

Urkunde

über die Eintragung des
Gebrauchsmusters Nr. 20 2022 100 544

Bezeichnung:

Neue orale Streifen- oder Dünnschichtform von Diclofenac-Natrium

IPC:

A61K 31/196

Inhaber/Inhaberin:

Bayas, Ranjitsing Babasing, Dr., Mumbai, Maharashtra, IN
Chate, Surekha Dnyanoba, Dr., Jalna, Maharashtra, IN
Dube, Priyanka Goraksha, Dr., Ahmednagar, Maharashtra, IN
Gade, Rajendra Balnath, Dr., Chikhli, Maharashtra, IN
Gaikwad, Pradeep Devendra, Dr., Beed, Maharashtra, IN
Gaur, Sandeepsingh Rajkumarsingh, Dr., Jalna, Maharashtra, IN
Ghonge, Badrinath Eknathrao, Dr., Jalna, Maharashtra, IN
Gutte, Madhav Prabhakar, Jalna, Maharashtra, IN
Kharate, Dinesh Sheshrao, Dr., Jalna, Maharashtra, IN
Kharate, Mangesh Sheshrao, Dr., Aurangabad, Maharashtra, IN
Kharate, Pawankumar Sheshrao, Dr., Jalna, Maharashtra, IN
Lakwal, Vijay Ramkisan, Dr., Jalgaon, Maharashtra, IN
Pakhare, Nilesh Bajrang, Dr., Aurangabad, Maharashtra, IN
Pardeshi, Rajendra Kacharu, Dr., Jalna, Maharashtra, IN
Pawar, Subhash Bhama, Dr., Jalna, Maharashtra, IN
Sonar, Jayant Prabhakar, Dr., Aurangabad, Maharashtra, IN
Sonawane, Prashant Tukaram, Dr., Jalna, Maharashtra, IN
Suryawanshi, Vijay Digambarrao, Dr., Jalna, Maharashtra, IN
Thorat, Santosh Kacharu, Dr., Jalgaon, Maharashtra, IN
Wagh, Umesh Yeduba, Dr., Aurangabad, Maharashtra, IN

Tag der Anmeldung:

31.01.2022

Tag der Eintragung:

16.02.2022

Die Präsidentin des Deutschen Patent- und Markenamts



Cornelia Rudloff-Schäffer
München, 16.02.2022



FORM 2

THE PATENT ACT 1970
(39 OF 1970)
&
THE PATENTS RULES, 2003

COMPLETE SPECIFICATION

(SEE SECTION 10 AND RULE 13)

1. TITLE OF THE INVENTION:

**“NOVEL ORAL STRIP OR THIN FILM FORM OF DICLOFENAC SODIUM AND
PROCESS FOR MANUFACTURING THE SAME”**

2. APPLICANT:

(a) NAME **YOUR NAME**

(b) NATIONALITY **INDIAN CITIZEN**

(c) ADDRESS

M

3. PREAMBLE TO THE DESCRIPTION:

**THE FOLLOWING SPECIFICATION PARTICULARLY DESCRIBES THE
INVENTION AND THE MANNER IN WHICH IT IS TO BE PERFORMED.**

“NOVEL ORAL STRIP OR THIN FILM FORM OF DICLOFENAC SODIUM AND PROCESS FOR MANUFACTURING THE SAME”

FIELD OF THE INVENTION:

- 5 The present invention relates to the field of a novel pharmaceutical oral dosage form containing diclofenac sodium of ease and rapid dissolution and of bitter taste masking in the form of strips or thin films and a process for its preparation.

BACKGROUND OF THE INVENTION:

- 10 Diclofenac belongs to a group of medicines called non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). It works by blocking the action of a substance in the body called cyclo-oxygenase. Cyclo-oxygenase is involved in the production of various chemicals in the body, some of which are known as prostaglandins. Prostaglandins are produced in response to injury or certain
- 15 diseases and would otherwise go on to cause pain, swelling and inflammation. Arthritic conditions are one example of such a disease. Diclofenac is used to relieve pain and inflammation in a wide range of conditions, including arthritis, gout, sprains, fractures, back pain and following minor surgery. All the medicines in the NSAID group reduce inflammation caused by the body's own
- 20 immune system and are effective painkillers. Diclofenac ([2 (2,6-Dichloranilino) - phenyl] - acetic acid) is mostly available in form of its sodium salt for ease administration in the body. However, all types of dosage forms available containing alprazolam can never meet every aspects of patient compliance. The present invention attempts to cover one important aspect, which is not
- 25 available in the existing prior arts. An amicable and economically viable process has been adopted in the present invention to obtain the invented product, which is discussed in the specification.

- Pharmaceutical formulation containing diclofenac sodium is available commercially in the form of gastric juice-resistant tablets or retardierter form for
- 30 oral application in many pharmaceutical preparations in the trade. Diclofenac is

characterized by a fast and reliable effect and relatively small frequency of side effects. Various types of techniques have been applied in the said field for preparation of a formulation containing diclofenac for its ease, rapid and effective administration in human.

- 5 US5202159 discloses a preparation method of sodium diclofenac enteric-coated microcapsules by spray drying technique comprising the steps of (a) dissolving sodium diclofenac in an appropriate amount of distilled water; (b) adding an effective amount of excipients to the above solution to form a suspension; (c) adding methacrylic acid-ethyl acrylate copolymers (Eudragit L
10 30D) and polyethyleneglycol 6000 (PEG 6000) as the enteric-coating material to form a slurry; (d) atomizing the slurry to form spray-dried powder; (e) mixing the spray-dried powder with a mixture of microcrystalline cellulose (neocel) and pregelatinized starch (flo-starch); and (f) compressing the powder mixture into a microdispersed enteric tablet. The spray drying technique could be easily
15 performed to prepare the enteric-coated microcapsules with aqueous latex polymer dispersion such as Eudragit L 30D as an enteric-coating polymer.

- EP365480 discloses a tablet fast-disintegrating, which contains Diclofenac in a particle size from 4 to 100 μm and is not gastric juice-resistant covered. This invention uses the fact that Diclofenac is insoluble as acid in water and exhibits
20 therefore not the very bad, bitter taste water-soluble Diclofenac sodium. Thus, this tablet before the application is dispersible in water, and a demand of the Diclofenac therapies, i.e. the light application, is fulfilled thereby. The disadvantage of this invention is rated that Diclofenac is used as acid, which must be micronisiert as water-insoluble substance for the reaching of a
25 sufficiently fast absorption. This is an expensive process step, which the costs of the production in strong measure increase. Further the acid is wettable hydrophob and thus act with water, so that the tablet a tensid must contain.

- Furthermore, by DE3909520 a solid, rapidly disintegrating dosage form in the form of effervescent tablets for producing an aqueous suspension of diclofenac
30 for peroral administration contains diclofenac in micronized form provided with a permeable, swellable coating, together with pharmaceutical excipients. It

contains Diclofenac with a content of citric acid and sodium hydrogen carbonate, which disintegrate into water, whereby this time Diclofenac is set free in acid form of a particle size 200 *micrometer* and with a covering from Polyvinylpyrrolidone or an etherified cellulose in the aqueous medium.

- 5 DE3915150 describes a long-working Diclofenac sodium preparation, for which one processes a mixture from Diclofenac sodium and an acid, i.e. citric acid, to spherical granulates, which one spraying coats with measure retarding the active substance release.

With another execution form after DE3915150 (example 2) that is used
10 managing stated long-working granulates from Diclofenac sodium and acid than core, applied on the Diclofenac sodium for spherical granulates, which will provide again with a coating retarding the active substance release. The short working Diclofenac sodium portion of the finished preparation does not entail an acid.

- 15 US 2006240104 discloses a formulation comprising: a co-polyester comprising (a) the reaction product of a polycondensation polyester and (b) glycolide; wherein the polycondensation polyester comprises the reaction product of diglycolic acid and/or a derivative thereof and ethylene glycol, and the co-polyester comprises about 40% by weight of the polycondensation polyester
20 based on the total weight of the co-polyester; and a drug selected from the group consisting of indomethacin, diclofenac sodium, and ketoprofen.

US 4897270 discloses a pharmaceutical tablet which comprises a tablet core containing the antibiotic cefuroxime auxetil and a film coat which serves to mask the bitter taste of the cefuroxime auxetil upon oral administration. It has been
25 found that conventional film-coated tablets reduce the bioavailability of cefuroxime axetil and the invention overcomes this by control of the film coat rupture time and use of a tablet core, which disintegrates immediately following rupture of the film coat.

US 2005079213 discloses a solid oral dosage composition of cefuroxime
30 auxetil comprising a tablet inside a capsule, the capsule serving to mask the

bitter taste of the drug upon oral administration. This tablet-in-a-capsule is bioequivalent to the commercial film-coated tablet.

5 The above discussed prior arts either disclose about the sustained/differential/modified release formulation containing diclofenac sodium or on the bitter taste masking skill of the said drug that taste bitter.

However, disadvantages exists, there

- 10 1. Diclofenac with the most frequently used preparations after the passage of the stomach is only set free and therefore partially only after substantial delay to be absorbed;
2. Diclofenac form with the primary liver passage by the liver is filtered from the blood and, without becoming clinically effective, is metabolically eliminated.

15 In particular the gastric juice-resistant tablets can make large problems taken in the reliability of the entrance of the effect thereby that the duration of stopover from these covered tablets lies to sober gift within the range of 0 to 4 hours, with the meals however within the range of 7 to 16 hours, depending upon type of the meal. This is a principle-conditioned characteristic of gastric juice-resistant covered single proportioned medicine forms. It is connected with
20 emptying kinetics of stomach contents. For the treatment rheumatism tables of the illnesses it is however essential to receive reproducible results with very fast effect entrance. Here it concerns gastric juice-resistant covered pellets, which set their active substance free after leaving the stomach fast, in mixture with gastric juice resistant covered Retard pellets, which make a slow release
25 possible after leaving the stomach. The pellets must be emptied only from the stomach, which can take on the average about 1 hour, before they release their active substance. A rheumatism patient with pain would like to feel however very fast after income of his medicine an effect. A deceleration time of approximately 1 hour is often not acceptable thereby.

The kind of the production of these gastric juice-resistant Retardpellets is very complicated, and the patient must take a relatively large hard gelatin capsule, which can lead particularly with older rheumatism patients, in particular with swallowing difficulties, to large problems, so that this medication cannot be taken by many patients.

An improvement of the medicine form, which carries all therapeutic aspects of the rheumatism treatment with oral Diclofenac sodium, would be a gastric juice-resistant not covered, stomach-compatible tablet, which can be swallowed or be dispersed with patients with swallowing difficulties before the application in water and drunk in such a way.

It is the need of the hour to make an approach for an ease and rapid dissolution formulation of diclofenac sodium for immediate relief from pain by rapid absorption in the body.

Taste is one of the most important parameters governing patient compliance. Undesirable taste is one of several important formulation problems that are encountered with certain drugs. Oral administration of bitter drugs with an acceptable degree of palatability is a key issue for health care providers, especially for pediatric patients. Several oral pharmaceuticals, numerous food and beverage products, and bulking agents have unpleasant, bitter-tasting components. So, any pharmaceutical formulation with a pleasing taste would definitely be preferred over a competitor's product and would translate into better compliance and therapeutic value for the patient and more business and profits for the company. The desire of improved palatability in these products has prompted the development of numerous formulations with improved performance and acceptability. Most of the times it is very much inconvenient to take oral dosage form of bitter taste due to bitterness of the drugs.

In order to overcome these sorts of problems while taking oral formulations containing bitter drugs, conventional approach of masking the tablet is generally adopted. A number of prior arts use to discuss such technical problems and find solution to this effect.

The conventional solution for masking of bitter drugs also appears in the way of a cover made of rice starch. Thin wafers of boiled rice mashie are made and the bitter drug with its formulation is enclosed in between and becomes easy to administer.

- 5 However, the masked tablet dosage gets dissolved in the digestive system and takes time for release of the drug. This approach some time fails to deliver the drug immediately whenever required. Administration of such masked tablets especially becomes inconvenient in case of children who cannot easily swallow the tablet. Encountered with such shortcomings a novel dosage form containing
10 diclofenac sodium as pharmaceutical active in form of thin film or oral strip with accuracy of dosing is disclosed.

- In order to avoid the bitter taste of diclofenac sodium the drug in the dosage form sweeteners like maltodextrin, sucralose, sorbitol and the like are added during formulation of the strip or thin film along with flavours and colours. This
15 dosage form works wonderfully being easily and rapidly dissolvable, easy to administer and gives fast relief to patients. Again, by this dosage form a very accurate dosing required is attained immediately. For attaining such dosage form, a very specific manufacturing process employing a specially designed apparatus is utilized.

- 20 This invention is further described in detail.

OBJECTIVE OF THE INVENTION:

- The main objective of the invention is formation of a pharmaceutical dosage form containing effective amount of diclofenac sodium in the form of a thin
25 film/strip.

Another objective of the invention is formation of the dosage form of diclofenac sodium to suppress its bitter taste and availing ease dissolution in the mouth.

Furthermore, objective of the invention is to achieve a pharmaceutical dosage form of diclofenac sodium that finds easy administration, very fast acting and easy acceptability even in children.

One furthermore objective of the invention is to devise a process for manufacturing the dosage form containing diclofenac sodium as active ingredient.

SUMMARY OF THE INVENTION:

The present invention discloses a novel pharmaceutical oral dosage form of diclofenac sodium in form of thin strip/film. Other pharmaceutical adjuvants to improve the properties of the film/strip is disclosed including adding sweeteners and flavours to suppress the bitterness of diclofenac sodium.

The very delicate dosage form requires special provision for manufacturing via specially designed apparatus and that is adopted in order to carry out the invention.

The details of one or more embodiments of the invention are set forth in the description below. Other features of the invention will be apparent from the description.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION:

The present invention will now be disclosed by describing certain preferred and optional embodiments, to facilitate various aspects thereof.

The present invention can be more readily understood by reading the following detailed description of the invention and study of the included examples.

As used herein, the term “composition”, or “dosage form” or “drug delivery system”, as in pharmaceutical composition, is intended to encompass a drug product comprising famotidine and other inert ingredient(s) (e.g., pharmaceutically acceptable excipients). Such pharmaceutical compositions

are synonymous with “formulation” and “dosage form” and “composition of the present invention.”

The present invention provides a novel pharmaceutical oral dosage form of diclofenac sodium for easy and rapid dissolution and of bitter taste masking in the form of strips or thin films and a process for their preparation. The pharmaceutical dosage form comprises different components in their respective proportions to add the properties to the dosage as desired to find out a technical solution to the existing problems. The active ingredients i.e. diclofenac sodium utilised for the invention is generally bitter in taste. The applicant has come out with a solution of masking the bitter taste of this active ingredient as well as providing easy dissolution and rapid availability of the active ingredient in the dosage form. Conventional ingredients like sweeteners, plasticizers, cellulose base, flavours and colours are provided in the dosage form.

In a preferred embodiment, of the present invention the pharmaceutically active substance i.e. diclofenac sodium is present in an effective amount as per the dosage form recommended. Once the oral strip or thin film is formed it works with accuracy of dosing required.

In another embodiment, of the present invention, an accurate and sequential process to obtain the end product is devised controlling various parameters involved during formation of the oral strip or thin film.

Yet, in another embodiment, of the invention formation of thin film or strip with accurate dosing is covered which is a very critical task. An apparatus/machine of very high accuracy and precision is implemented during the process operated.

Diclofenac sodium that taste bitter is exploited for the present invention in an effective amount as per dosage strength.

Since the said drug tastes bitter putting it as such into the strip/ thin film serves no purpose at all. To suppress the bitterness of the drug sweetness are added in quantitative amount. The sweetness like maltodextrin, sucralose, sorbitol or

mixture thereof in required quantity can be incorporated alone or in combination with.

Other important component of the formulation is cellulose, which is used as base material. The very specific types of base materials are hypromellose, hydroxypropyl methylcellulose, hydroxy propyl cellulose, pre-gelatinised starch or microcrystalline cellulose. The base material can be used alone or in mixture with others based on the conditions during formulation of dosage.

In order to improve/develop the properties of the strip thin film of the dosage form, well known plasticizers like polyethylene glycol, polypropylene glycol or their mixture is present in required amount. To achieve capacity in the strip/thin film, commercial grade inactive titanium dioxide is provided to the dosage form in required amount.

Since the strip/thin film which contains diclofenac sodium that tastes bitter, presence of sweetness can't work only and may not meet patient compliance. It is very much important to put flavours and approved colours of desirable amount.

Following are the components in the dosage form in their respective proportions.

Thin film/strip	Wt.% in the composition
Diclofenac sodium in the strip	Pharmaceutically effective amount
Base material	10-75
Sweetner	15-35
Plasticizers	5-15
Titanium Dioxide	42-60
Flavours & colours	Quantity desired for acceptable and best taste

In vitro dissolution profile/rate of the invented dosage form of diclofenac sodium with respect to a branded tablet containing same active ingredient (i.e. diclofenac sodium drug) is studied and the following results are realized.

5 **Example-1:**

Thin film/strip	Mg in the composition
Diclofenac sodium in the strip	100 mg
Hypromellose	30 mg
Sucralose	45 mg
Polyethylene glycol	15 mg
Titanium Dioxide	120 mg
Flavours & colours	Q.S.

A process for manufacturing a pharmaceutical dosage form comprising the steps of:

- I. preparing a solution of the diclofenac in a suitable solvent;
- 10 II. adding Sucralose, Polyethylene glycol, titanium dioxide, Hypromellose and flavours and colours of desired amount to the content of step(i);
- III. carrying out the contents of step (ii) to the feed tank;
- 15 IV. dispensing the contents of the step (iii) with extra precision for formation of oral strip/film by the dispensing apparatus;
- V. drying the completed oral strip through a dryer;
- VI. making wound of the dried oral strip/film on the master reel;
- VII. cutting the master reel into individual strips in the packing machine and sealing in pouch.

Table 1:

Invented product containing diclofenac sodium as drug of dosage 100 mg		Tablet containing diclofenac sodium as a drug of dosage 100 mg available in brand names.	
Time in min.	Release profile (%)	Time in min.	Release profile (%)
1	50	1	NIL
2	75	2	2
5	100	5	15
10	--	10	25
20	--	20	50
45	--	45	70
60	--	60	90

5

Table 2:

Invented product containing diclofenac sodium as drug of dosage 200 mg		Tablet containing diclofenac sodium as a drug of dosage 200 mg available in brand names.	
Time in min.	Release profile (%)	Time in min.	Release profile (%)
1	50	1	NIL
2	60	2	2
5	85	5	15
10	100	10	25
20	--	20	50
45	--	45	70
60	--	60	90

The above study shows that the dosage forms available in form of strip/thin film containing diclofenac sodium as active ingredient possess high degree of dissolution than the branded products. It is also demonstrated that the bitter
5 taste of the dosage form is negligible and even children take it easily if prescribed.

Following is the process adopted for the manufacture of the oral strip/thin film dosage form.

Cellulose paste including ingredients like hypromellose, hydroxypropyl methyl
10 cellulose, hydroxy propyl cellulose, pre-gelatinised starch or microcrystalline cellulose or a mixture thereof is prepared in a jacketed mixture and stored for the preparation. A solution of required strength containing diclofenac sodium as active ingredient is made either in water, acetone or alcohol or in a mixture of these solvents. The drug solution thus prepared is added to the cellulose paste
15 prepared above with constant stirring for uniform distribution in the cellulose paste.

To the cellulose paste sweetness of required amount are added followed by plasticizer and titanium dioxide. Lastly flavours and approved colours are further added to impart flavour and colour to the strip/film.

20 The above-prepared slurry containing different components with their required quantity is carried out to the feed tank on the processing machine. Then the processing machine dispenses the slurry with extra and measured precision form formation of oral strip sheet. The formed strip is then passed on to the drier for drying of strip so formed. As drying is over these oral strips are
25 then wound on the master reel. In the stage of dispensing of the slurry care is taken maintaining extra precision so that the strip/thin film so formed should be reality dissolvable dosage in the mouth.

The master reels are then loaded on the packaging machine and cut into individual sealed in aluminium pouches and heat-sealed. The packaging unit is

perfectly synchronized with the dispenser where the strips are formed for better packing of the end product.

Advantage of the invention:

- 5 1. This novel dosage form of diclofenac sodium is termed as mouth dissolving strip/film. This strip when placed on tongue dissolves in fast 10 seconds and gives effect within five minutes.
2. The fear of bitterness of drugs is avoided due to presence of higher concentration of sweetness in the strip.
- 10 3. Very easy to administer.
4. Easy acceptability in children as before realization the medicines is administered
5. Gives a fast relief with accuracy of dosing.

Complete stability studies for accelerated as well as long term shall be
15 performed before launch of product in the market/regulatory purposes for marketing approval etc.

While the present invention is described above in connection with preferred or illustrative embodiments, these embodiments are not intended to be exhaustive or limiting of the invention. Rather, the invention is intended to cover all
20 alternatives, modifications and equivalents included within its scope.

We claim:

1. A pharmaceutical oral dosage form containing diclofenac sodium comprising following formula:

Thin film/strip	Mg in the composition
Diclofenac sodium in the strip	100 mg
Hypromellose	30 mg
Sucralose	45 mg
Polyethylene glycol	15 mg
Titanium Dioxide	120 mg
Flavours & colours	Q.S.

5

2. A pharmaceutical oral dosage form as claimed in claim 1, the composition further comprising of hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxy propyl cellulose, pre-gelatinised starch or microcrystalline cellulose or a mixture thereof.

10

3. A pharmaceutical oral dosage form as claimed in claim 1, the composition further comprising of maltodextrin, sorbitol or mixture thereof.

15

4. A pharmaceutical oral dosage form as claimed in claim 1, the composition further comprising of propylene glycol.

5. A process for manufacturing a pharmaceutical dosage form as claimed in claim 1, comprising the steps of:

20

- I. preparing a solution of the diclofenac in a suitable solvent;
- II. adding Sucralose, Polyethylene glycol, titanium dioxide, Hypromellose and flavours and colours of desired amount to the content of step(i);

- III. carrying out the contents of step (ii) to the feed tank;
- IV. dispensing the contents of the step (iii) with extra precision for formation of oral strip/film by the dispensing apparatus;
- V. drying the completed oral strip through a dryer;
- 5 VI. making wound of the dried oral strip/film on the master reel;
- VII. cutting the master reel into individual strips in the packing machine and sealing in pouch.

10 Dated this ____ **day of** _____, **2021.**

ABSTRACT

“NOVEL ORAL STRIP OR THIN FILM FORM OF DICLOFENAC SODIUM AND PROCESS FOR MANUFACTURING THE SAME”

- 5 The present invention discloses a novel pharmaceutical oral dosage form of diclofenac sodium in form of thin strip/film. Other pharmaceutical adjuvants to improve the properties of the film/strip is disclosed including adding sweeteners and flavours to suppress the bitterness of diclofenac sodium. The very delicate dosage form requires special provision for manufacturing via specially designed
- 10 apparatus and that is adopted in order to carry out the invention.

NEUE ORALE STREIFEN- ODER DÜNNFILMFORM VON DICLOFENAC-NATRIUM

BEREICH DER ERFINDUNG:

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf das Gebiet einer neuen pharmazeutischen oralen Darreichungsform, die Diclofenac-Natrium enthält, das sich leicht und schnell auflöst und einen bitteren Geschmack maskiert, in Form von Streifen oder dünnen Filmen.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG:

Diclofenac gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs) bezeichnet werden. Es wirkt, indem es die Wirkung einer Substanz im Körper namens Cyclooxygenase blockiert. Cyclooxygenase ist an der Produktion verschiedener Chemikalien im Körper beteiligt, von denen einige als Prostaglandine bekannt sind. Prostaglandine werden als Reaktion auf Verletzungen oder bestimmte Krankheiten produziert und würden sonst Schmerzen, Schwellungen und Entzündungen verursachen. Arthritische Erkrankungen sind ein Beispiel für eine solche Krankheit. Diclofenac wird zur Linderung von Schmerzen und Entzündungen bei einer Vielzahl von Erkrankungen eingesetzt, darunter Arthritis, Gicht, Verstauchungen, Knochenbrüche, Rückenschmerzen und nach kleineren Operationen. Alle Arzneimittel aus der Gruppe der NSAID reduzieren die durch das körpereigene Immunsystem verursachte Entzündung und sind wirksame Schmerzmittel. Diclofenac ([2 (2,6-Dichloranilino) - Phenyl] - Essigsäure) ist meist in Form seines Natriumsalzes erhältlich, um die Verabreichung im Körper zu erleichtern. Allerdings können alle Arten von Darreichungsformen, die Alprazolam enthalten, nicht alle Aspekte der Patientencompliance erfüllen. Mit der vorliegenden Erfindung wird versucht, einen wichtigen Aspekt abzudecken, der im Stand der Technik nicht vorhanden ist. In der vorliegenden Erfindung wurde ein verträgliches und wirtschaftlich vertretbares Verfahren zur Gewinnung des erfindungsgemäßen Produkts angewandt, das in der Beschreibung erläutert wird.

Diclofenac-Natrium enthaltende pharmazeutische Formulierungen sind in Form von magensaftresistenten Tabletten oder retardierter Form zur oralen Anwendung in vielen pharmazeutischen Präparaten im Handel erhältlich. Diclofenac zeichnet sich durch eine schnelle und zuverlässige Wirkung und eine relativ geringe Häufigkeit von Nebenwirkungen aus. Zur Herstellung einer Diclofenac-haltigen Formulierung für eine einfache, schnelle und wirksame Verabreichung an den Menschen wurden in diesem Bereich verschiedene Techniken angewandt.

US5202159 offenbart ein Verfahren zur Herstellung von magensaftresistent beschichteten Natriumdiclofenac-Mikrokapseln durch Sprühtrocknungstechnik, das die folgenden Schritte umfasst: (a) Auflösen von Natriumdiclofenac in einer geeigneten Menge destillierten Wassers; (b) Zugabe einer wirksamen Menge von Hilfsstoffen zu der obigen Lösung, um eine Suspension zu bilden; (c) Zugabe von Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymeren (Eudragit L 30D) und Polyethylenglykol 6000 (PEG 6000) als magensaftresistentes Beschichtungsmaterial, um eine Aufschlammung zu bilden; (d) Zerstäuben der Aufschlammung, um ein sprühgetrocknetes Pulver zu bilden; (e) Mischen des sprühgetrockneten Pulvers mit einer Mischung aus mikrokristalliner Cellulose (Neocel) und vorgelatinierte Stärke (Flo-Stärke); und (f) Pressen der Pulvermischung zu einer mikrodispersierten magensaftresistenten Tablette. Die Sprühtrocknungstechnik könnte leicht durchgeführt werden, um die magensaftresistenten Mikrokapseln mit einer wässrigen Latexpolymerdispersion wie Eudragit L 30D als magensaftresistentes Polymer herzustellen.

EP365480 offenbart eine schnell zerfallende Tablette, die Diclofenac in einer Teilchengröße von 4 bis 100 μm enthält und nicht magensaftresistent ist. Diese Erfindung nutzt die Tatsache, dass Diclofenac als Säure in Wasser unlöslich ist und daher nicht den sehr schlechten, bitteren Geschmack von wasserlöslichem Diclofenac-Natrium aufweist. Somit ist diese Tablette vor der Anwendung in Wasser dispergierbar, und eine Forderung der Diclofenac-Therapien, nämlich die leichte Anwendung, wird dadurch erfüllt. Als Nachteil dieser Erfindung wird gewertet, dass Diclofenac als Säure verwendet wird, die zur Erreichung einer ausreichend schnellen Resorption als wasserunlösliche Substanz mikronisiert werden muss. Dies ist ein teurer Verfahrensschritt, der die Kosten der Herstellung in starkem Maße erhöht.

Weiterhin ist die Säure benetzbar-hydrophob und wirkt somit mit Wasser, so dass die Tablette ein Tensid enthalten muss.

Weiterhin enthält die DE3909520 eine feste, schnell zerfallende Darreichungsform in Form von Brausetabletten zur Herstellung einer wässrigen Suspension von Diclofenac zur peroralen Verabreichung, die Diclofenac in mikronisierter Form, versehen mit einem permeablen, quellfähigen Überzug, zusammen mit pharmazeutischen Hilfsstoffen enthält. Sie enthält Diclofenac mit einem Gehalt an Zitronensäure und Natriumhydrogencarbonat, die in Wasser zerfallen, wobei diesmal Diclofenac in saurer Form einer Teilchengröße von 200 *Mikrometer* und mit einer Umhüllung aus Polyvinylpyrrolidon oder einer veretherten Cellulose im wässrigen Medium freigesetzt wird.

DE3915150 beschreibt eine lang wirkende Diclofenac-Natrium-Zubereitung, für die man eine Mischung aus Diclofenac-Natrium und einer Säure, nämlich Zitronensäure, zu kugelförmigen Granulaten verarbeitet, die man mit einer die Wirkstofffreisetzung verzögernden Maßnahme besprüht.

Bei einer anderen Ausführungsform nach DE3915150 (Beispiel 2) werden die genannten langwirkenden Granulate aus Diclofenac-Natrium und Säure als Kern, aufgetragen auf das Diclofenac-Natrium für kugelförmige Granulate verwendet, die wiederum mit einem die Wirkstofffreisetzung verzögernden Überzug versehen werden. Der kurz wirkende Diclofenac-Natrium-Anteil der fertigen Zubereitung enthält keine Säure.

US 2006240104 offenbart eine Formulierung, umfassend: einen Copolyester, umfassend (a) das Reaktionsprodukt eines Polykondensationspolyesters und (b) Glycolid; wobei der Polykondensationspolyester das Reaktionsprodukt von Diglycolsäure und/oder einem Derivat davon und Ethylenglycol umfasst und der Copolyester etwa 40 Gew.-% des Polykondensationspolyesters, bezogen auf das Gesamtgewicht des Copolyesters, umfasst; und ein Arzneimittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Indomethacin, Diclofenac-Natrium und Ketoprofen.

US 4897270 offenbart eine pharmazeutische Tablette, die einen Tablettenkern, der das Antibiotikum Cefuroxim-Axetil enthält, und einen Filmüberzug umfasst, der dazu

dient, den bitteren Geschmack des Cefuroxim-Axetils bei oraler Verabreichung zu maskieren. Es hat sich herausgestellt, dass herkömmliche Filmtabletten die Bioverfügbarkeit von Cefuroxim-Axetil verringern, und die Erfindung überwindet dies durch die Steuerung der Bruchzeit des Filmüberzugs und die Verwendung eines Tablettenkerns, der unmittelbar nach dem Bruch des Filmüberzugs zerfällt.

US 2005079213 offenbart eine feste orale Dosierungszusammensetzung von Cefuroxim-Auxetil, die eine Tablette in einer Kapsel umfasst, wobei die Kapsel dazu dient, den bitteren Geschmack des Arzneimittels bei oraler Verabreichung zu maskieren. Diese Tablette in einer Kapsel ist bioäquivalent zur kommerziellen Filmtablette.

Die oben diskutierten älteren Arbeiten informieren entweder über die Formulierung mit verzögerter/differentieller/modifizierter Freisetzung, die Diclofenac-Natrium enthält, oder über die Fähigkeit, den bitteren Geschmack des besagten Medikaments zu maskieren, das bitter schmeckt.

Allerdings gibt es auch Nachteile, nämlich

1. Diclofenac wird bei den am häufigsten verwendeten Präparaten erst nach der Magenpassage freigesetzt und daher teilweise erst mit erheblicher Verzögerung resorbiert;
2. Diclofenac-Form mit der primären Leberpassage durch die Leber wird aus dem Blut gefiltert und, ohne klinisch wirksam zu werden, metabolisch ausgeschieden.

Insbesondere die magensaftresistenten Tabletten können große Probleme in der Zuverlässigkeit des Wirkungseintritts dadurch nehmen, dass die Verweildauer von diesen überzogenen Tabletten zu nüchterner Gabe im Bereich von 0 bis 4 Stunden, bei den Mahlzeiten aber im Bereich von 7 bis 16 Stunden liegt, je nach Art der Mahlzeit. Dies ist eine prinzipbedingte Eigenschaft von magensaftresistenten überzogenen einzeldosierten Arzneiformen. Sie steht im Zusammenhang mit der Entleerungskinetik des Mageninhalts. Für die Behandlung rheumatischer Erkrankungen ist es jedoch unerlässlich, reproduzierbare Ergebnisse mit sehr schnellem Wirkungseintritt zu erhalten. Hierbei handelt es sich um

magensaftresistente überzogene Pellets, die ihren Wirkstoff nach Verlassen des Magens schnell freisetzen, in Mischung mit magensaftresistenten überzogenen Retard-Pellets, die eine langsame Freisetzung nach Verlassen des Magens ermöglichen. Die Pellets müssen erst aus dem Magen entleert werden, was im Durchschnitt etwa 1 Stunde dauern kann, bevor sie ihren Wirkstoff freisetzen. Ein Rheumapatient mit Schmerzen möchte aber sehr schnell nach Einnahme seines Medikaments eine Wirkung spüren. Eine Verzögerungszeit von etwa 1 Stunde ist dabei oft nicht akzeptabel.

Die Art der Herstellung dieser magensaftresistenten Retardpellets ist sehr aufwendig, und der Patient muss eine relativ große Hartgelatine kapsel einnehmen, was vor allem bei älteren Rheumapatienten, insbesondere bei Schluckbeschwerden, zu großen Problemen führen kann, so dass dieses Medikament von vielen Patienten nicht eingenommen werden kann.

Eine Verbesserung der Arzneiform, die alle therapeutischen Aspekte der Rheumabehandlung mit oralem Diclofenac-Natrium trägt, wäre eine magensaftresistente, nicht überzogene, magenverträgliche Tablette, die geschluckt oder bei Patienten mit Schluckbeschwerden vor der Anwendung in Wasser dispergiert und so getrunken werden kann.

Es ist das Gebot der Stunde, einen Ansatz für eine einfache und schnell auflösende Formulierung von Diclofenac-Natrium zur sofortigen Schmerzlinderung durch schnelle Aufnahme in den Körper zu entwickeln.

Der Geschmack ist einer der wichtigsten Parameter für die Compliance der Patienten. Unerwünschter Geschmack ist eines von mehreren wichtigen Formulierungsproblemen, die bei bestimmten Arzneimitteln auftreten können. Die orale Verabreichung von bitteren Arzneimitteln mit einem akzeptablen Grad an Schmeckhaftigkeit ist ein wichtiges Thema für Gesundheitsdienstleister, insbesondere für pädiatrische Patienten. Mehrere oral verabreichte Arzneimittel, zahlreiche Lebensmittel und Getränke sowie Füllstoffe haben unangenehme, bitter schmeckende Komponenten. Daher würde jede pharmazeutische Formulierung mit einem angenehmen Geschmack dem Produkt eines Wettbewerbers vorgezogen werden, was sich in einer besseren Therapietreue und einem höheren therapeutischen Nutzen für

den Patienten sowie in mehr Umsatz und Gewinn für das Unternehmen niederschlagen würde. Der Wunsch nach einer besseren Schmackhaftigkeit dieser Produkte hat zur Entwicklung zahlreicher Formulierungen mit verbesserter Leistung und Akzeptanz geführt. In den meisten Fällen ist es sehr unangenehm, orale Darreichungsformen mit bitterem Geschmack einzunehmen, da die Medikamente bitter sind.

Um diese Art von Problemen bei der Einnahme von oralen Formulierungen, die bittere Arzneimittel enthalten, zu überwinden, wird im Allgemeinen der herkömmliche Ansatz der Maskierung der Tablette gewählt. In einer Reihe von älteren Arbeiten werden solche technischen Probleme diskutiert und Lösungen für diese Wirkung gefunden.

Die herkömmliche Lösung zur Maskierung von Bitterstoffen besteht ebenfalls in einer Hülle aus Reisstärke. Es werden dünne Oblaten aus gekochtem Reismehl hergestellt, zwischen denen die bittere Droge mit ihrer Formulierung eingeschlossen ist und die leicht zu verabreichen sind.

Die maskierte Tablettendosierung wird jedoch im Verdauungssystem aufgelöst und benötigt Zeit für die Freisetzung des Medikaments. Auf diese Weise kann das Medikament nicht immer sofort verabreicht werden, wenn es benötigt wird. Die Verabreichung solcher maskierten Tabletten ist vor allem bei Kindern, die die Tablette nicht leicht schlucken können, unangenehm. Angesichts dieser Unzulänglichkeiten wird eine neue Darreichungsform mit Diclofenac-Natrium als pharmazeutischem Wirkstoff in Form eines dünnen Films oder eines oralen Streifens mit genauer Dosierung vorgestellt.

Um den bitteren Geschmack von Diclofenac-Natrium in der Darreichungsform zu vermeiden, werden bei der Formulierung des Streifens oder der dünnen Folie Süßstoffe wie Maltodextrin, Sucralose, Sorbitol und dergleichen sowie Aromen und Farbstoffe zugesetzt. Diese Darreichungsform funktioniert wunderbar, da sie leicht und schnell auflösbar ist, einfach zu verabreichen ist und den Patienten schnell Linderung verschafft. Auch bei dieser Darreichungsform wird sofort eine sehr genaue Dosierung erreicht. Um eine solche Darreichungsform zu erhalten, wird ein sehr spezifisches Herstellungsverfahren mit einem speziell entwickelten Gerät verwendet.

Diese Erfindung wird im Detail beschrieben.

ZIEL DER ERFINDUNG:

Das Hauptziel der Erfindung ist die Herstellung einer pharmazeutischen Darreichungsform, die eine wirksame Menge von Diclofenac-Natrium in Form eines dünnen Films/Streifens enthält.

Ein weiteres Ziel der Erfindung ist die Bildung der Darreichungsform von Diclofenac-Natrium, um seinen bitteren Geschmack zu unterdrücken und eine leichte Auflösung im Mund zu erreichen.

Darüber hinaus ist es Ziel der Erfindung, eine pharmazeutische Darreichungsform von Diclofenac-Natrium zu schaffen, die leicht zu verabreichen ist, sehr schnell wirkt und auch von Kindern leicht akzeptiert wird.

Ein weiteres Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung der Darreichungsform mit Diclofenac-Natrium als Wirkstoff zu entwickeln.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG:

Die vorliegende Erfindung offenbart eine neue pharmazeutische orale Darreichungsform von Diclofenac-Natrium in Form eines dünnen Streifens/Films. Andere pharmazeutische Hilfsstoffe zur Verbesserung der Eigenschaften des Films/Streifens werden offenbart, einschließlich der Zugabe von Süßstoffen und Aromen zur Unterdrückung der Bitterkeit von Diclofenac-Natrium.

Die sehr empfindliche Darreichungsform erfordert besondere Vorkehrungen für die Herstellung mit Hilfe einer speziell entwickelten Vorrichtung, die für die Durchführung der Erfindung verwendet wird.

Die Einzelheiten einer oder mehrerer Ausführungsformen der Erfindung sind in der nachstehenden Beschreibung dargelegt. Andere Merkmale der Erfindung werden aus der Beschreibung ersichtlich sein.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG:

Die vorliegende Erfindung wird nun durch die Beschreibung bestimmter bevorzugter und optionaler Ausführungsformen offenbart, um verschiedene Aspekte davon zu erleichtern.

Das Verständnis der vorliegenden Erfindung wird durch die folgende detaillierte Beschreibung der Erfindung und das Studium der darin enthaltenen Beispiele erleichtert.

Der hier verwendete Begriff "Zusammensetzung", "Darreichungsform" oder "Verabreichungssystem" soll ein Arzneimittel umfassen, das Famotidin und einen oder mehrere andere inerte Bestandteile (z. B. pharmazeutisch akzeptable Hilfsstoffe) enthält, wie in der pharmazeutischen Zusammensetzung. Solche pharmazeutischen Zusammensetzungen sind gleichbedeutend mit "Formulierung" und "Darreichungsform" und "Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung".

Die vorliegende Erfindung stellt eine neue pharmazeutische orale Darreichungsform von Diclofenac-Natrium zur leichten und schnellen Auflösung und zur Maskierung des bitteren Geschmacks in Form von Streifen oder dünnen Filmen sowie ein Verfahren zu deren Herstellung bereit. Die pharmazeutische Darreichungsform umfasst verschiedene Komponenten in ihren jeweiligen Anteilen, um die gewünschten Eigenschaften zu erreichen und eine technische Lösung für die bestehenden Probleme zu finden. Der für die Erfindung verwendete Wirkstoff Diclofenac-Natrium ist im Allgemeinen bitter im Geschmack. Der Anmelder hat eine Lösung gefunden, um den bitteren Geschmack dieses Wirkstoffs zu überdecken und gleichzeitig eine leichte Auflösung und schnelle Verfügbarkeit des Wirkstoffs in der Darreichungsform zu gewährleisten. Herkömmliche Inhaltsstoffe wie Süßstoffe, Weichmacher, Cellulosebasis, Aromen und Farbstoffe sind in der Darreichungsform enthalten.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist der pharmazeutische Wirkstoff, d. h. Diclofenac-Natrium, in einer wirksamen Menge gemäß der empfohlenen Darreichungsform vorhanden. Sobald der orale Streifen oder dünne Film geformt ist, funktioniert er mit der erforderlichen Dosierungsgenauigkeit.

In einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird ein genaues und sequentielles Verfahren zur Herstellung des Endprodukts entwickelt, das verschiedene Parameter steuert, die bei der Bildung des oralen Streifens oder der dünnen Folie eine Rolle spielen.

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Herstellung eines dünnen Films oder Streifens mit genauer Dosierung behandelt, was eine sehr kritische Aufgabe ist. Eine Vorrichtung/Maschine von sehr hoher Genauigkeit und Präzision wird während des Prozesses betrieben implementiert.

Diclofenac-Natrium, das bitter schmeckt, wird für die vorliegende Erfindung in einer wirksamen Menge je nach Dosierungsstärke verwendet.

Da die besagte Droge bitter schmeckt, ist es völlig sinnlos, sie als solche in den Streifen/die dünne Folie zu geben. Um die Bitterkeit des Arzneimittels zu unterdrücken, werden Süßstoffe in ausreichender Menge zugesetzt. Süßstoffe wie Maltodextrin, Sucralose, Sorbit oder Mischungen davon können in der erforderlichen Menge allein oder in Kombination mit eingearbeitet werden.

Ein weiterer wichtiger Bestandteil der Formulierung ist Cellulose, die als Grundstoff verwendet wird. Zu den sehr spezifischen Arten von Basismaterialien gehören Hypromellose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, vorgelatinierte Stärke oder mikrokristalline Cellulose. Das Basismaterial kann allein oder im Gemisch mit anderen verwendet werden, je nach den Bedingungen bei der Formulierung der Dosierung.

Um die Eigenschaften des Streifens/Dünnsfilms der Darreichungsform zu verbessern/zu entwickeln, sind bekannte Weichmacher wie Polyethylenglykol, Polypropylenglykol oder deren Mischung in der erforderlichen Menge vorhanden. Um die Kapazität des Streifens/Dünnsfilms zu erhöhen, wird der Darreichungsform handelsübliches inaktives Titandioxid in der erforderlichen Menge zugesetzt.

Da der Streifen/die dünne Folie Diclofenac-Natrium enthält, das bitter schmeckt, kann das Vorhandensein von Süßstoff nicht nur funktionieren, sondern auch die Compliance der Patienten beeinträchtigen. Es ist sehr wichtig, Geschmacksstoffe und zugelassene Farben in der gewünschten Menge zu verwenden.

Nachstehend sind die Bestandteile der Darreichungsform in ihren jeweiligen Anteilen aufgeführt.

Dünnsfilm/Streifen	Gew.-% in der Zusammensetzung
Diclofenac-Natrium in dem Streifen	Pharmazeutisch wirksame Menge
Basismaterial	10-75
Süßstoff	15-35
Weichmacher	5-15
TitaniumDioxide	42-60
Geschmacksrichtungen und Farben	Gewünschte Menge für akzeptablen und besten Geschmack

Das In-vitro-Auflösungsprofil bzw. die Auflösungsrate der erfundenen Darreichungsform von Diclofenac-Natrium im Vergleich zu einer Markentablette, die denselben Wirkstoff (d. h. Diclofenac-Natrium) enthält, wurde untersucht und die folgenden Ergebnisse wurden erzielt.

Beispiel 1:

Dünnsfilm/Streifen	Mg in der Zusammensetzung
Diclofenac-Natrium in dem Streifen	100 mg
Hypromellose	30 mg
Sucralose	45 mg
Polyäthylenglykol	15 mg
TitaniumDioxide	120 mg
Geschmacksrichtungen und Farben	Q.S.

Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Dosierungsform, das die folgenden Schritte umfasst:

I. Herstellung einer Lösung des Diclofenacs in einem geeigneten Lösungsmittel;

II. Zugabe von Sucralose, Polyethylenglykol, Titandioxid, Hypromellose sowie Aromen und Farbstoffen in der gewünschten Menge zum Inhalt von Schritt (i);

III. Überführung des Inhalts von Schritt (ii) in den Speisetank;

IV. Abgabe des Inhalts von Schritt (iii) mit besonderer Präzision zur Bildung eines oralen Streifens/Films durch die Abgabevorrichtung;

V. Trocknen des fertigen Mundschutzstreifens durch einen Trockner;

VI. Aufwickeln des getrockneten oralen Streifens/Films auf der Masterrolle;

VII. Schneiden der Mutterrolle in der Verpackungsmaschine in einzelne Streifen und Versiegeln im Beutel.

Tabelle 1:

Erfundenes Produkt enthaltend Diclofenac-Natrium als Arzneimittel der Dosierung 100mg		Tablette, die Diclofenac-Natrium als Medikament mit einer Dosierung von 100 mg enthält und unter verschiedenen Markennamen erhältlich ist.	
Zeit in min.	Freisetzungsprofil (%)	Zeit in min.	Freisetzungsprofil (%)
1	50	1	NIL
2	75	2	2
5	100	5	15
10	--	10	25
20	--	20	50
45	--	45	70
60	--	60	90

Tabelle 2:

Das erfundene Produkt enthält Diclofenac-Natrium als Arzneimittel in der Dosierung 200 mg		Tablette, die Diclofenac-Natrium enthält Als Medikament mit einer Dosierung von 200 mg unter verschiedenen Markennamen erhältlich.	
Zeit in min.	Freisetzungsprofil (%)	Zeit in min.	Freisetzungsprofil (%)
1	50	1	NIL
2	60	2	2
5	85	5	15
10	100	10	25
20	--	20	50
45	--	45	70
60	--	60	90

Die obige Studie zeigt, dass die in Form von Streifen/Dünnsfilm erhältlichen Darreichungsformen, die Diclofenac-Natrium als Wirkstoff enthalten, einen höheren Auflösungsgrad aufweisen als die Markenprodukte. Es wird auch gezeigt, dass der bittere Geschmack der Darreichungsform vernachlässigbar ist und sogar Kinder sie leicht einnehmen, wenn sie verschrieben werden.

Im Folgenden wird das Verfahren zur Herstellung der oralen Streifen-/Dünnsfilm-Dosierungsform beschrieben.

Cellulosepaste, die Bestandteile wie Hypromellose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, vorgelatinierte Stärke oder mikrokristalline Cellulose oder eine Mischung davon enthält, wird in einer ummantelten Mischung hergestellt und für die Zubereitung gelagert. Eine Lösung der erforderlichen Stärke, die Diclofenac-Natrium als Wirkstoff enthält, wird entweder in Wasser, Aceton oder Alkohol oder in einer Mischung dieser Lösungsmittel hergestellt. Die so hergestellte Lösung wird unter ständigem Rühren zu der oben hergestellten Zellulosepaste gegeben, damit sie sich gleichmäßig in der Zellulosepaste verteilt.

Der Zellulosepaste werden Süßstoffe in der erforderlichen Menge zugesetzt, gefolgt von Weichmachern und Titandioxid. Schließlich werden noch Aromen und zugelassene Farbstoffe hinzugefügt, um dem Streifen/Film Geschmack und Farbe zu verleihen.

Der oben vorbereitete Schlamm, der verschiedene Komponenten in der erforderlichen Menge enthält, wird in den Zufuhrbehälter der Verarbeitungsmaschine geleitet. Dann dosiert die Verarbeitungsmaschine die Aufschlämmung mit zusätzlicher und gemessener Präzision und formt daraus ein orales Band. Der geformte Streifen wird dann zum Trocknen des so geformten Streifens an den Trockner weitergeleitet. Nach dem Trocknen werden die oralen Streifen auf die Mutterrolle aufgewickelt. In der Phase der Abgabe der Aufschlämmung wird darauf geachtet, dass der so gebildete Streifen/Dünnsfilm eine in der Realität auflösbare Dosierung im Mund ist.

Die Master-Rollen werden dann in die Verpackungsmaschine geladen und in einzelne, in Aluminiumbeutel eingeschweißte und heißversiegelte Streifen geschnitten. Die Verpackungseinheit ist perfekt mit dem Spender synchronisiert, in dem die Streifen für eine bessere Verpackung des Endprodukts geformt werden.

Vorteil der Erfindung:

1. Diese neue Darreichungsform von Diclofenac-Natrium wird als mundaflösender Streifen/Film bezeichnet. Wenn dieser Streifen auf die Zunge gelegt wird, löst er sich innerhalb von 10 Sekunden auf und entfaltet seine Wirkung innerhalb von fünf Minuten.
2. Die Angst vor der Bitterkeit von Drogen wird durch die höhere Konzentration von Süße im Streifen vermieden.
3. Sehr einfach zu verabreichen.
4. Leichte Akzeptanz bei Kindern, da vor der Verabreichung die Medikamente verabreicht werden
5. Gibt eine schnelle Erleichterung mit Genauigkeit der Dosierung.

Vollständige Stabilitätsstudien für beschleunigte und Langzeitstudien sind vor der Markteinführung des Produkts bzw. vor der Erteilung der Marktzulassung usw. durchzuführen.

Während die vorliegende Erfindung oben in Verbindung mit bevorzugten oder illustrativen Ausführungsformen beschrieben wird, sollen diese Ausführungsformen die Erfindung nicht erschöpfend oder einschränkend darstellen. Vielmehr soll die Erfindung alle Alternativen, Modifikationen und Äquivalente abdecken, die in ihren Anwendungsbereich fallen.

SCHUTZANSPRÜCHE:

1. Pharmazeutische Zusammensetzung in oraler Darreichungsform, die Diclofenac-Natrium enthält, wobei die Zusammensetzung umfasst:

100 mg Diclofenac-Natrium;
30 mg Hypromellose;
45 mg Sucralose;
15 mg Polyethylenglykol; und
120 mg TitaniumDioxide.

2. Pharmazeutische orale Darreichungsform nach Anspruch 1, wobei die Zusammensetzung außerdem eine ausreichende Menge an Aromen und Farbstoffen enthält.

3. Pharmazeutische orale Darreichungsform nach Anspruch 1, wobei die Zusammensetzung ferner Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, vorgelatinierte Stärke oder mikrokristalline Cellulose oder eine Mischung davon umfasst.

4. Pharmazeutische orale Darreichungsform nach Anspruch 1, wobei die Zusammensetzung ferner Maltodextrin, Sorbitol oder eine Mischung davon enthält.

5. Pharmazeutische orale Darreichungsform nach Anspruch 1, wobei die Zusammensetzung außerdem Propylenglykol enthält.

ABSTRAKT

Die vorliegende Erfindung offenbart eine neue pharmazeutische orale Darreichungsform von Diclofenac-Natrium in Form eines dünnen Streifens/Films. Andere pharmazeutische Hilfsstoffe zur Verbesserung der Eigenschaften des Films/Streifens werden offenbart, einschließlich der Zugabe von Süßstoffen und Aromen zur Unterdrückung der Bitterkeit von Diclofenac-Natrium. Die sehr empfindliche Darreichungsform erfordert besondere Vorkehrungen für die Herstellung mittels einer speziell entwickelten Vorrichtung, die zur Durchführung der Erfindung verwendet wird.



(10) **DE 20 2022 100 544 U1** 2022.03.24

(12)

Gebrauchsmusterschrift

(21) Aktenzeichen: **20 2022 100 544.3**

(22) Anmeldetag: **31.01.2022**

(47) Eintragungstag: **16.02.2022**

(45) Bekanntmachungstag im Patentblatt: **24.03.2022**

(51) Int Cl.: **A61K 31/196** (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/34 (2017.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(73) Name und Wohnsitz des Inhabers:

Bayas, Ranjitsing Babasing, Dr., Mumbai, Maharashtra, IN; Chate, Surekha Dnyanoba, Dr., Jalna, Maharashtra, IN; Dube, Priyanka Goraksha, Dr., Ahmednagar, Maharashtra, IN; Gade, Rajendra Balnath, Dr., Chikhli, Maharashtra, IN; Gaikwad, Pradeep Devendra, Dr., Beed, Maharashtra, IN; Gaur, Sandeepsingh Rajkumarsingh, Dr., Jalna, Maharashtra, IN; Ghonge, Badrinath Eknathrao, Dr., Jalna, Maharashtra, IN; Gutte, Madhav Prabhakar, Jalna, Maharashtra, IN; Kharate, Dinesh Sheshrao, Dr., Jalna, Maharashtra, IN; Kharate, Mangesh Sheshrao, Dr., Aurangabad, Maharashtra, IN; Kharate, Pawankumar Sheshrao, Dr., Jalna, Maharashtra, IN; Lakwal, Vijay Ramkisan, Dr., Jalgaon, Maharashtra, IN; Pakhare, Nilesh Bajrang, Dr., Aurangabad, Maharashtra, IN; Pardeshi, Rajendra Kacharu, Dr., Jalna, Maharashtra, IN; Pawar, Subhash Bhama, Dr., Jalna, Maharashtra, IN; Sonar, Jayant Prabhakar, Dr., Aurangabad, Maharashtra, IN; Sonawane, Prashant Tukaram, Dr., Jalna, Maharashtra, IN; Suryawanshi, Vijay Digambarrao, Dr., Jalna, Maharashtra, IN; Thorat, Santosh Kacharu, Dr., Jalgaon, Maharashtra, IN; Wagh, Umesh Yeduba, Dr., Aurangabad, Maharashtra, IN

(74) Name und Wohnsitz des Vertreters:

Hohendorf Kierdorf Patentanwälte PartGmbB, 50672 Köln, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen.

(54) Bezeichnung: **Neue orale Streifen- oder Dünnschichtform von Diclofenac-Natrium**

(57) Hauptanspruch: Pharmazeutische Zusammensetzung in oraler Darreichungsform, die Diclofenac-Natrium enthält, wobei die Zusammensetzung umfasst:

100 mg Diclofenac-Natrium;

30 mg Hypromellose;

45 mg Sucralose;

15 mg Polyethylenglykol; und

120 mg TitaniumDioxide.

DE 20222100544 U1

Anmeldeland: DE

Anmeldenummer: 20222100544

Anmeldedatum: 31.01.2022

Veröffentlichungsdatum: 24.03.2022

Hauptklasse: A61K 31/196(2006.01,A)

Nebenklasse: A61K 47/02(2006.01,A)

Nebenklasse: A61K 47/26(2006.01,A)

Nebenklasse: A61K 47/34(2017.01,A)

Nebenklasse: A61K 47/38(2006.01,A)

Nebenklasse: A61P 29/00(2006.01,A)

MCD-Hauptklasse: A61K 31/196(2006.01,A)

MCD-Nebenklasse: A61K 47/02(2006.01,A)

MCD-Nebenklasse: A61K 47/26(2006.01,A)

MCD-Nebenklasse: A61K 47/34(2017.01,A)

MCD-Nebenklasse: A61K 47/38(2006.01,A)

MCD-Nebenklasse: A61P 29/00(2006.01,A)

CPC: A61P 29/00

CPC: A61K 9/0056

CPC: A61K 31/196

Entgegenhaltung (PL): DE 000003909520 A1

Entgegenhaltung (PL): DE 000003915150 A1

Entgegenhaltung (PL): EP 000000365480 A1

Entgegenhaltung (PL): US 000004897270 A

Entgegenhaltung (PL): US 000005202159 A

Entgegenhaltung (PL): US 020050079213 A1

Entgegenhaltung (PL): US 020060240104 A1

Anmelder: Bayas, Ranjitsing Babasing, Dr., Maharashtra, Mumbai, IN

Anmelder: Chate, Surekha Dnyanoba, Dr., Maharashtra, Jalna, IN

Anmelder: Dube, Priyanka Goraksha, Dr., Maharashtra, Ahmednagar, IN

Anmelder: Gade, Rajendra Balnath, Dr., Maharashtra, Chikhli, IN

Anmelder: Gaikwad, Pradeep Devendra, Dr., Maharashtra, Beed, IN

Anmelder: Gaur, Sandeepsingh Rajkumarsingh, Dr., Maharashtra, Jalna, IN

Anmelder: Ghonge, Badrinath Eknathrao, Dr., Maharashtra, Jalna, IN

Anmelder: Gutte, Madhav Prabhakar, Maharashtra, Jalna, IN

Anmelder: Kharate, Dinesh Sheshrao, Dr., Maharashtra, Jalna, IN

Anmelder: Kharate, Mangesh Sheshrao, Dr., Maharashtra, Aurangabad, IN

Anmelder: Kharate, Pawankumar Sheshrao, Dr., Maharashtra, Jalna, IN

Anmelder: Lakwal, Vijay Ramkisan, Dr., Maharashtra, Jalgaon, IN

Anmelder: Pakhare, Nilesh Bajrang, Dr., Maharashtra, Aurangabad, IN

Anmelder: Pardeshi, Rajendra Kacharu, Dr., Maharashtra, Jalna, IN

Anmelder: Pawar, Subhash Bhama, Dr., Maharashtra, Jalna, IN

Anmelder: Sonar, Jayant Prabhakar, Dr., Maharashtra, Aurangabad, IN

Anmelder: Sonawane, Prashant Tukaram, Dr., Maharashtra, Jalna, IN

Anmelder: Suryawanshi, Vijay Digambarrao, Dr., Maharashtra, Jalna, IN

Anmelder: Thorat, Santosh Kacharu, Dr., Maharashtra, Jalgaon, IN

Anmelder: Wagh, Umesh Yeduba, Dr., Maharashtra, Aurangabad, IN

[DE]Neue orale Streifen- oder Dünnschichtform von Diclofenac-Natrium

[DE]Pharmazeutische Zusammensetzung in oraler Darreichungsform, die Diclofenac-Natrium enthält, wobei die Zusammensetzung umfasst: 100 mg Diclofenac-Natrium; 30 mg Hypromellose; 45 mg Sucralose; 15 mg Polyethylenglykol; und 120 mg Titaniumdioxid.

Seite 1 --- ()

Seite 2 --- ()

BEREICH DER ERFINDUNG

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf das Gebiet einer neuen pharmazeutischen oralen Darreichungsform, die Diclofenac-Natrium enthält, dass sich leicht und schnell auflöst und einen bitteren Geschmack maskiert, in Form von Streifen oder dünnen Filmen.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Diclofenac gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs) bezeichnet werden. Es wirkt, indem es die Wirkung einer Substanz im Körper namens Cyclooxygenase blockiert. Cyclooxygenase ist an der Produktion verschiedener Chemikalien im Körper beteiligt, von denen einige als Prostaglandine bekannt sind. Prostaglandine werden als Reaktion auf Verletzungen oder bestimmte Krankheiten produziert und würden sonst Schmerzen, Schwellungen und Entzündungen verursachen. Arthritische Erkrankungen sind ein Beispiel für eine solche Krankheit. Diclofenac wird zur Linderung von Schmerzen und Entzündungen bei einer Vielzahl von Erkrankungen eingesetzt, darunter Arthritis, Gicht, Verstauchungen, Knochenbrüche, Rückenschmerzen und nach kleineren Operationen. Alle Arzneimittel aus der Gruppe der NSAID reduzieren die durch das körpereigene Immunsystem verursachte Entzündung und sind wirksame Schmerzmittel. Diclofenac ([2 (2,6-Dichloranilino) - Phenyl] - Essigsäure) ist meist in Form seines Natriumsalzes erhältlich, um die Verabreichung im Körper zu erleichtern. Allerdings können alle Arten von Darreichungsformen, die Alprazolam enthalten, nicht alle Aspekte der Patient compliance erfüllen. Mit der vorliegenden Erfindung wird versucht, einen

wichtigen Aspekt abzudecken, der im Stand der Technik nicht vorhanden ist. In der vorliegenden Erfindung wurde ein verträgliches und wirtschaftlich vertretbares Verfahren zur Gewinnung des erfindungsgemäßen Produkts angewandt, das in der Beschreibung erläutert wird.

[0003] Diclofenac-Natrium enthaltende pharmazeutische Formulierungen sind in Form von magensaftresistenten Tabletten oder retardierter Form zur oralen Anwendung in vielen pharmazeutischen Präparaten im Handel erhältlich. Diclofenac zeichnet sich durch eine schnelle und zuverlässige Wirkung und eine relativ geringe Häufigkeit von Nebenwirkungen aus. Zur Herstellung einer Diclofenac-haltigen Formulierung für eine einfache, schnelle und wirksame Verabreichung an den Menschen wurden in diesem Bereich verschiedene Techniken angewandt.

[0004] US5202159 offenbart ein Verfahren zur Herstellung von magensaftresistent beschichteten Natriumdiclofenac-Mikrokapseln durch Sprühtrocknungstechnik, das die folgenden Schritte umfasst: (a) Auflösen von Natriumdiclofenac in einer geeigneten Menge destillierten Wassers; (b) Zugabe einer wirksamen Menge von Hilfsstoffen zu der obigen Lösung, um eine Suspension zu bilden; (c) Zugabe von Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymeren (Eudragit L 30D) und Polyethylenglykol 6000 (PEG 6000) als magensaftresistentes Beschichtungsmaterial, um eine Aufschlammung zu bilden; (d) Zerstäuben der Aufschlammung, um ein sprühgetrocknetes Pulver zu bilden; (e) Mischen des sprühgetrockneten Pulvers mit einer Mischung aus mikrokristalliner Cellulose (Neocel) und vorgelatinerter Stärke (Flo-Stärke); und (f) Pressen der Pulvermischung zu einer mikrodispersierten magensaftresistenten Tablette. Die Sprühtrocknungstechnik könnte leicht durchgeführt werden, um die magensaftresistenten Mikrokapseln mit einer wässrigen Latexpolymerdispersion wie Eudragit L 30D als magensaftresistentes Polymer herzustellen.

[0005] EP365480 offenbart eine schnell zerfallende Tablette, die Diclofenac in einer Teilchengröße von 4 bis 100 J.Lm enthält und nicht magensaftresistent ist. Diese Erfindung nutzt die Tatsache, dass Diclofenac als Säure in Wasser unlöslich ist und daher nicht den sehr schlechten, bitteren Geschmack von wasserlöslichem Diclofenac-Natrium aufweist. Somit ist diese Tablette vor der Anwendung in Wasser dispergierbar, und eine Forderung der Diclofenac-Therapien, nämlich die leichte Anwendung, wird dadurch erfüllt. Als Nachteil dieser Erfindung wird gewertet, dass Diclofenac als Säure verwendet wird, die zur Erreichung einer ausreichend schnellen Resorption als wasserunlösliche Substanz mikronisiert werden muss. Dies ist ein teurer Verfahrensschritt, der die Kosten der Herstellung in starkem Maße erhöht. Weiterhin ist die Säure benetzbar-hydrophob und wirkt somit mit Wasser, so dass die Tablette ein Tensid enthalten muss.

[0006] Weiterhin enthält die DE3909520 eine feste, schnell zerfallende Darreichungsform in Form von Brausetabletten zur Herstellung einer wässrigen Suspension von Diclofenac zur peroralen Verabreichung, die Diclofenac in mikronisierter Form, versehen mit einem permeablen, quellfähigen Überzug, zusammen mit pharmazeutischen Hilfsstoffen enthält. Sie enthält Diclofenac mit einem Gehalt an Zitronensäure und Natriumhydrogencarbonat, die in Wasser zerfallen, wobei diesmal Diclofenac in saurer Form einer Teilchengröße von

Seite 3 --- ()

200 Mikrometer und mit einer Umhüllung aus Polyvinylpyrrolidon oder einer veretherten Cellulose im wässrigen Medium freigesetzt wird.

[0007] DE3915150 beschreibt eine lang wirkende Diclofenac-Natrium-Zubereitung, für die man eine Mischung aus Diclofenac-Natrium und einer Säure, nämlich Zitronensäure, zu kugelförmigen Granulaten verarbeitet, die man mit einer die Wirkstofffreisetzung verzögernden Maßnahme besprüht.

[0008] Bei einer anderen Ausführungsform nach DE3915150 (Beispiel 2) werden die genannten langwirkenden Granulate aus Diclofenac-Natrium und Säure als Kern, aufgetragen auf das Diclofenac-Natrium für kugelförmige Granulate verwendet, die wiederum mit einem die Wirkstofffreisetzung verzögernden Überzug versehen werden. Der kurz wirkende Diclofenac-Natrium-Anteil der fertigen Zubereitung enthält keine Säure.

[0009] US 2006240104 offenbart eine Formulierung, umfassend: einen Copolyester, umfassend (a) das Reaktionsprodukt eines Polykondensationspolyesters und (b) Glycolid; wobei der Polykondensationspolyester das Reaktionsprodukt von Diglycolsäure und/oder einem Derivat davon und Ethylenglycol umfasst und der Copolyester etwa 40 Gew.-% des Polykondensationspolyesters, bezogen auf das Gesamtgewicht des Copolyesters, umfasst; und ein Arzneimittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Indomethacin, Diclofenac-Natrium und Ketoprofen.

[0010] US 4897270 offenbart eine pharmazeutische Tablette, die einen Tablettenkern, der das Antibiotikum Cefuroxim-Axetil enthält, und einen Filmüberzug umfasst, der dazu dient, den bitteren Geschmack des Cefuroxim-Axetils bei oraler Verabreichung zu maskieren. Es hat sich herausgestellt, dass herkömmliche Filmtabletten die Bioverfügbarkeit von Cefuroxim-Axetil verringern, und die Erfindung überwindet dies durch die Steuerung der Bruchzeit des Filmüberzugs und die Verwendung eines Tablettenkerns, der unmittelbar nach dem Bruch des Filmüberzugs zerfällt.

[0011] US 2005079213 offenbart eine feste orale Dosierungszusammensetzung von Cefuroxim-Auxetil, die eine Tablette in einer Kapsel umfasst, wobei die Kapsel dazu dient, den bitteren Geschmack des Arzneimittels bei oraler Verabreichung zu maskieren. Diese Tablette in einer Kapsel ist bioäquivalent zur kommerziellen Filmtablette.

[0012] Die oben diskutierten älteren Arbeiten informieren entweder über die Formulierung mit verzögerter/differentieller/modifizierter Freisetzung, die Diclofenac-Natrium enthält, oder über die Fähigkeit, den bitteren Geschmack des besagten Medikaments zu maskieren, das bitter schmeckt.

[0013] Allerdings gibt es auch Nachteile, nämlich 1. Diclofenac wird bei den am häufigsten verwendeten Präparaten erst nach der Magenpassage freigesetzt und daher teilweise erst mit erheblicher Verzögerung resorbiert; 2. Diclofenac-Form mit der primären Leberpassage durch die Leber wird aus dem Blut gefiltert und, ohne klinisch wirksam zu werden, metabolisch ausgeschieden.

[0014] Insbesondere die magensaftresistenten Tabletten können große Probleme in der Zuverlässigkeit des Wirkungseintritts dadurch nehmen, dass die Verweildauer von diesen überzogenen Tabletten zu nüchterner Gabe im Bereich von 0 bis 4 Stunden, bei den Mahlzeiten aber im Bereich von 7 bis 16 Stunden liegt, je nach Art der Mahlzeit.

[0015] Dies ist eine prinzipbedingte Eigenschaft von magensaftresistenten überzogenen einzeldosierten Arzneiformen. Sie steht im Zusammenhang mit der Entleerungskinetik des Mageninhalts. Für die Behandlung rheumatischer Erkrankungen ist es jedoch unerlässlich, reproduzierbare Ergebnisse mit sehr schnellem Wirkungseintritt zu erhalten. Hierbei handelt es sich um magensaftresistente überzogene Pellets, die ihren Wirkstoff nach Verlassen des Magens schnell freisetzen, in Mischung mit magensaftresistenten überzogenen Retard-Pellets, die eine langsame Freisetzung nach Verlassen des Magens ermöglichen. Die Pellets müssen erst aus dem Magen entleert werden, was im Durchschnitt etwa 1 Stunde dauern kann, bevor sie ihren Wirkstoff freisetzen. Ein Rheumapatient mit Schmerzen möchte aber sehr schnell nach Einnahme seines Medikaments eine Wirkung spüren. Eine Verzögerungszeit von etwa 1 Stunde ist dabei oft nicht akzeptabel.

[0016] Die Art der Herstellung dieser magensaftresistenten Retardpellets ist sehr aufwendig, und der Patient muss eine relativ große Hartgelatine kapsel einnehmen, was vor allem bei älteren Rheumapatienten, insbe

Seite 4 --- ()

sondere bei Schluckbeschwerden, zu großen Problemen führen kann, so dass dieses Medikament von vielen Patienten nicht eingenommen werden kann.

[0017] Eine Verbesserung der Arzneiform, die alle therapeutischen Aspekte der Rheumabehandlung mit oralem Diclofenac-Natrium trägt, wäre eine magensaftresistente, nicht überzogene, magenverträgliche Tablette, die geschluckt oder bei Patienten mit Schluckbeschwerden vor der Anwendung in Wasser dispergiert und so getrunken werden kann.

[0018] Es ist das Gebot der Stunde, einen Ansatz für eine einfache und schnell auflösende Formulierung von Diclofenac-Natrium zur sofortigen Schmerzlinderung durch schnelle Aufnahme in den Körper zu entwickeln.

[0019] Der Geschmack ist einer der wichtigsten Parameter für die Compliance der Patienten. Unerwünschter Geschmack ist eines von mehreren wichtigen Formulierungsproblemen, die bei bestimmten Arzneimitteln auftreten können. Die orale Verabreichung von bitteren Arzneimitteln mit einem akzeptablen Grad an Schmeckhaftigkeit ist ein wichtiges Thema für Gesundheitsdienstleister, insbesondere für pädiatrische Patienten. Mehrere oral verabreichte Arzneimittel, zahlreiche Lebensmittel und Getränke sowie Füllstoffe haben unangenehme, bitter schmeckende Komponenten. Daher würde jede pharmazeutische Formulierung mit einem angenehmen Geschmack dem Produkt eines Wettbewerbers vorgezogen werden, was sich in einer besseren Therapietreue und einem höheren therapeutischen Nutzen für den Patienten sowie in mehr Umsatz und Gewinn für das Unternehmen niederschlagen würde. Der Wunsch nach einer besseren Schmeckhaftigkeit dieser Produkte hat zur Entwicklung zahlreicher Formulierungen mit verbesserter Leistung und Akzeptanz geführt. In den meisten Fällen ist es sehr unangenehm, orale Darreichungsformen mit bitterem Geschmack einzunehmen, da die Medikamente bitter sind.

[0020] Um diese Art von Problemen bei der Einnahme von oralen Formulierungen, die bittere Arzneimittel enthalten, zu überwinden, wird im Allgemeinen der herkömmliche Ansatz der Maskierung der Tablette gewählt. In einer Reihe von älteren Arbeiten werden solche technischen Probleme diskutiert und Lösungen für diese Wirkung gefunden.

[0021] Die herkömmliche Lösung zur Maskierung von Bitterstoffen besteht ebenfalls in einer Hülle aus Reisstärke. Es werden dünne Oblaten aus gekochtem Reismehl hergestellt, zwischen denen die bittere Droge mit ihrer Formulierung eingeschlossen ist und die leicht zu verabreichen sind.

[0022] Die maskierte Tablettendosierung wird jedoch im Verdauungssystem aufgelöst und benötigt Zeit für die Freisetzung des Medikaments. Auf diese Weise kann das Medikament nicht immer sofort verabreicht werden, wenn es benötigt wird. Die Verabreichung solcher maskierten Tabletten ist vor allem bei Kindern, die die Tablette nicht leicht schlucken können, unangenehm. Angesichts dieser Unzulänglichkeiten wird eine neue Darreichungsform mit Diclofenac-Natrium als pharmazeutischem Wirkstoff in Form eines dünnen Films oder eines oralen Streifens mit genauer Dosierung vorgestellt.

[0023] Um den bitteren Geschmack von Diclofenac-Natrium in der Darreichungsform zu vermeiden, werden bei der Formulierung des Streifens oder der dünnen Folie Süßstoffe wie Maltodextrin, Sucralose, Sorbitol und dergleichen sowie Aromen und Farbstoffe zugesetzt. Diese Darreichungsform funktioniert wunderbar, da sie leicht und schnell auflösbar ist, einfach zu verabreichen ist und den Patienten schnell Linderung verschafft. Auch bei dieser Darreichungsform wird sofort eine sehr genaue Dosierung erreicht. Um eine solche Darreichungsform zu erhalten, wird ein sehr spezifisches Herstellungsverfahren mit einem speziell entwickelten Gerät verwendet.

[0024] Diese Erfindung wird im Detail beschrieben.

ZIEL DER ERFINDUNG:

[0025] Das Hauptziel der Erfindung ist die Herstellung einer pharmazeutischen Darreichungsform, die eine wirksame Menge von Diclofenac-Natrium in Form eines dünnen Films/Streifens enthält.

[0026] Ein weiteres Ziel der Erfindung ist die Bildung der Darreichungsform von Diclofenac-Natrium, um seinen bitteren Geschmack zu unterdrücken und eine leichte Auflösung im Mund zu erreichen.

[0027]

Seite 5 --- ()

Darüber hinaus ist es Ziel der Erfindung, eine pharmazeutische Darreichungsform von Diclofenac-Natrium zu schaffen, die leicht zu verabreichen ist, sehr schnell wirkt und auch von Kindern leicht akzeptiert wird.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0028] Die vorliegende Erfindung offenbart eine neue pharmazeutische orale Darreichungsform von Diclofenac-Natrium in Form eines dünnen Streifens/Films. Andere pharmazeutische Hilfsstoffe zur Verbesserung der Eigenschaften des Films/Streifens werden offenbart, einschließlich der Zugabe von Süßstoffen und Aromen zur Unterdrückung der Bitterkeit von Diclofenac-Natrium.

[0029] Die sehr empfindliche Darreichungsform erfordert besondere Vorkehrungen für die Herstellung mit Hilfe einer speziell entwickelten Vorrichtung, die für die Durchführung der Erfindung verwendet wird.

[0030] Die Einzelheiten einer oder mehrerer Ausführungsformen der Erfindung sind in der nachstehenden Beschreibung dargelegt. Andere Merkmale der Erfindung werden aus der Beschreibung ersichtlich sein.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0031] Die vorliegende Erfindung wird nun durch die Beschreibung bestimmter bevorzugter und optionaler Ausführungsformen offenbart, um verschiedene Aspekte davon zu erleichtern.

[0032] Das Verständnis der vorliegenden Erfindung wird durch die folgende detaillierte Beschreibung der Erfindung und das Studium der darin enthaltenen Beispiele erleichtert.

[0033] Der hier verwendete Begriff "Zusammensetzung" und "Darreichungsform" oder "Verabreichungssystem" soll ein Arzneimittel umfassen, das Famotidin und einen oder mehrere andere inerte Bestandteile (z. B. pharmazeutisch akzeptable Hilfsstoffe) enthält, wie in der pharmazeutischen Zusammensetzung. Solche pharmazeutischen Zusammensetzungen sind gleichbedeutend mit "Formulierung" und "Darreichungsform" und "Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung".

[0034] Die vorliegende Erfindung stellt eine neue pharmazeutische orale Darreichungsform von Diclofenac-Natrium zur leichten und schnellen Auflösung und zur Maskierung des bitteren Geschmacks in Form von Streifen oder dünnen Filmen sowie ein Verfahren zu deren Herstellung bereit. Die pharmazeutische Darreichungsform umfasst verschiedene Komponenten in ihren jeweiligen Anteilen, um die gewünschten Eigenschaften zu erreichen und eine technische Lösung für die bestehenden Probleme zu finden. Der für die Erfindung verwendete Wirkstoff Diclofenac-Natrium ist im Allgemeinen bitter im Geschmack. Der Anmelder hat eine Lösung gefunden, um den bitteren Geschmack dieses Wirkstoffs zu überdecken und gleichzeitig eine leichte Auflösung und schnelle Verfügbarkeit des Wirkstoffs in der Darreichungsform zu gewährleisten. Herkömmliche Inhaltsstoffe wie Süßstoffe, Weichmacher, Cellulosebasis, Aromen und Farbstoffe sind in der Darreichungsform enthalten.

[0035] In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist der pharmazeutische Wirkstoff, d. h. Diclofenac-Natrium, in einer wirksamen Menge gemäß der empfohlenen Darreichungsform vorhanden. Sobald der orale Streifen oder dünne Film geformt ist, funktioniert er mit der erforderlichen Dosierungsgenauigkeit.

[0036] In einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird ein genaues und sequentielles Verfahren zur Herstellung des Endprodukts entwickelt, das verschiedene Parameter steuert, die bei der Bildung des oralen Streifens oder der dünnen Folie eine Rolle spielen.

[0037] In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Herstellung eines dünnen Films oder Streifens mit genauer Dosierung behandelt, was eine sehr kritische Aufgabe ist. Eine Vorrichtung/Maschine von sehr hoher Genauigkeit und Präzision wird während des Prozesses betrieben implementiert.

[0038] Diclofenac-Natrium, das bitter schmeckt, wird für die vorliegende Erfindung in einer wirksamen Menge je nach Dosierungsstärke verwendet.

[0039] Da die besagte Droge bitter schmeckt, ist es völlig sinnlos, sie als solche in den Streifen/die dünne Folie zu geben. Um die Bitterkeit des Arzneimittels zu unterdrücken, werden Süßstoffe in ausreichender

Seite 6 --- ()

Menge zugesetzt. Süßstoffe wie Maltodextrin, Sucralose, Sorbit oder Mischungen davon können in der erforderlichen Menge allein oder in Kombination mit eingearbeitet werden.

[0040] Ein weiterer wichtiger Bestandteil der Formulierung ist Cellulose, die als Grundstoff verwendet wird. Zu den sehr spezifischen Arten von Basismaterialien gehören Hypromellose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, vorgelatinierte Stärke oder mikrokristalline Cellulose. Das Basismaterial kann allein oder im Gemisch mit anderen verwendet werden, je nach den Bedingungen bei der Formulierung der Dosierung.

[0041] Um die Eigenschaften des Streifens/Dünnsfilms der Darreichungsform zu verbessern/zu entwickeln, sind bekannte Weichmacher wie Polyethylenglykol, Polypropylenglykol oder deren Mischung in der erforderlichen Menge vorhanden. Um die Kapazität des Streifens/Dünnsfilms zu erhöhen, wird der Darreichungsform handelsübliches inaktives Titandioxid in der erforderlichen Menge zugesetzt.

[0042] Da der Streifen/die dünne Folie Diclofenac-Natrium enthält, das bitter schmeckt, kann das Vorhandensein von Süßstoff nicht nur funktionieren, sondern auch die Compliance der Patienten beeinträchtigen. Es ist sehr wichtig, Geschmacksstoffe und zugelassene Farben in der gewünschten Menge zu verwenden.

[0043] Nachstehend sind die Bestandteile der Darreichungsform in ihren jeweiligen Anteilen aufgeführt.

Dünnsfilm/Streifen Gew.-% in der Zusammensetzung

Diclofenac-Natrium in dem Streifen Pharmazeutisch wirksame Menge

Basismaterial 10-75

Süßstoff 15-35

Weichmacher 5-15

TitaniumDioxide 42-60

Geschmacksrichtungen und Farben Gewünschte Menge für akzeptablen und besten Geschmack

[0044] Das In-vitro-Auflösungsprofil bzw. die Auflösungsrate der erfundenen Darreichungsform von Diclofenac-Natrium im Vergleich zu einer Markentablette, die denselben Wirkstoff (d. h. Diclofenac-Natrium) enthält, wurde untersucht und die folgenden Ergebnisse wurden erzielt.

Beispiel 1:

Dünnsfilm/Streifen Mg in der Zusammensetzung

Diclofenac-Natrium in dem Streifen 100 mg

Hypromellose 30 mg

Sucralose 45 mg

Polyäthylenglykol 15 mg

TitaniumDioxide 120 mg

Geschmacksrichtungen und Farben Q.S.

[0045] Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Dosierungsform, das die folgenden Schritte umfasst: I. Herstellung einer Lösung des Diclofenacs in einem geeigneten Lösungsmittel; II. Zugabe von Sucralose, Polyethylenglykol, Titandioxid, Hypromellose sowie Aromen und Farbstoffen in der gewünschten Menge zum Inhalt von Schritt (i); III. Überführung des Inhalts von Schritt (ii) in den Speisetank; IV. Abgabe des Inhalts von Schritt (iii) mit besonderer Präzision zur Bildung eines oralen Streifens/Films durch die Abgabevorrichtung;

Seite 7 --- ()

V. Trocknen des fertigen Mundschutzbereichs durch einen Trockner; VI. Aufwickeln des getrockneten oralen Streifens/Films auf der Masterrolle; VII. Schneiden der Mutterrolle in der Verpackungsmaschine in einzelne Streifen und Versiegeln im Beutel. Tabelle 1:

Erfundenes Produkt enthaltend Diclofenac-Natrium als Arzneimittel in der Dosierung 100mg Tablette, die Diclofenac-Natrium als Medikament mit einer Dosierung von 100 mg enthält und unter verschiedenen Markennamen erhältlich ist.

Zeit in min.	Freisetzungsprofil	Zeit in min.	Freisetzungsprofil (%)
--------------	--------------------	--------------	------------------------

1	50	1	NIL
---	----	---	-----

2	75	2	2
---	----	---	---

5	100	5	15
---	-----	---	----

10	-	10	25
----	---	----	----

20	-	20	50
----	---	----	----

45	-	45	70
----	---	----	----

60	-	60	90
----	---	----	----

Tabelle 2:

Erfundenes Produkt enthaltend Diclofenac-Natrium als Arzneimittel in der Dosierung 200 mg Tablette, die Diclofenac-Natrium als Medikament mit einer Dosierung von 200 mg enthält und unter verschiedenen Markennamen erhältlich.

Zeit in min.	Freisetzungsprofil	Zeit in min.	Freisetzungsprofil
--------------	--------------------	--------------	--------------------

1	50	1	NIL
---	----	---	-----

2	60	2	2
---	----	---	---

5	85	5	15
---	----	---	----

10	100	10	25
----	-----	----	----

20	--	20	50
----	----	----	----

45	--	45	70
----	----	----	----

60	--	60	90
----	----	----	----

[0046] Die obige Studie zeigt, dass die in Form von Streifen/Dünnsfilm erhältlichen Darreichungsformen, die Diclofenac-Natrium als Wirkstoff enthalten, einen höheren Auflösungsgrad aufweisen als die Markenprodukte. Es wird auch gezeigt, dass der bittere Geschmack der Darreichungsform vernachlässigbar ist und sogar Kinder sie leicht einnehmen, wenn sie verschrieben werden.

[0047] Im Folgenden wird das Verfahren zur Herstellung der oralen Streifen-/Dünnsfilm-Dosierungsform beschrieben.

[0048] Cellulosepaste, die Bestandteile wie Hypromellose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, vorgelatinierte Stärke oder mikrokristalline Cellulose oder eine Mischung davon enthält, wird in einer ummantelten Mischung hergestellt und für die Zubereitung gelagert. Eine Lösung der erforderlichen Stärke, die Diclofenac-Natrium als Wirkstoff enthält, wird entweder in Wasser, Aceton oder Alkohol oder in einer Mischung dieser Lösungsmittel hergestellt. Die so hergestellte Lösung wird unter ständigem Rühren zu der oben hergestellten Zellulosepaste gegeben, damit sie sich gleichmäßig in der Zellulosepaste verteilt.

[0049] Der Zellulosepaste werden Süßstoffe in der erforderlichen Menge zugesetzt, gefolgt von Weichmachern und Titandioxid. Schließlich werden noch Aromen und zugelassene Farbstoffe hinzugefügt, um dem Streifen/Film Geschmack und Farbe zu verleihen.

[0050]

Seite 8 --- ()

Der oben vorbereitete Schlamm, der verschiedene Komponenten in der erforderlichen Menge enthält, wird in den Zufuhrbehälter der Verarbeitungsmaschine geleitet. Dann dosiert die Verarbeitungsmaschine die Aufschlämmung mit zusätzlicher und gemessener Präzision und formt daraus ein orales Band. Der geformte Streifen wird dann zum Trocknen des so geformten Streifens an den Trockner weitergeleitet. Nach dem Trocknen werden die oralen Streifen auf die Mutterrolle aufgewickelt. In der Phase der Abgabe der Aufschlämmung wird darauf geachtet, dass der so gebildete Streifen/Dünnsfilm eine in der Realität auflösbare Dosierung im Mund ist.

[0051] Die Master-Rollen werden dann in die Verpackungsmaschine geladen und in einzelne, in Aluminiumbeutel eingeschweißte und heißversiegelte Streifen geschnitten. Die Verpackungseinheit ist perfekt mit dem Spender synchronisiert, in dem die Streifen für eine bessere Verpackung des Endprodukts geformt werden.

Vorteil der Erfindung

1. Diese neue Darreichungsform von Diclofenac-Natrium wird als mundaflösender Streifen/Film bezeichnet. Wenn dieser Streifen auf die Zunge gelegt wird, löst er sich innerhalb von 10 Sekunden auf und entfaltet seine Wirkung innerhalb von fünf Minuten. 2. Die Angst vor der Bitterkeit von Drogen wird durch die höhere Konzentration von Süße im Streifen vermieden. 3. Sehr einfach zu verabreichen. 4. Leichte Akzeptanz bei Kindern, da vor der Verabreichung die Medikamente verabreicht werden. 5. Gibt eine schnelle Erleichterung mit Genauigkeit der Dosierung.

[0052] Vollständige Stabilitätsstudien für beschleunigte und Langzeitstudien sind vor der Markteinführung des Produkts bzw. vor der Erteilung der Marktzulassung usw. durchzuführen.

[0053] Während die vorliegende Erfindung oben in Verbindung mit bevorzugten oder illustrativen Ausführungsformen beschrieben wird, sollen diese Ausführungsformen die Erfindung nicht erschöpfend oder einschränkend darstellen. Vielmehr soll die Erfindung alle Alternativen, Modifikationen und Äquivalente abdecken, die in ihren Anwendungsbereich fallen.

Seite 9 --- ()

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

[0000] Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

[0000] US 5202159 [0004] EP 365480 [0005] DE 3909520 [0006] DE 3915150 [0007, 0008] US 2006240104 [0009] US 4897270 [0010] US 2005079213 [0011]

Seite 10 --- ()

[1] Pharmazeutische Zusammensetzung in oraler Darreichungsform, die Diclofenac-Natrium enthält, wobei die Zusammensetzung umfasst:
100 mg Diclofenac-Natrium;
30 mg Hypromellose;
45 mg Sucralose;
15 mg Polyethylenglykol; und
120 mg Titandioxid.

[2] Pharmazeutische orale Darreichungsform nach Anspruch 1, wobei die Zusammensetzung außerdem eine ausreichende Menge an Aromen und Farbstoffen enthält.

[3] Pharmazeutische orale Darreichungsform nach Anspruch 1, wobei die Zusammensetzung ferner Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, vorgelatinierte Stärke oder mikrokristalline Cellulose oder eine Mischung davon umfasst.

[4] Pharmazeutische orale Darreichungsform nach Anspruch 1, wobei die Zusammensetzung ferner Maltodextrin, Sorbitol oder eine Mischung davon enthält.

[5] Pharmazeutische orale Darreichungsform nach Anspruch 1, wobei die Zusammensetzung außerdem Propylenglykol enthält.