(19) Bureau voor de Industriële Eigendom Nederland

(11) **1012533**

(12) C **OCTROOI**[20]

(21) Aanvrage om octrooi: **1012533**

(22) Ingediend: **07.07.1999**

(51) Int.Cl.[7]
A61K31/205, A61K9/28, A61K47/00

(30) Voorrang:
30.07.1998 IT MI98A0001774

(41) Ingeschreven:
01.02.2000 I.E. 2000/04

(47) Dagtekening:
15.03.2000

(45) Uitgegeven:
01.05.2000 I.E. 2000/05

(73) Octrooihouder(s):
Zambon Group S.p.A. te Vicenza, Italië (IT).

(72) Uitvinder(s):
Alessandro Grassano te Monza (IT)
Maurizio Marchiorri te Valbrona (IT)
Mauro Di Toro te Ronco Briantino (IT)
Franco Castegini te Vicenza (IT)

(74) Gemachtigde:
Mr. Drs. S.U. Ottevangers c.s. te 2508 DH Den Haag.

(54) **Snel oplossende composities met analgetische activiteit.**

(57) De uitvinding verschaft een analgetische compositie welke bruikbaar is voor de vervaardiging van snel oplossende tabletten. De compositie is het resultaat van het combineren van ibuprofen, arginine, lineair polyvinylpyrrolidon en een alkalisch bicarbonaat, waaraan gebruikelijke excipiënten voor de vervaardiging van tabletten worden toegevoegd. De uitvinding verschaft tevens snel oplossende tabletten op basis van genoemde analgetische compositie.

NL C 1012533

De inhoud van dit octrooi komt overeen met de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekeningen.

BESCHRIJVING

Snel oplossende composities met analgetische activiteit

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een analgetische compositie voor het bereiden van snel oplossende tabletten die ibuprofen en arginine bevatten, alsmede de daarvan gemaakte tabletten.

Ibuprofen is de internationaal gangbare naam van de verbinding 2-(4-isobutylfenyl)-propionzuur, een bekend geneesmiddel met analgetische, evenals ontstekingremmende en antipyretische activiteit van brede diffusie.

In US octrooischrift nr. 4.279.926 (SPA-Società Prodotti Antibiotici S.p.A.) zijn ibuprofen-zouten met basische aminozuren, zoals arginine en lysine, beschreven. Voorzover ons bekend is alleen het lysine-zout gecommercialiseerd.

In US octrooischrift nr. 4.689.218 (Zambon Group S.p.A.) zijn bruispreparaten van ibuprofen beschreven, die arginine bevatten samen met 20-30 gew.% bicarbonaat en 25-40 gew.% natriumbitartraat.

De beschreven preparaten zijn bruikbaar voor het bereiden van drinkbare oplossingen op waterbasis.

In US octrooischrift nr. 4.834.966 (Zambon Group S.p.A.) worden niet-bruisende preparaten beschreven, die als basis bestaan uit een ternair mengsel van ibuprofen, 1,1 tot 1,5 mol.% arginine per mol ibuprofen en natriumbicarbonaat in een gewichtshoeveelheid tussen 0,25 en 0,75 keer het gewicht aan ibuprofen.

Beschreven wordt dat deze preparaten zeer geschikt zijn voor de bereiding van snel in water oplosbare granulaten.

De toediening van de aldus verkregen oplossingen op waterbasis verzekert een snel analgetisch effect dat in ongeveer 10 minuten wordt bereikt.

Sachets met daarin het granulaat van US 4.834.966 zijn op de markt.

In sommige landen, en vooral in de USA, worden de preparaten in de vorm van een sachet niet bijzonder op prijs gesteld door het publiek, dat in het algemeen het gebruik van tabletten prefereert voor de behandeling van condities waarin behoefte aan een analgetisch geneesmiddel bestaat.

De in de handel verkrijgbare, ibuprofen bevattende tabletten hebben geen bijzonder snelle werking omdat ze ongeveer 30 minuten nodig hebben om volledig op te lossen en de bloedbaan te bereiken.

Ten behoeve van een snel oplossen van de actieve stof hebben de onderhavige uitvinders geprobeerd om tabletten te maken, uitgaande van het ternaire mengsel van ibuprofen-arginine-natriumbicarbonaat van het bovengenoemde US octrooischrift nr. 4.834.966.

Helaas was het onmogelijk bevredigende resultaten te behalen, omdat de resulterende tabletten te bros waren en tijdens de vervaardiging en verpakking te snel braken.

Het probleem was derhalve tabletten beschikbaar te krijgen, die goed bewerkbaar zijn en snel oplossen ten-einde een prompte analgetische werking te verzekeren.

Deze resultaten zijn verkregen dankzij een nieuw mengsel, dat ibuprofen, arginine, lineair polyvinyl-pyrrolidon (PVP) en een verminderde hoeveelheid van een alkalisch bicarbonaat bevat.

Doel van de onderhavige uitvinding is derhalve een analgetische compositie die ibuprofen, van 1,1 tot 1,5 mol arginine per mol ibuprofen, van 0,5 tot 10 gew.%, betrokken op het gewicht van ibuprofen, van lineair PVP, en van 5 tot 10 gew.%, betrokken op het gewicht van ibuprofen, van een alkalisch bicarbonaat omvat.

Een ander doel van de onderhavige uitvinding is een snel oplossende tablet die ibuprofen, van 1,1 tot

1,5 mol arginine per mol ibuprofen, van 0,5 tot 10 gew.%, betrokken op het gewicht van ibuprofen, van lineair PVP, en van 5 tot 10 gew.%, betrokken op het gewicht van ibuprofen, van een alkalisch bicarbonaat, en tevens normale, voor de bereiding van tabletten bruikbare excipiëntia omvat.

Bij voorkeur is ibuprofen aanwezig in hoeveelheden van 100 tot 400 mg/tablet, liever in hoeveelheden van 100, 200 mg/tablet, het allerliefst in een hoeveelheid van 200 mg/tablet.

Arginine is bij voorkeur aanwezig in een hoeveelheid van 1,1 tot 1,3 mol per mol ibuprofen en liever in een hoeveelheid van 1,2 mol per mol ibuprofen.

Lineair PVP is bij voorkeur een PVP met een gemiddelde K waarde, bepaald volgens de in de US Farmacopee XXIII beschreven methode, van 25 tot 90, liever van 50 tot 90, het allerliefst PVP K90. Het wordt bij voorkeur gebruikt in een hoeveelheid van 2-8 gew.% ten opzichte van het gewicht aan ibuprofen.

Het alkalisch bicarbonaat is natrium- of kaliumbicarbonaat en wordt bij voorkeur gebruikt in een hoeveelheid van 7-10 gew.% ten opzichte van het gewicht aan ibuprofen.

Binnen de huidige context verwijzen de identiteit van de componenten en hoeveelheden ervan naar gewicht en identiteit van de voor het bereiden van de compositie gebruikte uitgangsmaterialen. Het is mogelijk dat tijdens de bereiding van de compositie en/of tabletten enige interactie of reactie tussen twee of meer componenten plaatsvindt. Voorzover een dergelijke interactie of reactie optreedt, beoogt de onderhavige uitvinding dergelijke gebeurtenissen te omvatten.

Normale, voor de bereiding van de tabletten bruikbare excipiëntia omvatten, zonder daartoe beperkt te zijn: smeermiddelen zoals magnesiumstearaat, natriumstearylfumaraat en natriumbenzoaat; anti-hecht-

middelen zoals talk en polyethyleenglycol; glijmiddelen zoals colloidaal silica; verdunningsmiddelen zoals dicalciumfosfaat, cellulose (bijv. microkristallijne cellulose) en derivaten ervan, koolhydraten en polyalkoholen zoals saccharose, xylitol en lactose; desintegratiemiddelen zoals verknoopte vinylpolymeren (zoals gecrosslinkt PVP), derivaten van zetmeel en van cellulose zoals natriumcarboxymethyl-zetmeel en natriumcroscarmelose; bevochtigingsmiddelen zoals TWEEN 80 (een merk van ICI of Americas voor polysorbaat) en natriumlaurylsulfaat.

Geschikte excipiëntia en hun hoeveelheden kunnen gemakkelijk door de vakman worden bepaald volgens de normaal in de farmaceutische technologie toegepaste methoden. In de onderhavige uitvinding is het echter van belang excipiëntia die een significante verlaging van de oplossnelheid van de tablet zouden veroorzaken te vermijden. Voorts dienen excipiëntia een goede bewerkbaarheid van de tablet mogelijk te maken.

In de vervaardiging van de tablet volgens de onderhavige uitvinding heeft het de voorkeur dat een granulaat wordt bereid met het mengsel van ibuprofen, arginine en lineair PVP, dit gemengd wordt met het bicarbonaat en de excipiëntia en dan gecomprimeerd wordt.

Indien gewenst kunnen de tabletten van een film-coating worden voorzien, welke coating gemakkelijk in de omgeving van de maag oplost.

Geschikte coatings kunnen worden bereid onder toepassing van conventionele composities en methoden van tabletcoating. Geprefereerde coatings omvatten OPADRY II (verhandeld door Colorcon; een mengsel van hydroxypropylmethylcellulose, pigmenten en een weekmaker), EUDRAGIT (verhandeld door Rohm Pharma; een methacrylzuuresterpolymeer) en een combinatie van OPADRY II met saccharose.

Het granulaat kan worden bereid door directe granulering van de drie componenten (ibuprofen, arginine en lineair PVP) in de gewenste hoeveelheden of door, na een eerste granulering van arginine met gesmolten ibuprofen, een tweede maal te granuleren met lineair PVP.

Beide volgens de hierboven beschreven methoden verkregen granulaten worden dan gezeefd, gedroogd, met bicarbonaat en eventueel geselecteerde excipiëntia in de gewenste hoeveelheden gecombineerd en in geschikte matrijzen gecomprimeerd ter verkrijging van de gewenste tabletten die vervolgens, indien gewenst, van een filmcoating kunnen worden voorzien.

Naast een goede hanteerbaarheid en goede bewerkbaarheid bieden de tabletten volgens de onderhavige uitvinding een volledig oplossen van de actieve ingrediënt in ongeveer 10 minuten of minder. Daardoor is de afgifte sneller in vergelijking met de in de handel verkrijgbare analgetische tabletten op basis van ibuprofen (zie voorbeeld 5).

Over het algemeen wordt lineair PVP in de hoeveelheden, waarin het volgens de onderhavige uitvinding wordt gebruikt, als een bindmiddel beschouwd, en zou men derhalve hebben verwacht dat daardoor het oplossen wordt geremd of dat het weinig of geen effect op het oplossen heeft.

De onderhavige uitvinding wordt nu aan de hand van de volgende voorbeelden nader toegelicht.

Voorbeeld 1

<u>Werkwijze voor de bereiding van het granulaat van ibuprofen, arginine en lineair PVP</u>

In een Erweka planetaire menger, voorzien van een thermostatische mantelkolf, werd de gehele hoeveelheid ibuprofen gebracht en onder continu roeren gesmolten bij een temperatuur van 80°C. Nadat alle ibuprofen in de menger was gebracht, werden arginine, PVP en kokend

water toegevoegd, in deze volgorde. Na circa 10 minuten continu roeren werd een pasteuze massa verkregen, die langzaam tot kamertemperatuur werd afgekoeld, waardoor een vaste korrelvormige massa werd verkregen.

De droging werd voltooid door het granulaat voor 15 uur in een statische whirlpool-oven te plaatsen, die op een temperatuur van 45°C was geregeld.

Een alternatieve procedure omvatte de bereiding van het granulaat van ibuprofen en arginine, waaraan poedervormig lineair PVP werd toegevoegd en een tweede granulering van het mengsel met koud water werd uitgevoerd. Het verkregen natte granulaat werd in een statische whirlpool-oven gedroogd. Daarna werden het alkalisch bicarbonaat en de excipiëntia toegevoegd.

Voorbeeld 2

Alternatieve methode voor de bereiding van ibuprofen, arginine en lineair PVP granulaat

Water en arginine werden na elkaar in een snelle granulator gebracht. Na gedeeltelijk oplossen van het arginine werden na elkaar ibuprofen en lineair PVP toegevoegd en werd het mengsel onder continu roeren gedurende ongeveer 30 minuten verwarmd ter verkrijging van een pasteuze massa.

De pasteuze massa werd vervolgens onder verlaagde druk gedurende ongeveer 50 minuten gedroogd.

Na het drogen werd de verkregen massa gezeefd door een oscillerende granulator, voorzien van een 1,5 mm zeef.

Aan het verkregen granulaat werden dan bicarbonaat en de excipiëntia toegevoegd.

De hierboven beschreven granuleringsmethode werd ook gebruikt in de bereiding van een ibuprofen-arginine granulaat, waaraan vervolgens poedervormig lineair PVP werd toegevoegd.

Het resulterende mengsel werd met koud water gegranuleerd en het natte gegranuleerde product werd in een statische oven of direct in de granulator gedroogd. Daarna werden het bicarbonaat en de excipiëntia toegevoegd.

Voorbeeld 3

Vervaardiging van tabletten

Het ibuprofen-arginine en lineair PVP bevattende granulaat, verkregen volgens de in voorbeeld 1 of voorbeeld 2 beschreven procedure, en waaraan bicarbonaat en de excipiëntia waren toegevoegd, werd tot het gewenste gewicht gecomprimeerd.

Voorbeeld 4

Dor volgens de in voorbeeld 3 beschreven procedure te werken werden de tabletten vervaardigd, waarvan de compositie in de volgende tabel 1 is vermeld.

Tabel 1: Composities volgens de uitvinding

	tabletten (mg)						
ingrediënten	A	B	C	D	E	F	G
Ibuprofen	200	200	200	200	200	400	400
Arginine	185	185	185	185	185	370	370
PVP K90	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	10,8	10,8
Natriumbicarbonaat	20	20	20	15	20	40	40
microkrist. cellulose	156			156	141	103	
lactose		156					103
dicalciumfosfaat			156				
natriumcroscarmelose				30			
Na-CMZ*			30				50
verknoopt PVP	30	30			30	50	
magnesiumstearaat	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	5,0	5,0
colloidaal silica	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	1,2	1,2
tot. gew. tablet (mg)	600	600	600	600	600	980	980

Na-CMZ = natrium carboxymethyl-zetmeel

Voorbeeld 5

Bepaling van de oplossnelheid van tabletten volgens de onderhavige uitvinding

Bepaling van de oplossnelheid werd uitgevoerd door gebruik van de methode, beschreven in de US Farmacopeia XXIII, NF XVII, supplement nr. 5.

Een oplossing van pH 7,2 fosfaatbuffer werd in een oplosbad gebracht en de vloeistof werd met een thermostaat op een temperatuur van 37°C gehouden.

De te controleren tablet werd daarna ingebracht en onder continu roeren met een roerder met 50 omw/min werd de hoeveelheid ibuprofen in oplossing gemeten, uitgedrukt in vrijgekomen percentage als functie van de tijd.

De tabletten volgens de uitvinding hadden een uitstekende oplossnelheid in vergelijking tot in de handel verkrijgbare tabletten die dezelfde hoeveelheid ibuprofen bevatten.

Bij wijze van voorbeeld was volgens de beschreven test het ibuprofen, aanwezig in tablet A (zie tabel 1) in 10 minuten volledig in oplossing, terwijl een tablet MOTRIN® (Upjohn) en een tablet ANTALGIL® (Janssen-Cilag), die dezelfde hoeveelheid ibuprofen bevatten als tablet A, na 10 minuten het vrijkomen in oplossing van een percentage ibuprofen van resp. circa 45% en 65% lieten zien.

Het duurde ten minste 30 minuten voordat volledige oplossing van het in de MOTRIN® en ANTALGIN® tabletten aanwezige ibuprofen werd waargenomen.

CONCLUSIES

1. Analgetische compositie, omvattende ibuprofen, van 1,1 tot 1,5 mol arginine per mol ibuprofen, van 0,5 tot 10 gew.%, betrokken op het gewicht van ibuprofen, van lineair PVP, en van 5 tot 10 gew.%, betrokken op het gewicht van ibuprofen, van een alkalisch bicarbonaat.

2. Snel oplossende tablet, omvattende ibuprofen, van 1,1 tot 1,5 mol arginine per mol ibuprofen, van 0,5 tot 10 gew.%, betrokken op het gewicht van ibuprofen, van lineair PVP, en van 5 tot 10 gew.%, betrokken op het gewicht van ibuprofen, van een alkalisch bicarbonaat, en tevens omvattende normale, voor de bereiding van tabletten bruikbare excipiëntia.

3. Tablet volgens conclusie 2, waarin het ibuprofen aanwezig is in een hoeveelheid van 100 tot 400 mg.

4. Tablet volgens conclusie 2, waarin het ibuprofen aanwezig is in een hoeveelheid van 200 tot 400 mg.

5. Tablet volgens conclusie 2, waarin arginine aanwezig is in een hoeveelheid van 1,1 tot 1,3 mol per mol ibuprofen.

6. Tablet volgens conclusie 5, waarin de arginine : ibuprofen molverhouding 1,2:1 is.

7. Tablet volgens conclusie 2, waarin het lineair PVP een gemiddelde K waarde heeft van 25 tot 90.

8. Tablet volgens conclusie 7, waarin het lineair PVP PVP K90 is.

9. Tablet volgens conclusie 2, waarin het alkalisch bicarbonaat natrium- of kaliumbicarbonaat is.

10. Tablet volgens conclusie 2, waarin ibuprofen aanwezig is in een hoeveelheid van 200 of 400 mg, arginine aanwezig is in een hoeveelheid van 1,2 mol per mol ibuprofen, het lineair PVP PVP K90 is en het alkalisch bicarbonaat natriumbicarbonaat is.

Octrooiaanvrage Nr: **1012533**

RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK

Van belang zijnde literatuur

Categorie *	Vermelding van literatuur met aanduiding, voor zover nodig, van speciaal van belang zijnde tekstgedeelten of figuren.	Van belang voor conclusie(s) Nr.:	International Patent Classification (IPC)
X	US-A-5.645.857 (F. Stroppolo e.a.; Zambon Group S.p.A.) 8 juli 1997 * voorbeelden 9 en 10 *	1 - 10	A61K 31/205 A61K 9/28 A61K 47/00
Y	US-A-5.262.171 (R.B. Login; ISP Investments Inc.) 16 november 1993 * samenvatting *	1 - 10	
Y	DE-A-4.410.470 (G. Dannenberg e.a.;Zambon Group S.p.A.) 29 september 1994 * blz. 1, r. 44 - 49 *	1 - 10	
A	Encycl. Polym. Sc. Eng, 2nd ed., 1989, Ed. H.F. Mark e.a. Vol. 17, *N*-Vinyl Amide Polymers * blz. 224 - 225, "Applications: Pharmaceuticals" *	1 - 10	
A	Excipients and Delivery Systems for Pharmaceutical Formulations, Ed. D.R. Karsa en R.A. Stephenson, 1995 * o.a. blz. 81, tweede alinea *	8	

Onderzochte gebieden van de techniek, gedefinieerd volgens IPC 7

Computerbestanden

Epodoc

Indien gewijzigde conclusies zijn ingediend, heeft dit rapport betrekking op de conclusies ingediend op:

* Verklaring van de categorie-aanduiding: zie apart blad

Omvang van het onderzoek: volledig

Onderzochte conclusies:

Niet (volledig) onderzochte conclusies met redenen:

Datum waarop het onderzoek werd voltooid:	22 december 1999	Vooronderzoeker:	Mw. Dr. M.M. van Leijen

Categorie van de vermelde literatuur:

X: op zichzelf van bijzonder belang zijnde stand van de techniek

Y: in samenhang met andere geciteerde literatuur van bijzonder belang zijnde stand van de techniek

A: niet tot de categorie X of Y behorende van belang zijnde stand van de techniek

O: verwijzend naar niet op schrift gestelde stand van de techniek

P: literatuur gepubliceerd tussen voorrangs- en indieningsdatum

T: niet tijdig gepubliceerde literatuur over theorie of principe ten grondslag liggend aan de uitvinding

E: colliderende octrooiaanvrage

D: in de aanvrage genoemd

L: om andere redenen vermelde literatuur

&: lid van dezelfde octrooifamilie; corresponderende literatuur

AANHANGSEL BEHORENDE BIJ HET RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK, UITGEVOERD IN OCTROOIAANVRAGE NR.1012533

Het aanhangsel bevat een opgave van elders gepubliceerde octrooiaanvragen of octrooien (zogenaamde leden van dezelfde octrooifamilie), die overeenkomen met octrooigeschriften genoemd in het rapport.
De opgave is samengesteld aan de hand van gegevens uit het computerbestand van het Europees Octrooibureau 12 januari 2000

De juistheid en volledigheid van deze opgave wordt noch door het Europees Octrooibureau, noch door de Octrooiraad gegarandeerd; de gegevens worden verstrekt voor informatiedoeleinden.

In het rapport genoemd octrooi-geschrift	datum van publicatie	overeenkomend(e) geschrift(en)		datum van publicatie
US5645857 A	1997-07-08			
		SE9402157	A	1994-12-22
		DE4420856	A	1994-12-22
		CA2125643	A	1994-12-22
		NO942343	A	1994-12-22
		DK72594	A	1994-12-22
		FR2706892	AB	1994-12-30
		GB2279250	AB	1995-01-04
		NL9401005	A	1995-01-16
		BE1007194	A	1995-04-18
		JP7101855	A	1995-04-18
		HU9500467	A	1995-09-28
		HU211669	B	1995-12-28
		US5500226	A	1996-03-19
		IT1264856	B	1996-10-17
		CH687850	A	1997-03-14
		ES2099021	AB	1997-05-01
US5262171 A	1993-11-16			
		WO9309763	A	1993-05-27
		AU3136293	A	1993-06-15

In het rapport genoemd octrooi-geschrift	datum van publicatie	overeenkomend(e) geschrift(en)		datum van publicatie
DE4410470 A	1994-09-29			
		SE9401005	A	1994-09-27
		CA2120048	A	1994-09-27
		GB2276545	AB	1994-10-05
		FR2703249	AB	1994-10-07
		NL9400481	A	1994-10-17
		BE1006718	A	1994-11-22
		JP6321777	A	1994-11-22
		CH686403	A	1996-03-29
		IT1272149	B	1997-06-11
		US5693312	A	1997-12-02
		ES2109131	AB	1998-01-01