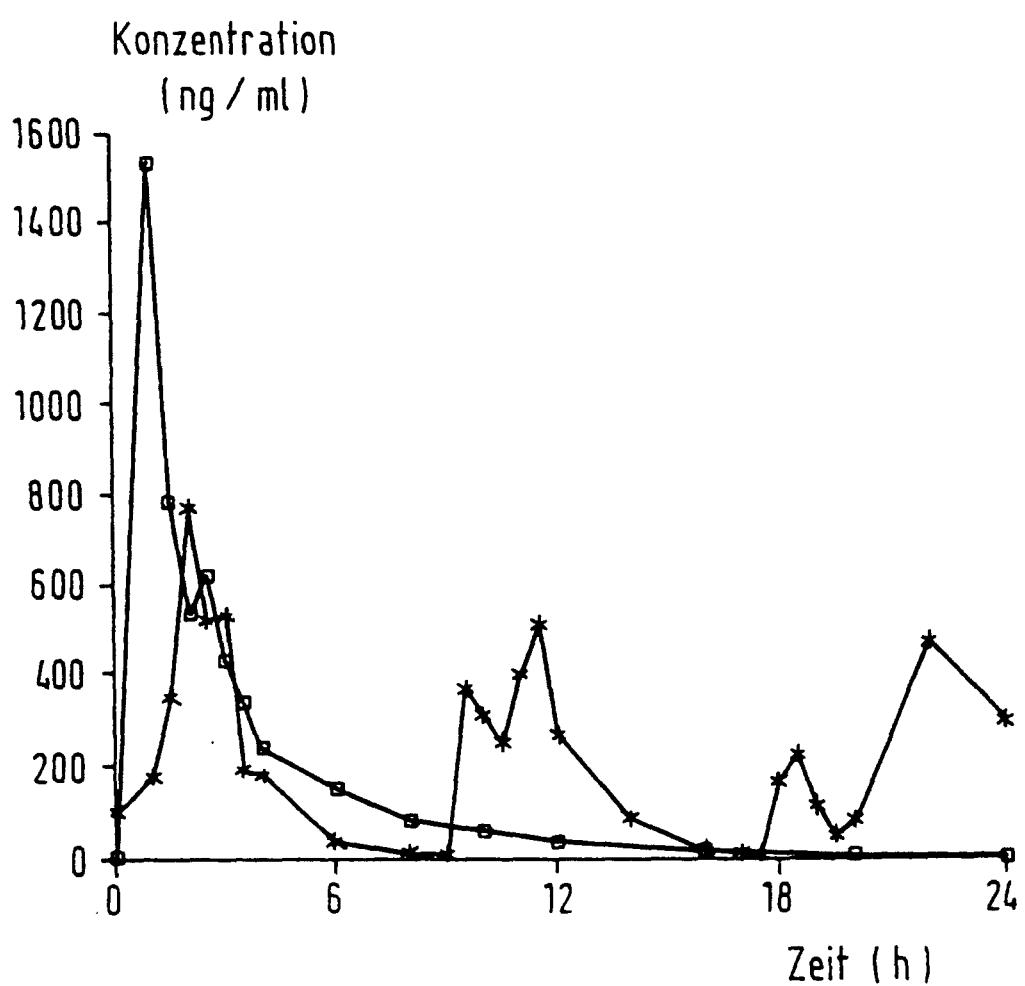
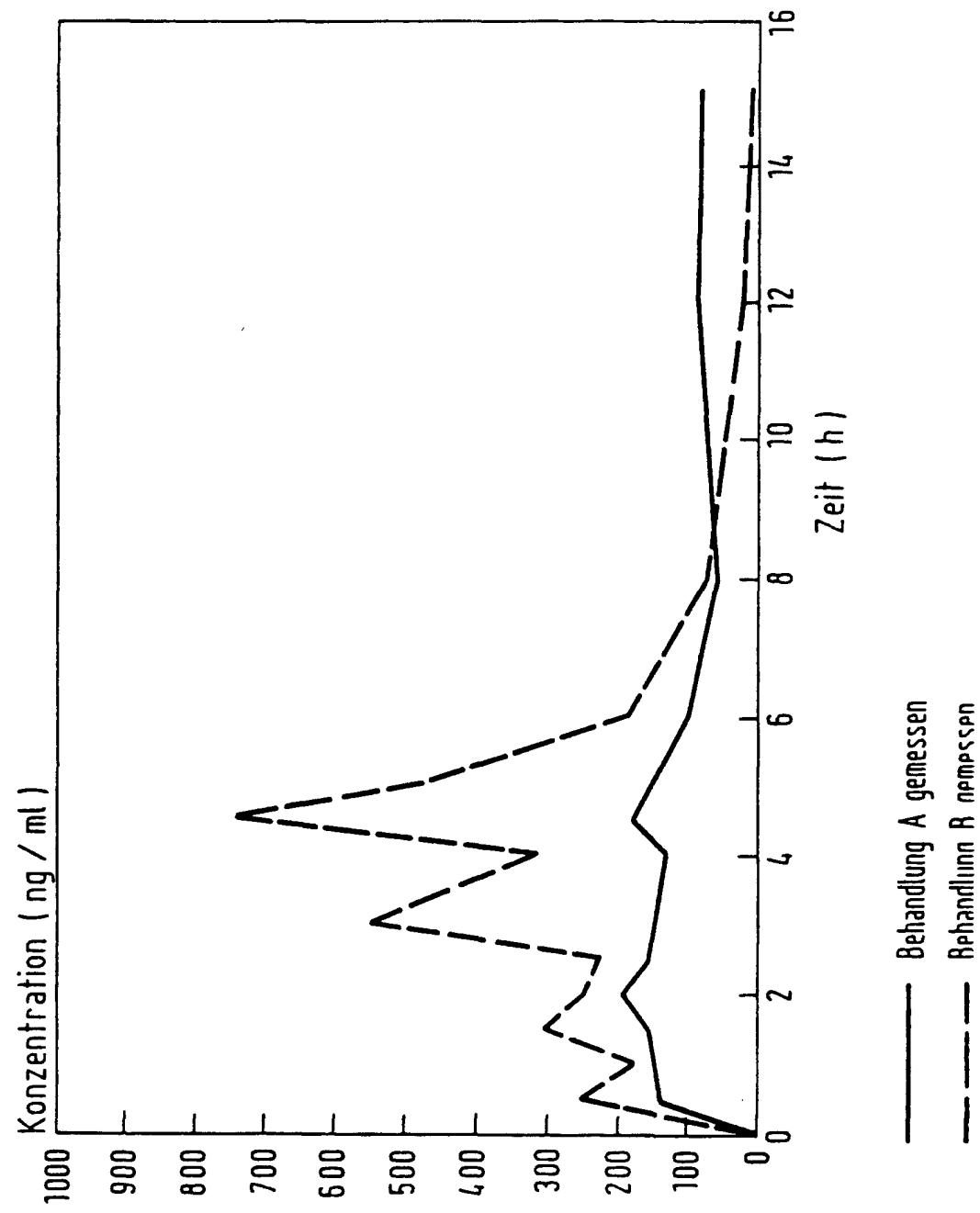


Fig. 2



Plasmaspiegel von Diclofenac
Mittel über Probanden

Fig. 3



Konzentration
(ng · ml⁻¹)

Fig. 4

