



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 25 686 T2** 2009.04.16

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 392 271 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 25 686.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP02/06046**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 747 339.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/100391**

(86) PCT-Anmeldetag: **03.06.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **19.12.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **03.03.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **19.03.2008**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **16.04.2009**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/165** (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0114069 08.06.2001 GB

(73) Patentinhaber:

**SmithKline Beecham p.l.c., Brentford, Middlesex,
GB**

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**GRATTAN, Timothy James, Weybridge, Surrey
KT13 0DE, GB**

(54) Bezeichnung: **PARACETAMOL ENTHALTENDE TABLETTE**

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

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

Beschreibung

[0001] Die gegenwärtige Erfindung bezieht sich auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die N-Acetyl-p-aminophenol, bekannt unter den generischen Namen Paracetamol, Acetaminophen und APAP (im nachfolgenden als Paracetamol bezeichnet) enthalten. Insbesondere bezieht sich die Erfindung auf eine schnell wirkende Paracetamolformulierung, die eine kleine Menge Säureblocker enthält, wobei die Formulierung die Form einer Schlucktablette oder Kapsel oder ähnlichen Dosierungsform hat.

[0002] Paracetamol ist ein gemeinhin verwendetes analgetisches und antipyretisches Arzneimittel, das in vielen Ländern seit 40 Jahren verfügbar ist. Reiche Erfahrung macht es klar zum Standard-Antipyretikum und Analgetikum für milde und mittlere Schmerzzustände. Es ist jedoch bekannt, dass nach Aufnahme von Paracetamol in fester Form, z. B. als Tablette oder Kapsel, die Geschwindigkeit der Arzneimittelaufnahme und damit der Beginn der pharmakologischen Aktivität, von Patient zu Patient variieren kann. Kürzlich wurde berichtet, dass die Aufnahme von Paracetamol in Tablettenform stark durch Nahrung beeinflusst wird und dass maximale Plasmakonzentrationen des Paracetamols nicht immer erreicht werden, was eine Bedeutung für die Linderung der Schmerzen in einigen Patienten haben könnte (Stillings M. et al., Current Medical Research and Opinion 16(2): 115–124, 2000).

[0003] In der Vergangenheit wurden Versuche unternommen, um die Paracetamol-Absorption zu verbessern, z. B. durch den Gebrauch von löslichen Paracetamoltablets. Von solchen Tabletts wurde gezeigt, dass sie eine schnellere Absorptionsrate haben (Rygnestad T. et al., Eur J Clin Pharmacol 56: 141–143, 2000) und dass sie einen schnelleren Beginn der analgetischen Wirkung im Vergleich zu konventionellen Paracetamoltablets zeigen (Moeller PL. et al., J Clin Pharmacol. 40: 370–378, 2000). Lösliche Tabletts sind jedoch nicht immer praktisch, da sie vor der Verabreichung in Wasser aufgelöst werden müssen und darüber hinaus können Paracetamol-haltige Lösungen für manche Patienten ungenießbar sein.

[0004] Gemäß der GB-PS 2 103 087 (Bristol-Myers) wird eine verbesserte Absorptionsrate dadurch erreicht, dass man eine therapeutische Dosis, die ungefähr von 150 mg bis ungefähr 2.000 mg Paracetamol umfasst, zusammen mit ungefähr 60 mg bis ungefähr 1.200 mg eines Säureblockers verabreicht. Es wird offengelegt, dass ein bevorzugter Bereich des Säureblockers von ungefähr 400 mg bis ungefähr 1.000 mg ist, mit einem sogenannten Optimalbereich, der von ungefähr 450 mg bis 880 mg reicht. GB 2 103 087 berichtet, dass gefunden wurde, dass die tatsächliche Zunahme der Absorptionsrate zwischen 7 und 31% im Vergleich zu konventionellen Paracetamoltablets lag, als die verschiedenen Formulierungen, die darin beispielhaft angegeben wurden, gesunden Freiwilligen im gefasteten Zustand verabreicht wurden.

[0005] WO 98/38983 (SmithKline Beecham) berichtet, dass eine Tabletts- oder Kapselformulierung, die eine Kombination von Natriumbicarbonat und Paracetamol enthält, wobei Paracetamol in einer Menge von mindestens 300 mg vorliegt und das Gewichtsverhältnis von Bicarbonat zu Paracetamol mindestens 0,74 zu 1 ist, eine statistisch signifikante Verbesserung der Absorptionsrate gegenüber der von kommerziell verfügbaren Paracetamoltablets, die kein Natriumbicarbonat enthalten, ergibt.

[0006] Gemäß Grattan et al., (Grattan T. et al., Eur J Pharm Biopharm. 43(3): 225–229, 2000) vergrößern Zusammensetzungen, die 400 mg oder 630 mg Natriumbicarbonat umfassen, die Absorptionsrate von Paracetamol in gefasteten gesunden Freiwilligen im Vergleich zu konventionellen Paracetamoltablets. Die Autoren schlagen vor, dass der Effekt von Natriumbicarbonat auf die Paracetamolabsorption dosisabhängig sein könnte.

[0007] WO02/36101 (Laboratorios Belmac S. A.) legt eine galenische Formulierung offen, die eine Basismischung an Paracetamol und Zitronensäure, ein schwach alkalisches Salz wie Natriumbicarbonat/Natriumcarbonat, Natriumcitrat allein oder gemischt mit anderen Salzen schwacher organischer Säuren und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfasst. In WO02/36101 ist es beabsichtigt, eine Formulierung zur Verfügung zu stellen, die in Wasser sowohl dispersibel als auch löslich ist. Die alkalische Verbindung wird mit der Absicht, den pH zu erhöhen, eingeschlossen, da dieser sonst für die Benutzung in hoch-dispersiblen löslichen Tabletts zu niedrig wäre. Es gibt keine Offenlegung oder Lehre darüber, wie die Absorption von Paracetamol nach Aufnahme einer Paracetamol enthaltenden festen Dosierungsform, die dafür entworfen wurde, geschluckt zu werden, verbessert werden kann.

[0008] Der Stand der Technik, auf den sich hier bezogen wird, außer WO02/36101, bezieht sich auf Paracetamol-Formulierungen, die eine vergrößerte Absorptionsrate nach Aufnahme von Paracetamol in fester Form, wie z. B. als Tablette oder Kapsel haben. Trotzdem bleibt ein Bedarf für alternative Formulierungen; insbeson-

dere da die Ansätze, die im Stand der Technik beschrieben werden, die Verwendung großer Mengen an Säureblockern nötig machen, was zur Bildung von großen Tabletten oder Kapseln führt, die zumindest für einige Patienten schwer zu schlucken sein könnten. Zusätzlich schließt der Gebrauch großer Mengen an Säureblockern die Verwendung einer großen Einheitsdosis Paracetamol wegen der unakzeptabel großen Größe der daraus resultierenden Dosierungsform aus. Darüber hinaus sind viele Säureblocker im Mengenbereich, wie sie im Stand der Technik benutzt werden, nicht für alle Analgetikabbenutzer geeignet; beispielsweise werden einige Benutzer auf Natrium- oder Kalium-limitierten Diäten sein, so dass Paracetamoltablets, die große Mengen Natrium oder Kalium enthalten, ein Gesundheitsrisiko für einige Individuen darstellen können. Es ist erwünscht, eine orale Paracetamol-Dosierungsform zur Verfügung zu stellen, die für alle Patienten universell sicher ist. Zusätzlich sollte eine orale Dosierungsform von Paracetamol die Bequemlichkeit einer konventionellen Schlucktablette oder Kapsel, was beinhaltet, dass sie klein genug ist, um leicht geschluckt zu werden, damit kombinieren, dass sie schnell absorbiert wird, unabhängig vom Nüchternheitszustand des Patienten, der wie oben erwähnt, die Plasmakonzentration des Arzneimittels beeinflussen kann. Es ist auch gewünscht, eine schnell wirkende Paracetamol-Formulierung mit hoher Einheitsdosis (im Bereich von 1 g pro Einheitsdosis) zur Verfügung zu stellen, die für direkte Verabreichung geeignet ist. Es ist ein Ziel der gegenwärtigen Erfindung, eine Dosierungsform bereitzustellen, die diesen Erfordernissen gerecht wird.

[0009] Gemäß der gegenwärtigen Erfindung wird eine Dosierungsform bereitgestellt, die dafür vorgesehen ist, direkt geschluckt zu werden, wie eine Schlucktablette oder Kapsel-Formulierung und eine therapeutisch effektive Menge an Paracetamol, ein pharmazeutisch akzeptables Exzipient und eine Menge an Säureblocker von bis zu 100 mg pro Einheitsdosis umfasst, wobei der Säureblocker Natriumbicarbonat oder Kaliumbicarbonat oder eine Mischung davon ist.

[0010] Zur Vermeidung von Zweifel ist eine Dosierungsform gemäß der Erfindung eine, die dafür vorgesehen ist, in fester Form geschluckt zu werden, und Schlucktablets, Pillen, Kapseln und Dragees einschließt. Günstigerweise ist die Dosierungsform der Erfindung eine nicht schäumende Dosierungsform. Eine Dosierungsform, die dafür vorgesehen ist, sich im Mund aufzulösen oder für Auflösung oder Aufschwemmung in Wasser vor der Verabreichung vorgesehen ist, z. B. eine Dosierungsform, die eine substanzielle Menge eines sprudelnden Verbindungs-paares oder eine Dosierungsform, die eine essbare Säure, z. B. Zitronensäure oder Weinsäure, in einer Menge, die ausreicht, um Sprudeln bei Reaktion mit einem Säureblocker bei Exposition gegenüber Wasser hervorzurufen, ist nicht innerhalb des Umfangs der Erfindung enthalten. Solch eine Dosierungsform benötigt Schutz vor Feuchtigkeit bei Umgang und Lagerung, was bei einer Dosierungsform der Erfindung keine Anforderung ist.

[0011] Die gegenwärtige Erfindung basiert auf dem unerwarteten Befund, dass eine kleine Menge eines spezifischen Säureblockers oder von Säureblockern, nämlich Natriumbicarbonat, Kaliumbicarbonat oder Mischungen davon, die Auflösungsrate von Paracetamol im Vergleich zu entsprechenden Formulierungen, die kein Natriumbicarbonat und/oder Kaliumbicarbonat enthalten, vergrößern. Die Bedeutung dieses Befunds ist, dass von vergrößerten Auflösungs-raten auf dem Gebiet bekannt ist, dass sie für eine verbesserte Absorption in vivo prä-diktiv sind. Es wurde gefunden, dass Auflösungs-raten nicht vergrößert sind oder zumindest nicht zum gleichen Ausmaß wie mit den Säureblockern der Erfindung beobachtet, wenn andere Säureblocker, nämlich Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Calciumcarbonat, Magnesiumhydroxid und Magnesiumcarbonat, mit Paracetamol in einer festen Dosierungsform in äquivalenten Mengen kombiniert werden. Noch überraschender wird die Auflösungsrate nicht zum gleichen Ausmaß, wie mit den Säureblockern der Erfindung beobachtet, vergrößert, wenn Paracetamol mit dem Superdisintegrationsagens Croscarmellose-Natrium in äquivalenten Mengen kombiniert wird. Demgemäß ist die Miteinbeziehung eines Säureblockers, der anders ist als ein Säureblocker der Erfindung, also wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Calciumcarbonat, Magnesiumhydroxid oder Magnesiumcarbonat und Mischungen davon und/oder ein Superdisintegrationsagens, wie Croscarmellose-Natrium in der Dosierungsform der Erfindung gänzlich optional.

[0012] Geeigneterweise kann die Auflösungsrate durch eine Auflösungs-methode, die einen USP-Paddelrührer benutzt, bestimmt werden, indem man 900 ml 0,05 M HCl und eine Rühr-geschwindigkeit von 30 U/min verwendet. Es wurde gefunden, dass diese Auflösungs-methode ungleich der USP-Methode, wie im USP-Monograph für Paracetamol-tablets beschrieben wird, besonders effektiv war, um zwischen verschiedenen Paracetamol-Formulierungen zu unterscheiden. Darüber hinaus wird auch geglaubt, dass die Auflösungs-methode, die hier verwendet wird, die hydrodynamischen Bedingungen, die im Magenmilieu angetroffen werden, genauer widerspiegelt, und speziell den Auflösungsprozess nach Aufnahme von Paracetamol-Formulierungen in den Magen, speziell im postprandialen Zustand, widerspiegelt. Geeigneterweise ist die Auflösungsrate einer nicht-beschichteten Dosierungsform der Erfindung, z. B. einer Tablette, ohne Film-beschichtung nach Bestimmung gemäß der Auflösungs-methode, die hierin beschrieben wird so, dass wenigstens 78% des Paracetamol

innerhalb von 15 Minuten freigesetzt wird, vorzugsweise dass wenigstens 85% des Paracetamol innerhalb von 15 Minuten freigesetzt wird und noch mehr bevorzugt, dass wenigstens 90% oder mehr Paracetamol innerhalb von 15 Minuten freigesetzt werden. Auflösung von Paracetamol aus einer beschichteten Dosierungsform der Erfindung, z. B. einer filmbeschichteten, zuckerbeschichteten oder Gelatine-beschichteten Tablette kann eine längere Freisetzungzeit haben, z. B. bis zu fünf Minuten länger im Vergleich zu einer äquivalenten, nicht-beschichteten Dosierungsform. Jedoch ist trotz all dessen die Auflösungsrate einer beschichteten Dosierungsform der Erfindung im Vergleich zu der Auflösungsrate einer kommerziell verfügbaren Paracetamoltablette signifikant verbessert. Typischerweise ist die Auflösungsrate einer filmbeschichteten Dosierungsform der Erfindung so, dass mindestens 85% des Paracetamol innerhalb von 20 Minuten freigesetzt wird, vorzugsweise werden wenigstens 90% innerhalb von 20 Minuten freigesetzt.

[0013] Unter "therapeutisch effektive Menge an Paracetamol" wird eine Menge an Paracetamol, die ausreicht, um einen therapeutischen Benefit zu bewirken, gemeint. Günstigerweise ist eine solche Menge im Bereich von 250 mg bis 1.000 mg pro Einheitsdosis z. B. 250 mg bis 600 mg pro Einheitsdosis und typischerweise ist sie 325 mg, 500 mg oder 1.000 mg Paracetamol pro Einheitsdosis. Unter "pro Einheitsdosis" ist hier pro Tablette, Kapsel oder Dosierungseinheit gemeint.

[0014] Die Menge an Säureblocker in einer Dosierungsform der Erfindung sollte ausreichend sein, um sicherzustellen, dass wenn die Auflösungsmethode, die hier angewandt wird, verwendet wird, wenigstens 78% des Paracetamol in der Dosierungsform, d. h. zumindest in einer nicht-beschichteten Dosierungsform, innerhalb von 15 Minuten freigesetzt wird. Günstigerweise ist die Menge an Säureblocker pro Einheitsdosis eine Menge bis zu 100 mg, vorzugsweise im Bereich von 2 bis 100 mg oder 2 bis 90 mg, mehr bevorzugt 2 bis 75 mg oder 3 bis 55 mg und noch mehr bevorzugt 4 bis 30 mg und mit höchstem Vorzug 5 bis 15 mg. Typischerweise ist die Menge an Natriumbicarbonat oder Kaliumbicarbonat im Bereich von 4 bis 30 mg, vorzugsweise 5 bis 15 mg oder 10 bis 15 mg pro Einheitsdosis, wenn Paracetamol in einer Menge, die von 250 mg bis 600 mg pro Einheitsdosis reicht, vorliegt. Typischerweise ist die Menge an Natriumbicarbonat oder Kaliumbicarbonat im Bereich von 8 bis 60 mg, vorzugsweise 10 bis 30 mg oder 20 bis 30 mg pro Einheitsdosis, wenn Paracetamol in einer Menge größer als 600 mg, z. B. im Bereich von 600 bis 1.000 mg vorliegt. Es ist von Vorteil, dass der Gebrauch von relativ kleinen Mengen an Säureblockerkomponenten, die hier vorgesehene schnell wirkende Dosierungsformen, die größtmäßig klein oder kleiner sind als es bisher möglich war, ermöglicht.

[0015] In einem anderen Aspekt umfasst eine Dosierungsform der Erfindung eine Kombination oder Mischung der Säureblocker Natriumbicarbonat und Kaliumbicarbonat. Wenn eine Kombination oder Mischung der Säureblocker benutzt wird, sollte die Gesamtmenge an Säureblocker 100 mg pro Einheitsdosis nicht überschreiten. Vorzugsweise ist jeder Säureblocker in einer Menge, die von 2 bis 100 mg oder 2 bis 90 mg, mehr bevorzugt 2 bis 75 mg oder 3 bis 55 mg und noch mehr bevorzugt 4 bis 30 mg und am meisten bevorzugt 5 bis 15 mg umspannt, vorhanden. Typischerweise ist die Menge jedes Säureblockers im Bereich von 4 bis 30 mg, vorzugsweise 5 bis 15 mg oder 10 bis 15 mg pro Einheitsdosis, wenn Paracetamol in einer Menge, die von 250 mg bis 600 mg pro Einheitsdosis reicht, vorhanden ist. Geeigneterweise ist die Gesamtmenge an Säureblocker pro Einheitsdosis im Bereich von 10 bis 30 mg, vorzugsweise 10 bis 25 mg. Typischerweise ist die Menge jedes Säureblockers im Bereich von 8 bis 60 mg, vorzugsweise 10 bis 30 mg oder 20 bis 30 mg pro Einheitsdosis, wenn Paracetamol in einer Menge größer als 600 mg, z. B. im Bereich von 600 bis 1.000 mg, vorhanden ist. Geeigneterweise ist die Gesamtmenge an Säureblocker pro Einheitsdosis im Bereich von 20 bis 60 mg, vorzugsweise 20 bis 50 mg.

[0016] Formulierungen der Erfindung werden generell zumindest ein pharmazeutisch akzeptables Exzipienz, das konventionell auf dem Gebiet der Formulierung von festen Dosierungsformen verwendet wird, enthalten. Geeignete Exzipienzien, die eingebaut werden können, umfassen Schmierstoffe, z. B. Magnesiumstearat und Stearinsäure; Disintegrantien, z. B. Cellulosederivate; Stärken, Bindemittel, z. B. modifizierte Stärken und Cellulosederivate; Gleitstoffe, z. B. kolloidale Silikate; Kompressionshilfen, z. B. Cellulosederivate; ebenso wie Konservierungsstoffe, Suspensionsagentien, Anfeuchtungsagentien, Geschmacksstoffe, Füllmittel, Klebstoffe, Färbstoffe und Süßstoffe, die dafür geeignet sind. Geeigneterweise wird die Zusammensetzung weiterhin einen Filmmantel, wie z. B. HPMC, umfassen, wenn die Zusammensetzung in Form einer Tablette ist. Geeigneterweise ist der Filmmantel ein transparenter Filmmantel, obwohl auch ein opaker Filmmantel, wie er z. B. erhalten wird, wenn Filmmantelmaterial in Verbindung mit einem Opazifizierungsmittel oder einem Pigment, wie Titandioxid, einem Farblack oder einer Farbe gebraucht wird, benutzt werden kann. Vorteilhaft wurde herausgefunden, dass Miteinbeziehung eines opaken Filmmantels die Entfärbung von Tabletten, die bei langer Lagerung von Tabletten geschehen kann, minimiert. Entfärbung kann auch vermieden werden, indem man einen Färbestoff in den Tablettenkern inkorporiert. Geeigneterweise können solche Tabletten auch filmbeschichtet werden, z. B. wenn dies aus ästhetischen Gründen gewünscht ist und/oder um beim Schlucken behilflich

zu sein.

[0017] Zusätzlich zu Paracetamol, einem Säureblocker, wie hierin beschrieben, und einem pharmazeutisch akzeptablen Exzipienz, können Dosierungsformen der Erfindung auch andere pharmazeutisch aktive Agenzien, z. B. andere Analgetika, anti-entzündliche analgetische Agenzien, Dekongestantien, Diuretika, z. B. Pambrom, nicht-sedierende und sedierende Antihistaminika, z. B. Diphenhydramin, Doxylamin und Mepyramin, gastrointestinale Agentien, z. B. Metoclopramid, Muskelrelaxantien, z. B. Methocarbamol, antitussive Agentien, usw. enthalten. Formulierungen können auch ein pharmazeutisch akzeptables analgetisches Adjuvans, z. B. Caffein, enthalten.

[0018] Die Erfindung stellt auch einen Prozess für die Herstellung einer Dosierungsform, z. B. Tabletten oder Kapselformulierung der Erfindung zur Verfügung, wobei der Prozess die Mischungsherstellung von Paracetamol, Natriumbicarbonat oder Kaliumbicarbonat oder Mischungen davon (nachfolgend als die "Bicarbonat(e)" bezeichnet), zusammen mit irgendwelchen pharmazeutisch akzeptablen Exzipienzen, zusätzlichen pharmazeutisch akzeptablen aktiven Agenzien oder Adjuvantien, umfasst. Das heißt, dass das Paracetamol und das/die Bicarbonat(e) mit einem oder mehreren Bindemitteln zusammengemischt werden können und mittels Wasser granuliert werden können. Das resultierende Granulat kann dann getrocknet, gesiebt und mit zusätzlichen Exzipienzen, wie Schmiermitteln und Desintegrationsmitteln gemischt werden, bevor es in Tabletten gepresst wird. Alternativ können die Bicarbonate beim Granulationsschritt weggelassen werden und nachträglich zusammen mit den anderen Exzipienzen zugefügt werden.

[0019] In einem alternativen Prozess können Tabletten hergestellt werden, indem man Paracetamol-Zubereitungsformen für die direkte Kompression einschließlich kommerziell verfügbarer Formen verwendet, was die Notwendigkeit für einen Granulationsschritt umgeht. Tabletten können auch durch andere Prozesse, die auf dem Gebiet bekannt sind, hergestellt werden, wie z. B. durch Formung einer stranggepressten Mixtur. Für die Kapselproduktion können das Paracetamol und das/die Bicarbonat(e), wie für die Tablettenproduktion, gemischt und granuliert und dann in Kapselhüllen passender Größe bis zum gewünschten Füllgewicht eingefüllt werden.

[0020] Beispiele 1 bis 5, 8 und 11 bis 14 sind Illustrationen der Erfindung. Vergleichsbeispiele 6, 7, 9 und 10 sind außerhalb des Umfangs der Erfindung, aber hier mit eingeschlossen, um weiterhin die Vorteile der Erfindung zu demonstrieren.

Beispiel 1

[0021] Tabletten wurden mit der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

	Ingredientien	mg pro Tablette
1	Paracetamol BP/Ph. Eur. Fein	500,00
2	Stärke, Mais Ph. Eur.	11,40
3	Stärke, prägelatiniert NF.	50,00
4	Povidon Ph. Eur. K25	2,00
5	Kaliumsorbit BP/Ph. Eur.	0,60
6	Stärke, Mais Ph. Eur.	10,00
7	Stearinsäure	5,00
8	Talk	15,00
9	Natriumbicarbonat	50,00

1. Bestandteile 1 bis 5 wurden mit Wasser granuliert, getrocknet und dann gesiebt, um ein feines weißes Granulat zu produzieren.
2. Bestandteil 6 wurde mit dem Granulat aus Schritt 1 gemischt, gefolgt von Bestandteilen 7 und 8.
3. Bestandteil 9 wurde mit der Mischung aus Schritt 2 gemischt.
4. Die Mischung aus Schritt 3 wurde unter Verwendung einer geeigneten Tablettenpresse komprimiert, um weiße Dragees zu ergeben, die 500 mg Paracetamol, 50 mg Natriumbicarbonat mit einer Zielhärte von 7 kp (10 scu) enthielten.

Beispiel 2

[0022] Tabletten mit der folgenden Zusammensetzung wurden zubereitet:

	Ingredientien	mg pro Tablette
1	Paracetamol BP/Ph. Eur. Fein	500,00
2	Stärke, Mais Ph. Eur.	11,40
3	Stärke, prägelatiniert NF.	50,00
4	Povidon Ph. Eur. K25	2,00
5	Kaliumsorbit BP/Ph. Eur.	0,60
6	Avicel PH105 Ph. Eur.	89,00
7	Magnesiumstearat Ph. Eur.	6,00
8	Kaliumbicarbonat	12,00
9	Natriumbicarbonat	10,00

1. Bestandteile 1 bis 5 wurden mit Wasser granuliert, getrocknet und dann gesiebt, um ein feines weißes Granulat zu produzieren.
2. Bestandteil 6 wurde mit dem Granulat aus Schritt 1 gemischt, gefolgt von Mischung mit Bestandteil 7.
3. Bestandteile 8 und 9 wurden mit der Mischung aus Schritt 2 gemischt.
4. Die Mischung aus Schritt 3 wurde unter Verwendung einer geeigneten Tablettenpresse komprimiert, um weiße Dragees zu ergeben, die 500 mg Paracetamol, 10 mg Natriumbicarbonat und 12 mg Kaliumbicarbonat mit einer Zielhärte von 7 kp (10 scu) enthielten.

Beispiel 3

[0023] Weitere Tablettenchargen wurden wie in Beispiel 1 dargestellt, zubereitet, aber Natriumbicarbonat 50 mg/Tablette wurde mit den Ingredientien, wie unten aufgelistet, ersetzt:

Beispiel	Ingredient	mg pro Tablette
3A	Natriumbicarbonat	10
3B	Natriumbicarbonat	5
3C	Kaliumbicarbonat	10
3D	Kaliumbicarbonat	5
3E	Natriumbicarbonat	2
3F	Kaliumbicarbonat	50
3G	Kaliumbicarbonat	12

Beispiel 4

Beispiel 4

[0024] Tabletten mit einem transparenten Filmmantel können mit folgender Zusammensetzung hergestellt werden:

	Ingredient	mg pro Tablette
1	Tabletten aus Beispiel 1	644,00
2	Hydroxypropylmethylcellulose	4,17
3	Triacetin	0,73

[0025] Genügend Materialien sollten eingewogen werden, um annäherungsweise 5 kg Tabletten zu produzieren. Mischen sie Bestandteile 2 und 3 in einem geeigneten Volumen Wasser, bis eine homogene Mixtur erhal-

ten wird. Sprühen sie die Mixtur auf Bestandteil 1 in einer geeigneten Ummantelungspfanne, um daraus mit einem weißen Film ummantelte Tabletten, die 500 mg/Tablette Paracetamol und 50 mg pro Tablette Natriumbicarbonat enthalten, zu erhalten.

Beispiel 5

[0026] Tabletten mit einer opaken Filmummantelung können mit der folgenden Zusammensetzung hergestellt werden:

	Ingredient	mg pro Tablette
1	Tabletten aus Beispiel 1	644,00
2	Hydroxypropylmethylcellulose	4,17
3	Triacetin	0,73
4	Titandioxidpulver	0,10

[0027] Genügend Materialien sollten eingewogen werden, um ungefähr 5 kg Tabletten zu produzieren. Mischen sie Bestandteile 2 und 3 in einem geeigneten Volumen Wasser, bis eine homogene Mischung erhalten wird und suspendieren sie Bestandteil 4 in der sich ergebenden Lösung. Sprühen sie die Mixtur auf Bestandteil 1 in einer geeigneten Ummantelungspfanne, um mit einem weißen Film ummantelte Tabletten, die 500 mg pro Tablette Paracetamol und 50 mg pro Tabelette Natriumbicarbonat enthalten, zu erhalten.

Beispiel 6

[0028] Weitere Tablettenchargen wurden, wie in Beispiel 1 beschrieben, hergestellt, aber Natriumbicarbonat 50 mg pro Tablette wurde durch die Ingredientien, wie unten aufgelistet, ersetzt:

Beispiel #	Ingredient	mg pro Tablette
6A	Natriumcarbonat	50
6B	Kaliumcarbonat	50
6C	Calciumcarbonat	50
6D	Magnesiumhydroxid	50
6E	Magnesiumcarbonat	50
6F	Crosscarmellose-Natrium	50

Beispiel 7

[0029] Weitere Tablettenchargen wurden, wie in Beispiel 2 beschrieben, hergestellt, aber das Kaliumbicarbonat und Natriumbicarbonat 10 mg pro Tablette wurde durch die Ingredientien, wie unten aufgelistet, ersetzt:

Beispiel #	Ingredient	mg pro Tablette
7A	Kein Zusatz	-
7B	Natriumsesquicarbonat	50

Beispiel 8

Auflösungsstudien

[0030] Auflösungsstudien wurden an Tabletten aus Beispielen 1, 2 und 3 durchgeführt, wobei der USP-Paddelrührer mit 1 l 0,05 M HCl und einer Paddelgeschwindigkeit von 30 U/min benutzt wurde. Die Menge Paracetamol, die nach 15 Minuten aufgelöst war, ist in Tabelle 1 gezeigt:

Tabelle 1

Beispiel	Ingredientien	mg pro Tablette	% aufgelöst nach 15 Minuten
1	Natriumbicarbonat	50	98,5
2	Kaliumbicarbonat Natriumbicarbonat	12 10	98,0 98,3
3A	Natriumbicarbonat	10	98,0
3B	Natriumbicarbonat	5	81,2
3C	Kaliumbicarbonat	10	97,9
3D	Kaliumbicarbonat	5	95,4
3E	Natriumbicarbonat	2	78,5
3F	Kaliumbicarbonat	50	99,2
3G	Kaliumbicarbonat	12	98,1

Beispiel 9

[0031] Weitere Auflösungsstudien wurden an Tabletten aus Beispielen 6 und 7 durchgeführt, wobei der USP-Paddelrührer mit 900 ml 0,05 M HCl und einer Paddelgeschwindigkeit von 30 U/min benutzt wurde. Die Menge an Paracetamol, die nach 15 Minuten aufgelöst war, wird in Tabelle 2 gezeigt:

Tabelle 2

Beispiel #	Ingredienz	mg pro Tablette	% aufgelöst nach 15 Minuten
6A	Natriumcarbonat	50	45,9
6B	Kaliumcarbonat	50	74,7
6C	Calciumcarbonat	50	40,3
6D	Magnesiumhydroxid	50	34,0
6E	Magnesiumcarbonat	50	33,7
6F	Crosscarmellose-Natrium	50	76,7
7A	kein Zusatz	-	43,2
7B	Natriumsesquicarbonat	50	71,8

Beispiel 10

[0032] Weitere Auflösungsstudien wurden an verschiedenen unterschiedlichen, kommerziell verfügbaren Paracetamoltabletten durchgeführt, wobei ein USP-Paddelrührer mit 1 l 0,05 M HCl und einer Paddelgeschwindigkeit von 30 U/min benutzt wurde. Die Menge Paracetamol, die nach 15 Minuten aufgelöst war, ist in Tabelle 3 gezeigt:

Tabelle 3

Kommerzielles Produkt	% aufgelöst nach 15 Minuten
A	43,7
B	38,1
C	40,5
D	61,0
E	31,5
F	63,8
G	64,1
H	27,3
I	50,3
J	45,2
K	47,4
L	64,0
M	44,6
N	28,7
O	31,1
P	57,3

[0033] Die Ergebnisse zeigten, dass die kommerziellen Produkte, im Vergleich zu jenen der Dosierungsformen der Erfindung, signifikant niedrigere Auflösraten ergaben.

Beispiel 11 (nicht innerhalb des Umfangs der Erfindung)

[0034] Tablettenchargen wurden mit folgenden Zusammensetzungen hergestellt:

		Charge A	Charge B
	Ingredienz	mg/Tablette	mg/Tablette
1	Paracetamol BP/Ph. Eur. Fein	500,0	500,0
2	Stärke, prägelatiniert NF.	75,00	75,00
3	Povidone Ph. Eur K25	2,50	2,50
4	Kaliumsorbat BP/Ph. Eur.	0,60	0,60
5	Crospovidone (Kollidon CL)	5,70	5,70
6	Natriumbicarbonat	75,00	100,00
7	Magnesiumstearat	3,00	3,00

[0035] Auflösungsstudien wurden wie in Beispiel 8 beschrieben, durchgeführt. Die Menge Paracetamol, die nach 15 Minuten aufgelöst war, war 94,7% für Charge A und 94,5% für Charge B.

Beispiel 12

[0036] Tabletten wurden, wie in Beispiel 2 beschrieben, mit der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

	Ingredienz	mg pro Tablette
1	Paracetamol BP/Ph. Eur. Fine	500,00
2	Stärke, Mais Ph. Eur.	11,40
3	Stärke, prägelatiniert NF.	50,00
4	Povidon Ph. Eur. K25	2,00
5	Kaliumsorbit BP/Ph. Eur.	0,60
6	Avicel PH105 Ph. Eur.	89,00
7	Magnesiumstearat Ph. Eur.	6,00
8	Kaliumbicarbonat	11,50
9	Natriumbicarbonat	10,00

[0037] Auflösungsstudien wurden wie in Beispiel 8 beschrieben, durchgeführt. Die Menge Paracetamol, die nach 15 Minuten aufgelöst war, war >99%.

Beispiel 13

Bio-Untersuchung

[0038] Dies war eine Eincenter, offene, Einzeldosis, vierfach crossover Human-Pharmakologie-Studie (Phase I). Insgesamt 28 geeignete Individuen wurden rekrutiert, um sicherzustellen, dass 24 auswertbare Individuen die Studie vollendeten. Es gab vier Versuchssitzungen, die jeweils Blutentnahme über 12 Stunden hinweg nach der Dosierung umfassten. Es gab zwischen den Studienabschnitten eine Auswaschperiode von mindestens 3 Tagen nach dem Dosierungszeitpunkt. Während der Studienabschnitte nahmen die Individuen gemäß eines Randomisierungsplans eines der vier unter Test stehenden Behandlungsregime (Arme) auf sich.

[0039] Eine der Testbehandlungen (Behandlung A) umfasste 2 Tabletten aus Beispiel 11 und eine andere Testbehandlung (Behandlung B) umfasste 2 kommerziell verfügbare Paracetamol 500 mg Tabletten, die kein Natrium- oder Kaliumbicarbonat enthalten.

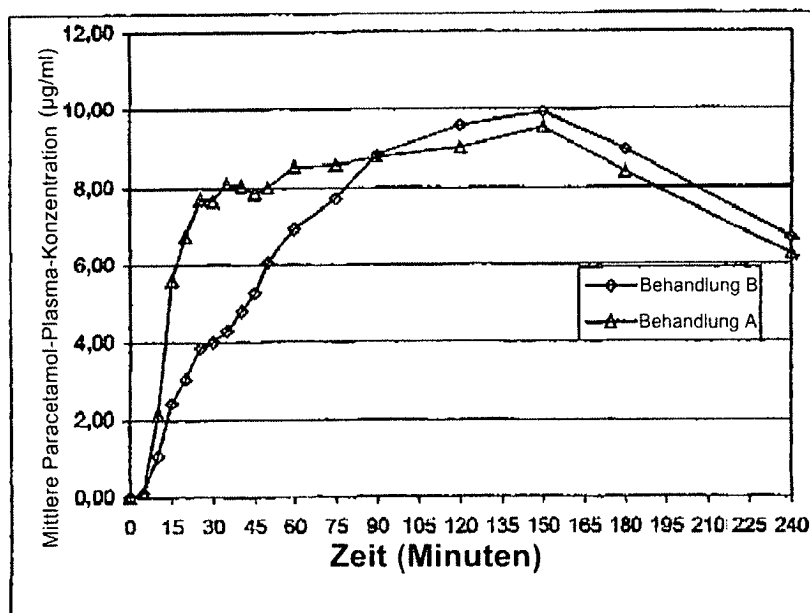
[0040] Zu Beginn jedes Behandlungsabschnittes erhielten die Individuen eine der Testformulierungen (2 Tabletten) während eines Zeitintervalls von ungefähr zwischen 8:00 Uhr am Morgen und 9:00 Uhr am Morgen. Für alle vier Studienabschnitte fasteten die Freiwilligen über Nacht, für Behandlungen A und B nahmen die Individuen ein gekochtes Frühstück 30 Minuten vor der Dosierung ein. Blutproben (3 ml) wurden im Zeitraum von 15 Minuten vor der Dosierung und dann zu weiterhin spezifizierten Zeiten innerhalb von 12 Stunden nach der Dosierung entnommen.

[0041] Diese Studie wurde über ungefähr 4 Wochen hinweg durchgeführt und schloss eine Vorstudienuntersuchung, vier Behandlungssitzungen (jede von ungefähr 20 Stunden Dauer) und drei Auswaschperioden von wenigstens drei Tagen Dauer ein.

[0042] Plasmaproben wurden auf Paracetamol hin analysiert, indem eine validierte HPLC-UV-Methode benutzt wurde.

[0043] Die Grafiken für die mittlere Plasmakonzentration-gegenüber-der-Zeit für die ersten 4 Stunden nach der Dosierung sind in **Fig. 1** unten gezeigt.

Fig. 1



[0044] Anschließende pharmakokinetische Analyse (Tabelle 4) zeigte, dass die Fläche unter der Kurve für die Plasmakonzentration vs. Zeitprofile für die ersten 20 Minuten (AUC_{0-20}), 60 Minuten (AUC_{0-60}) und 90 Minuten (AUC_{0-90}) nach Dosierung für Behandlung A im Vergleich zu Behandlung B signifikant größer war. Darüber hinaus war die mittlere Zeit, die benötigt wurde, um die angenommene minimale therapeutische Plasmakonzentration (4 µg/ml) zu erreichen, für Behandlung A (25 Minuten), verglichen mit Behandlung B (45,5 Minuten) signifikant schneller, was zeigt, dass Schmerzlinderung ungefähr 20 Minuten schneller für A im Vergleich mit Behandlung B erreicht werden sollte.

Tabelle 4

Vergleich pharmakokinetischer Parameter für Behandlung A und Behandlung B

	AUC_{0-20} (µg·min/ml)	AUC_{0-60} (µg·min/ml)	AUC_{0-90} (µg·min/ml)
Behandlung A	17*	300*	559*
Behandlung B	5*	155*	352*
Differenz der Mediane	9	70	85
90% CI**	[5; 53]	[45,5; 241]	[37; 276]
95% CI**	[3,5; 57]	[31,5; 256]	[17; 294,5]
P-Wert	0,0030	0,0027	0,0088

* = Median

** = [unterer; oberer Wert] für die Differenz der Mediane

Beispiel 14

[0045] Nicht ummantelte Tabletten aus Beispiel 12 wurden mit einer wässrigen Lösung, die Titandioxid, Polydextrose, HPMC, Triacetin und Polyethylenglycol enthielt, besprüht, um mit einem weißen Film ummantelte Tabletten mit ungefähr 2,5 Gew.-% Filmmantel zu erhalten. Die Tabletten wurden mit der Methode, die in Beispiel 8 beschrieben wird, getestet. Die Menge Paracetamol, die nach 15 Minuten aufgelöst war, war 88,2%. Nach 20 Minuten war die Menge Paracetamol, die aufgelöst war, 90,9%.

Patentansprüche

1. Eine nicht-schäumende Dosierungsform, die direkt verschluckt werden soll, wie beispielsweise eine

Schlucktablette oder Kapselformulierung, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge Paracetamol, ein pharmazeutisch annehmbares Exzipiens und eine Menge Antacid von 3 bis 55 mg pro Einheitsdosis, wobei das Antacid Natriumbicarbonat oder Kaliumbicarbonat oder Mischungen davon ist, mit der Maßgabe, daß die Dosierungsform nicht eine Mischung aus Paracetamol und Zitronensäure in einem Verhältnis von 85:15 bis 90:10% G/G, Natriumbicarbonat/Natriumcarbonat, und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger.

2. Eine nicht-schäumende Dosierungsform, die direkt verschluckt werden soll, wie eine Schlucktablette oder Kapselformulierung, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge Paracetamol und eine Menge Antacid von 3 bis 55 mg, wobei das Antacid Natriumbicarbonat oder Kaliumbicarbonat oder Mischungen davon ist.

3. Dosierungsform gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei die Paracetamolmenge 325 mg ist.

4. Dosierungsform gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei die Paracetamolmenge 500 mg ist.

5. Dosierungsform gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei die Paracetamolmenge 1.000 mg ist.

6. Dosierungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei das Antacid Natriumbicarbonat in einer Menge von 4 bis 30 mg ist.

7. Dosierungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei das Antacid Kaliumbicarbonat in einer Menge von 4 bis 30 mg ist.

8. Dosierungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei das Antacid eine Kombination aus Natrium- und Kaliumbicarbonat ist und wobei jedes Bicarbonat in einer Menge im Bereich von 4 bis 30 mg vorliegt.

9. Dosierungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 in Form einer nicht-beschichteten Tablette.

10. Dosierungsform gemäß Anspruch 9, wobei mindestens 90% des Paracetamols innerhalb von 15 Minuten freigesetzt wird, wie bestimmt durch das Auflösungsverfahren, das ein USP-Paddel verwendet, wobei 900 ml 0,05 M HCl und eine Rührergeschwindigkeit von 30 Upm verwendet werden.

11. Dosierungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 in Form einer beschichteten Tablette.

12. Dosierungsform gemäß Anspruch 11, wobei die beschichtete Tablette eine opake Filmbeschichtung umfaßt.

13. Dosierungsform gemäß Anspruch 11, wobei die Tablette eine transparente Filmbeschichtung umfaßt.

14. Dosierungsform gemäß einem der Ansprüche 11 bis 13, wobei mindestens 85% des Paracetamols innerhalb von 20 Minuten freigesetzt wird, wie bestimmt durch das Auflösungsverfahren, das ein USP-Paddel verwendet, wobei 900 ml 0,05 M HCl und eine Rührergeschwindigkeit von 30 Upm verwendet werden.

15. Dosierungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, weiterhin umfassend ein pharmazeutisch aktives Mittel und/oder ein pharmazeutisch annehmbares analgetisches Adjuvans.

16. Verfahren zur Herstellung einer Dosierungsform wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 15, wobei das Verfahren die Vermischung von Paracetamol, Natrium- oder Kaliumbicarbonat oder Mischungen davon zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Exzipienten, zusätzlich pharmazeutisch annehmbaren aktiven Mitteln oder Adjuvanzen umfaßt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen