

# PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

**2001 - 2228**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **14.12.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.12.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/112954**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.07.2002**  
(Věstník č. 7/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/09904**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/37054**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**A 61 K 31/192**

**A 61 K 9/20**

(71) Přihlašovatel:

**BASF AKTIENGESELLSCHAFT, Ludwigshafen, DE;**

(72) Původce:

Einig Heinz, Neustadt, DE;

Hach Harald, Birkweiler, DE;

Thompson Richard C., Shreveport, LA, US;

Eason Raymond, Shreveport, LA, US;

Müller Bernd W., Flintbek, DE;

(74) Zástupce:

**Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Farmaceutická směs obsahující profen**

(57) Anotace:

Je popsána farmaceutická směs obsahující profen, která má obsah profenu přes 85 % a obsahuje do 1 % neiontového povrchově aktivního činidla, které má HLB  $\geq 9$  a také obvyklý desintegrant a lubrikant a popřípadě mikrokrytalickou celulózu.

**Farmaceutická směs obsahující profen**Oblast techniky

Vynález se týká nových farmaceutických směsí obsahujících profen.

Dosavadní stav techniky

Při vývoji farmaceutických forem, zejména v případě profenů, je cílem obecně nalézt optimum mezi 3 protichůdnými ideálními cíly:

1. Jak z hlediska farmaceutického výrobce, tak z hlediska pacienta, by mělo být možné připravit farmaceutickou formu co nejekonomičtěji. V případě tablet to znamená, že s fixní dávkou účinné sloučeniny, která je předem daná terapeutickou nutností, je množství dalších přísad, které jsou přidávány do tablety, třeba udržet co nejnižší, jak jen to je možné. Menší množství přísad znamená nižší výrobní náklady, a to může mít také vliv na výslednou cenu. Výroba tablet by také měla být co nejjednodušší a měla by zahrnovat pouze málo výrobních kroků, aby se dosáhlo úspor ve výrobních nákladech.
2. Tablety by měly optimálně zpřístupňovat účinnou sloučeninu, kterou obsahují pro organismus pacienta. To znamená rychle uvolňující tableta by se měla rozpadat velmi rychle v trávicích šťávách a rychle by měla uvolňovat účinnou látku.

3. Aby se léky snadno užívaly, měla by tableta být co nejmenší, jak je to jen možné (to platí zejména pokud se dává vysoká dávka účinných sloučenin). Malé farmaceutické formy jsou lépe přijatelné pro pacienty a silně se v jejich případě zvyšuje tak zvané pohodlí pacienta.

Je téměř nemožné splnit tyto 3 požadavky zároveň. Pokud se zpracovává účinná sloučenina, která není příliš rozpustná, její rychlé uvolňování z tablety se dosahuje pouze přidavkem relativně velkých množství solubilizačních přísad a relativně velkých množství látek, které dodávají schopnost rychlé desintegrace tablety a tím urychlují rozpouštění této tablety. Pokud účinná látka může kromě toho být také tabletovaná jen obtížně, výroba tablety je možná pouze s použitím dalších přísad, které kompenzují tyto nevýhody, které spočívají ve špatné tabletovatelnosti. Kromě toho při výrobě meziprojektu, který je polotovarem pro tabletování lisováním, ve velmi mnoha případech se předtím provádí granulační krok, který je také nutný. Je také obvykle nemožné vyvinout malé a ekonomické formy.

Všechny tyto nevýhody jsou přítomny v případě profenů. Tak například v případě sloučeniny zvané ibuprofen se musí vyrobit tableta pro podávání ve vysokých dávkách. Dávka, která se obvykle nepředepisuje, je 200 mg a v některých zemích se v současné době předepisuje 400 mg.

Pro léčení revmatických chorob, se dokonce používají farmaceutické formy, které mají jednotkovou dávku 600 mg nebo 800 mg a tyto látky doporučují farmaceutické autority ve velmi mnoha zemích.

Dalším nevýhodným aspektem profenů je to, že se příliš dobře nerozpouštějí. Problémy se mohou proto projevit z hlediska biologické přístupnosti k účinné látce. Z toho důvodu například pro ibuprofen vyžaduje US Pharmacopeia USP XXIII, rozpouštěcí rychlost nejméně 80 % účinné látky za 60 minut. Za účelem dosažení vysoké rychlosti rozpouštění se musejí k účinné látce, ibuprofenu, přidávat velká množství pomocných přísad popsanych shora, aby se dosáhlo požadované vysoké rychlosti uvolňování.

Ibuprofen dále vykazuje velmi špatnou tabletovatelnost. Přidávání přísad musí proto být provedeno zároveň tak, aby byly kompenzovány nevýhody, které spočívají ve špatné tabletovatelnosti. Kontrola všech ibuprofenových tablet, dostupných na trhu, ukazuje, že množství účinné sloučeniny, počítáno na celkovou hmotnost tablety zpravidla je pouze 55 až 65%.

U všech těchto tablet je dále běžné, že při přípravě lisovatelného tabletovacího materiálu se musí přistoupit ke granulaci a zpevňování, nebo by jinak nebylo možné dosáhnout dostatečné pevnosti při tabletování. Nicméně granulace je drahá a zabírá mnoho času.

Dalším kritériem kvality tablet, obsahujících profen, je uvolňování účinné látky in vitro. Tak podle publikace Sucker, Fuchs and Speiser in: Pharmazeutische Technologie [Pharmaceutical Technology], Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1978, strana 238, je rychlost rozpouštění málo rozpustných látek možno zvýšit v mnoha případech přidáním solubilizérů. Nicméně, pokud se dosáhne zvýšení rychlosti rozpouštění, tak

např. u ibuprofenu přidání solubilizéru polyetylglykolového typu, praktický úspěch se dosahuje jen v malém měřítku. Situace je stejná, pokud se stabilizátor nahradí povrchově aktivním činidlem, jako např. dodecylsulfátem sodným.

Na trhu nejsou známy žádné tablety, které by obsahovaly vysoké množství ibuprofenu. Nicméně několik málo druhů tablet, obsahujících ibuprofen, které mají vysoký obsah účinné sloučeniny, je již z literatury známo. Tyto tablety ovšem dosud nejsou dostupné na trhu. Tak v EP 0 607 467 A1 jsou popsány pelety, které mají obsah účinné látky přes 90%, a které uvolňují účinnou látku (měřeno podle USP XXII) po 50 minutách pouze 15 - 28%.

V EP 0 456 720 B1 jsou popsány granule, které mají obsah ibuprofenu přes 90%. Tyto granule byly připraveny s použitím PVP. U přípravků, obsahujících PVP, se však projevují dosti silně problémy se stabilitou. Tak lze uvést, že tyto granule uvolňují účinnou sloučeninu pouze z 20 - 30% původního obsahu, dokonce 3 měsíce po přípravě.

Ve WO/8902266 se popisuje způsob, při kterém s pomocí přídavného procesu granulace ve vhodném prostředí v granulátoru s fluidním ložem, jsou připravovány granule, které mohou být přímo lisovány, a poskytují tablety bez dalších přísad, ale které mohou obsahovat nejvýše 85% ibuprofenu. Způsob je složitý a podobně jako všechny způsoby, které využívají granulace ve fluidním loži, je pracný a drahý. Kromě toho pro spojení granulí se používá PVP, což vede k problémům se stabilitou, jak bylo již zmíněno shora.

A.Sakr et al. [Pharm. Ind. 60, No. 3 (1998) 257-262] popisují tabletu ibuprofenu, která obsahuje 95% ibuprofenu a byla připravena lisováním mezi válci. Tento způsob, zejména pokud se provádí v průmyslovém měřítku, je velmi pracný a velmi obtížně reprodukovatelný. Kromě toho tyto tablety opět obsahují nekompatibilní PVP. Tyto tablety také nesplňují požadavky na rychlý nástup účinku, jak je požadován v případě léků proti bolesti.

Kromě toho je u těchto všech tablet běžné, že pro přípravu meziprojektu, vhodného k tabletování lisováním, se musí přidat operace vlhkého granulování nebo zpevňování, která vždy představuje využití PVP, který má sice dobrou schopnost pojit částice k sobě, ale nezaručuje dobrou stabilitu.

#### Podstata vynálezu

Překvapivě bylo nyní zjištěno, že určitá směs, která má vysoký obsah profenu, se může zpracovat velmi jednoduše, což poskytne tablety, které splňují ty nejvyšší farmaceutické požadavky. V případě analgetika to znamená: malé a snadno užívatelné tablety, velmi rychlý nástup účinku a rychlé odstranění bolesti. Oba tyto požadavky jsou z hlediska pacienta vysoce žádoucí.

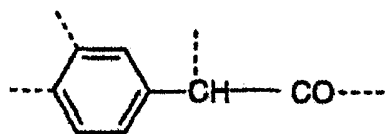
Vynález se týká farmaceutické směsi obsahující jako účinnou látku profen, která má obsah profenu přes 85%, výhodně přes 90% a obsahuje až 1% neiontového povrchově aktivního činidla, které má HLB  $\geq 9$  a běžnou desintegrační

přísadu a také mazadlo, pokud je to žádoucí, celulózy a/nebo hydroxyalkylcelulózy.

HLB znamená „hydrofilně-lipofilní rovnováha“ viz např. publikace Sucker, Fuchs and Speiser in: Pharmazeutische Technologie [Pharmaceutical Technology], Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1978, strana 305. HLB ve směsi podle vynálezu je  $\geq 9$ , výhodně  $\geq 11$  a zejména  $\geq 12$ .

Přesné údaje v procentech (%) se týkají procent hmotnostních, a to na všech místech v tomto textu.

Označení „profen“ znamená protizánětlivé látky, obsahující strukturální prvek



kde tečkované linie jsou volné vazby.

Příkladem takových sloučenin jsou zejména ibuprofen a jeho opticky aktivní S forma. Dále vhodnými profeny jsou flunoxaprofen, flurbiprofen, ibufenac, ibuproxam, ketoprofen a loxoprofen. Tyto sloučeniny mohou být po případě přítomny ve formě svých fyziologicky snášitelných solí. Je tomu třeba rozumět tak, že se jedná o soli těchto látek s alkalickými kovy a kovy alkalických zemin a také soli s aminokyselinami jako je lysin. Výhodně se dají použít soli sodné a soli s lysinem.

Termín „farmaceutická směs“ konkrétně zahrnuje formy léku, vhodné k podávání, jako jsou tablety, tablety povlečené filmem, tablety povlečené cukrem a také směsi a pelety, které jsou plněny do kapsulí z tvrdé želatiny.

Vysoký obsah účinné sloučeniny - profenu - v lékové formě, vhodné pro podávání, je dosažen tím, že se do této lékové formy přidá určité množství neiontové povrchově aktivní přísady, přičemž toto množství je až 1%, výhodně 0,01 až 0,8%, počítáno na množství profenu v lékové formě. Většími množstvími povrchově aktivní přísady nelze dosáhnout jakýchkoliv dalších výhod.

Vhodnými neiontovými povrchově aktivními přísadami, které se používají podle vynálezu, jsou ty přísady, které mají HLB 9 a jedná se o např. estery sacharózy; částečné estery mastných kyselin s polyhydroxyetylen sorbitanem, jako je např. polyetylglykol (20) sorbitan monolaurát, monopalmitát, monostearát a monooleát; polyetylglykol (20) sorbitan tristearát a trioleát (který je dostupný např. pod obchodním názvem Tween®, polyetylglykol (4) sorbitan monolaurát a monostearát; polyetylglykol (5) sorbitan monooleát, estery polyhydroxyetylen mastného alkoholu jako je polyoxyetylen cetylstearyléter (který je dostupný např. pod obchodním názvem Cremophor® O; odpovídající laurylétery (které jsou dostupné např. pod obchodními názvy Brij® 30 a Brij® 35); estery polyhydroxyetylén mastných kyselin (které jsou dostupné např. pod obchodními názvy Myrj® 45, Myrj® 52 a Myrj® 59); etylénoxid/propylénoxid blokové kopolymery (které jsou dostupné např. pod obchodními názvy Pluronic® a Lutrol®; dále étery a estery cukrů; fosfolipidy a jejich

deriváty; a etoxylované triglyceridy jako jsou deriváty ricinového oleje (které jsou dostupné např. pod obchodními názvy Cremophor® EL, Cremophor® RH, Cremophor® RH 40, Cremophor® RH 60). Mezi těmito povrchově aktivními látkami jsou zejména vhodné Cremophor® RH 40 a Cremophor® 60. Povrchově aktivní přísady, dostupné pod označením Tween® se také chovají velmi vhodně. Velmi silný důraz je třeba klást na Tween® 80. Výhodné je také použití směsí těchto povrchově aktivních látek.

Obvyklými desintegračními přísadami jsou např. natriumkarboxymetylškrob a natriumkarboxymetylcelulóza. Celulózy s velkými zrny mají stejné vlastnosti.

Množství desintegrační přísady ve farmaceuticky použitelné lékové formě je obvykle v rozmezí od 1 do 4%.

Vhodné kluzné přísady jsou např. stearát hořečnatý a stearát vápenatý, kyselina stearová, deriváty kyseliny stearové (které jsou dostupné např. pod obchodními názvy Precirol®, mastek, Aerosil®, polyetylglykoly (zejména typy, které mají molekulovou hmotnost 4000 a vyšší) a hydrogenované oleje z bavlněných semínek a ricinové oleje.

Množství kluzné přísady ve farmaceutické formě je obvykle v rozmezí od 0,1 do 0,7%.

Přidání celulózy a hydroxyalkylcelulózy do farmaceutické lékové formy není absolutně nutné, ale přidání malého množství takové látky poskytuje výhody. Přidání hydroxyalkylcelulózy, zejména hydroxymetylpropylcelulózy 3 cp,

hydroxymetylpropylcelulózy 6 cp nebo hydroxypropylcelulózy jako je např. Klucel® EF, je výhodné.

Množství celulóz a hydroxyalkylcelulóz ve farmaceutické lékové formě je normálně v rozmezí od 1 do 4%.

Pochopitelně mohou být přidávány také další farmaceutické přísady, které nejsou pro výrobu farmaceutických lékových forem však nezbytně nutné.

Střední velikost částic profenu, který se používá pro přípravu forem podle vynálezu nehraje příliš velkou roli, ale bývá to zpravidla 10 - 100  $\mu\text{m}$ , výhodně 20 - 80  $\mu\text{m}$ .

Směs podle vynálezu je zejména vhodná pro výrobu pevných farmaceutických lékových forem jako jsou granule, plněné do tobolek z tvrdé želatiny nebo tablety, které obsahují profen v množství od 85 do 98%, výhodně 90 - 98% jejich celkové hmotnosti.

Výraz „farmaceutická léková forma“ by měla vyjádřit nejen tak zvané „výsledné farmaceutické formy“, ale také tablety bez povlaku nebo v případě vícepovlakových tablet zahrnuje tento výraz vrstvu obsahující profen nebo granule obsahující profen, které mohou být tvarovány a poskytnout pelety.

Povlaky pro tablety nejsou zahrnuty do definice procentického obsahu účinné látky ve farmaceutické lékové formě. Pokud jsou tablety povlékány za současného lisování anebo se jedná o více povlakových vrstev, vztahují se uváděná

procenta profenu a přísad pouze na danou část nebo na danou vrstvu farmaceutické lékové formy, která obsahuje profen.

Například pro přípravu tablet se povrchově aktivní látky výhodně míchají v suché formě s profenem, to znamená, že v případě kapalně povrchově aktivní látky se přidávání a dispergace povrchově aktivní látky provádí bez dalšího přidávání ředidla a v případě pevně povrchově aktivní látky v některých případech i bez předchozí mikronizace.

Povrchově aktivní látky mohou být nicméně také rozpuštěny ve vodě nebo v organických rozpouštědlech a rovnoměrně distribuovány na profen. Nicméně vlhká směs se pak ještě musí sušit. Množství vody nebo rozpouštědla, které se zde používá, je 3 - 10% (počítáno na celkové množství), což je zřetelně pod množstvím kapaliny, které je potřebné pro granulaci (např. 35 - 40% počítáno na celkové množství).

Po přidání běžných přísad, se může takto získaná směs přímo lisovat, to znamená bez granulace, a dají se tak získat přímo tablety.

Bylo mimořádně překvapivé, že jako výsledek přidání uvedených povrchově aktivních látek, které např. v případě polyoxyetylen-sorbitanových esterů jsou obvykle vysoce viskózními kapalinami, které mají medovitou konzistenci, mohly být profeny jako je např. ibuprofen zpracovány velmi snadno, a poskytly tablety, které mají vynikající farmaceutické vlastnosti, a splňují vysoké požadavky. V rozporu se všemi dosavadními zkušenostmi je výsledkem přidávání takovéto povrchově aktivní látky do špatně tabletovatelné účinné sloučeniny jako je ibuprofen dobrá

lisovatelnost, která může být tímto způsobem dosažena. Dosavadní zkušenosti předpokládaly, že lisovatelnost se při přidávání povrchově aktivních látek rovnoměrně zhoršuje. Kromě toho bylo naprosto překvapivé, že směsi, které byly takto získány, mají tekutost, která také nebyla dosud dosažena pouhým přidáváním stearátu hořečnatého a Aerosilu®.

Kromě toho je velmi překvapivé, že nové tablety mají dokonce velmi vysokou tvrdost, pokud jsou stlačovány s použitím relativně nízkých lisovacích tlaků.

#### Příklady provedení vynálezu

Následující příklady ilustrují vynález.

Veškerá měření rychlosti uvolňování účinných látek byla prováděna podle USP XXIII. Bylo použito lopátkové zařízení, a rychlost otáčení byla 50 otáček za min. při pH 7,2.

Pokud není uvedeno jinak, ibuprofen, který měl střední velikost rozptýlených částic přibližně 50  $\mu\text{m}$  (měřeno pomocí Malvernova měřiče částic).

#### Příklad 1

A. Směs 200 g ibuprofenu, 0,5 g Tweenu® 80, 1 g Aerosilu® 200 a 1 g stearátu hořečnatého s přísadou 8,5 g natriumkarboxymetylškrobu byla lisována s použitím lisovací síly 5 - 6 kN, což poskytlo tablety o hmotnosti 211 mg, které mají tvrdost 80 - 90 N. Tyto tablety, které měly hmotnost 211 mg a obsah účinné látky 200 mg,

vykazovaly drolivost nejvýše 0,3% (400 otáček na Rocheově friabilátoru). Ve vodě se při pokojové teplotě tablety rozpadaly za 30 až 60 sekund. Ibuprofen byl uvolňován ve 100% množství z těchto tablet za 5 minut.

B. Některé z tablet, získané podle odstavce A byly povlečeny filmem, který měl následující složení:

|                                 |       |     |
|---------------------------------|-------|-----|
| Polydextróza                    |       | 28% |
| Hydroxymetylpropylcelulóza 2910 | 3 cp  | 30% |
| Hydroxymetylpropylcelulóza 2910 | 15 cp | 10% |
| Polyetylenglykol 400            |       | 6%  |
| Oxid titáničitý                 |       | 18% |
| oxid železa                     |       | 8%  |

Jeden hmotnostní díl této směsi byl zprcován se 4 hmotnostními díly směsi deionizované vody a etanolu za intenzivního míchání a byla získána suspenze. Tablety byly povlečeny touto suspenzí v laboratorním zařízení pro potahování tablet. Hmotnost filmem povlečených tablet byla 12 mg.

Účinná sloučenina byla podobně jako v předešlém případě uvolňována z těchto filmem povlečených tablet za 5 minut při použití stejných podmínek jak byly použity v minulém experimentu.

#### Příklad 2

Analogicky příkladu 1 byly připraveny tablety, které měly obsah účinné sloučeniny 400, 600 nebo 800 mg ibuprofenu, tj. tablety, které měly celkovou hmotnost 422 mg, 633 mg nebo 844 mg. Tyto tablety vykazovaly úplně identické chování, jako ty, které byly získány podle příkladu 1: mimořádná tvrdost

při nízkém lisovacím tlaku, velmi nízká drolivost, rozpadání v průběhu jedné minuty a kvantitativní uvolnění účinné složky z tablet v průběhu 5 minut.

Tyto tablety byly povlečeny 22, 33 nebo 44 mg povlakového filmu analogicky příkladu 1 B. Účinná látka byla uvolňována z těchto tablet do 5 minut, přičemž bylo použito stejných podmínek, které jsou uvedeny v příkladu 1 B.

#### Příklad 3

Příklady 1 a 2 byly zopakovány, ale způsob byl prováděn s přidáváním povrchově aktivních látek, vybraných ze skupiny zahrnující Tween® 60, Tween® 40, Tween® 20, které byly použity místo Tweenu® 80. Tablety měly analogické vlastnosti těm, které byly získány v příkladech 1 nebo 2.

#### Příklad 4

V tomto příkladu byly vyrobeny v průmyslovém měřítku 3 várky 200 mg, 400 mg, 600 mg a 800 mg tablet (tj. celkem 12 várek), přičemž každá várka měla velikost 1,380 kg) analogicky příkladům 1 nebo 2. Složení tablet bylo následující.

|                           |       |
|---------------------------|-------|
| Ibuprofen                 | 91,0% |
| mikrokrystalická celulóza | 3,75% |
| natriumkarboxymetylškrob  | 4,0%  |
| Tween® 80                 | 0,25% |
| Aerosil® 200              | 0,5%  |
| Stearát hořečnatý         | 0,5%  |

200 mg tablety měly hmotnost 219,8 mg, 400 mg tablety měly hmotnost 439,6 mg, 600 mg tablety hmotnost 659,3 mg a 800 mg tablety měly hmotnost 879,1 mg.

V každém případě byla polovina tablet, které byly takto získány, potažena následujícími množstvími povlaku na jednu tabletu:

200 mg tablety byly povlečeny 8 mg nebo 90 mg povlaku  
400 mg tablety byly povlečeny 12 mg nebo 120 mg povlaku  
600 mg tablety 16 mg nebo 180 mg povlaku  
800 mg tablety byly povlečeny 20 mg nebo 220 mg povlaku,

příčemž povlak měl ve všech případech podobu filmu.

Tablety, které byly takto získány, měly množství účinných látek v mg, které je uvedeno ve sloupci A, a byly testovány na tvrdost v N (sloupec B), jejich doby rozpadavosti v sekundách (sloupec C) a na dobu, která je nutná k úplnému uvolnění účinné sloučeniny (rozpuštění 100% účinné látky podle metody, popsané v USP XXIII) v minutách (sloupec D). Následující tabulka ukazuje výsledky s nepovlečenými tabletami:

| Várka | A   | B       | C  | D   |
|-------|-----|---------|----|-----|
| 1     | 200 | 80-90   | 30 | 3   |
| 2     | 200 | 85-90   | 30 | 5   |
| 3     | 200 | 85-95   | 25 | 3,5 |
| 4     | 400 | 85-90   | 25 | 3,5 |
| 5     | 400 | 85-95   | 30 | 4   |
| 6     | 400 | 85-90   | 25 | 3,5 |
| 7     | 600 | 120-130 | 35 | 4   |
| 8     | 600 | 130-140 | 25 | 3,5 |
| 9     | 600 | 110-120 | 30 | 4   |
| 10    | 800 | 140-150 | 35 | 3,5 |
| 11    | 800 | 150-170 | 30 | 4   |
| 12    | 800 | 130-150 | 30 | 3,5 |

Doba, za kterou se kvantitativně rozpouštěly filmem povlečené tablety, připravené ze shora uvedených filmem nepovlečených tablet, a to ty z nich, které měly menší množství povlaku, byla o 1 - 2 minuty delší, než doby, které byly získány s nepovlečenými tabletami. Doby, za které se rozpouštěly silně povlečené tablety byla zhruba o 2 - 3 minuty delší.

Méně povlečené tablety uvolňovaly účinnou látku za podmínek testu uvedených v příkladě 1A, v průběhu 5 minut. Silněji povlečené tablety uvolňovaly účinnou látku po 6 minutách. Méně povlečené tablety byly dostatečné k tomu, aby se neprojevila při podávání nepříjemná chuť obsahu.

V případě všech povlaků byla rozpadavost menší než 0,5%.

#### Příklad 5

V tomto příkladě se na rozdíl od příkladu 1 použilo přidávání povrchově aktivní látky do vodného roztoku:

20 kg ibuprofenu bylo rozpuštěno v 1,4 kg demineralizované vody s vodným roztokem 50 g Tweenu® 80 a pomalu přidáno do vlhkého mísiče Diosna® za stálého míchání a byly rozetřeny ve stadiu 1. Míchání pak bylo ve všech případech prováděno další minutu ve stadiu 2. Navlhčený materiál byl vysušen v sušárně s fluidním ložem, přičemž vstupující sušící vzduch měl teplotu 60°C. V všech případech byly k suchému prášku přimíchány tyto přísady: 100 g Aerosilu® 200 a stearát hořečnatý a 850 g sodné soli karboxymetylškrobu, přičemž všechny tyto přísady byly před mícháním přetříděny na sítě tak, aby velikost zrn částic nemohla být větší než 1 mm. Směs pak byla lisována a poskytla tablety o hmotnosti 211 mg, které odpovídaly množství 200 mg ibuprofenu v jedné tabletě. Tvrdost výsledných tablet (při lisovací síle 4-5 kN) byla 70-80 N, drolivost byla 0,2% a rozpadavost byla identická s tabletami, získanými podle příkladu 1. Uvolnění účinné sloučeniny po 5 minutách bylo 96%.

#### Příklad 6

Příklad 5 byl zopakován, ale s tím rozdílem, že každá tableta obsahovala 3 mg hydroxypropylcelulózy (Klucel® EF). Při lisovací síle 4-5 kN měly tablety hmotnost 214 mg a

vykazovaly tvrdost 90-110 N. Hydroxypropylcelulóza tak přinesla additivní účinek na tvrdost, aniž by došlo k nežádoucímu ovlivňování doby rozpadání a rozpouštění účinné sloučeniny.

#### Příklad 7

Příklad 5 byl zopakován, ale místo Tweenu® 80 byl způsob prováděn s použitím přísady Tweenu® 60 nebo Tweenu® 40. Získané tablety měly v podstatě stejné vlastnosti jako ty, které byly získány podle příkladu 1.

#### Příklad 8

Příklad 5 byl zopakován, ale místo Tweenu® bylo použito stejné množství Cremophoru® RH 40. Výsledky dosažené s těmito tabletami odpovídaly těm, které byly dosaženy s tabletami podle příkladu 1.

#### Příklad 9

10 kg flurbiprofenu bylo smícháno s 50 g Polaxomeru® 127 a pak se 100 g Aerosilu® 200, 100 g stearátu hořečnatého a 950 g sodné soli karboxymetylškrobu. Byly získány tablety, které obsahovaly dávku 100 mg účinné sloučeniny a měly hmotnost 111 mg. Při lisovací síle 5 kN měly tyto tablety výslednou tvrdost 50 N. Doba rozpadání povlaku byla 30 sekund, drolivost byla menší než 0,2% a po 4 minutách bylo rozpuštěno podle testu, prováděného podle USP XXIII 100% účinné sloučeniny.

Uvedené tablety byly každá povlečeny 10 mg filmu, o složení popsaném shora. Při rozpouštěcím testu se účinná sloučenina kvantitativně rozpustila po 5 minutách.

#### Příklad 10

684 g lysinátu ibuprofenu bylo smícháno s 2 g Tweenu® 80 a pak byly přimíchány 2 g Aerosilu® 200, dále bylo přimícháno 2,5 g stearátu hořečnatého a 19 g sodné soli karboxymethylcelulózy. Směs byla lisována, a poskytla tablety, které měly hmotnost 355 mg. Při lisovací síle 5 kN měly výslednou tvrdost 120 N. Drolivost byla menší než 0,5%. Doba rozpadání povlaku byla 45 sekund. Při rozpouštění testu podle USP XXIII byla účinná látka rozpuštěna na 100% po 4 minutách.

Tyto tablety byly povlékány 15 mg filmu, který obsahoval složky analogické příkladu 1B. Účinná sloučenina se při podmínkách, popsaných v příkladu 1B, uvolnila z tablet v průběhu 5 minut.

#### Příklad 11

256 g ibuprofenátu sodného, dihydrátu, bylo smícháno s 1 g Myrju® a pak byl přidán 1 g Aerosilu® 200, 1 g stearátu hořečnatého, 10 g mikrokrytalické celulózy, 8 g sodné soli karboxymethylcelulózy a 3 g Klucelu® EF. Získaná směs byla lisována, čímž poskytla tablety, které měly hmotnost 280 mg. Při lisovací síle 6 kN měly tyto tablety výslednou tvrdost 90-110 N. Rozpadavost byla 0,6%. Doba rozpadání povlaků ve

vodě byla 60 sekund. Při rozpouštěcím testu podle USP XXIII se rozpustilo 100% účinné sloučeniny po 4 minutách.

#### Srovnávací příklad 1

Tablety byly vyrobeny analogicky příkladu 1, ale bez přídavku Tweenu® 80. Tablety byly nepoužitelné, neboť neměly odpovídající tvrdost.

#### Srovnávací příklad 2

Směs 20 kg ibuprofenu a 50 g Avicelu® pH 102 nebo Avicel® pH 200 (místo Tweenu® použitého v příkladu 5) byla granulována s 1,4 kg demineralizované vody a sušena v sušárně s fluidním ložem. Takto získaný materiál byl pak protlačen skrz síto o velikosti ok 1 mm. K získanému produktu bylo dále přidáno po 100 g Aerosilu® 200 a stearátu hořečnatého a dále 850 g sodné soli karboxymetylškrobu. Směs pak byla tabletována. Získané tablety o hmotnosti 211 mg mohly být pouze stlačovány, aby poskytly tablety o nízké tvrdosti 20 - 30 N při lisovací síle 15 - 18 kN. Mimořádně nízká tvrdost, které bylo dosaženo, způsobovalo velmi znatelnou rozpadavost, která měla hodnotu 4-5%. Kromě toho byly některé tablety rozpadlé na kousky. Za shora uvedených podmínek se uvolňovalo pouze 10% účinné sloučeniny v období, které je srovnatelné při testech podle vynálezu, to je do 5 minut.

Opakování tohoto experimentu, ale s přídavkem 100 g laurylsulfátu sodného do vodného granulačního roztoku, vedlo stejně jako v předchozím případě k uvolňování účinné sloučeniny pouze z 20% po 5 minutách a z 29% po 10 minutách.

Ve srovnání s experimentem bez přídavku laurylsulfátu sodného nebylo zaznamenáno zlepšení tvrdosti ani rozpadavosti.

### Srovnávací příklad 3

Srovnávací příklad 2 byl zopakován, ale místo ibuprofenu o velikosti částic 50 měl ibuprofen velikost částic 25. Při lisovacím tlaku 18 - 19 kN bylo dosaženo tvrdosti pouze 30 N. Tablety uvolňovaly pouze 30% účinné sloučeniny za 5 minut. Jako výsledek přidání laurylsulfátu sodného se uvolňování účinné sloučeniny zlepšilo po 5 minutách pouze asi o 45%.

Tento srovnávací příklad ukazuje, že podle vynálezu, a to bez přidání neiontových povrchově aktivních činidel, se malé částice účinné látky rozpouštějí z tablet rychleji než větší.

### Srovnávací příklad 4

Byla měřena rychlost uvolňování ibuprofenu z obchodně dostupného produktu Dolominu®, který je považován za formu, která má velmi rychlé rozpouštění a v souladu s tím také dochází k velmi rychlému vstřebávání sloučeniny v těle pacienta. Produkt obsahoval ibuprofen ve formě jeho lysinátu. Měření rychlosti uvolňování účinné sloučeniny z této tablety poskytlo výsledek 28% po 5 minutách, 59% po 10 minutách a 83% po 15 minutách.

## P A T E N T O V É      N Á R O K Y

1. Farmaceutická směs obsahující profen, která má obsah profenu přes 85 % a obsahuje až 1 % neiontové povrchově aktivní látky, která má HLB  $\geq 9$  a také běžnou desintegrační a kluznou přísadu.
2. Farmaceutická směs obsahující profen podle nároku 1, přičemž povrchově aktivní látka má výhodně HLB  $\geq 11$ .
3. Farmaceutická směs obsahující profen podle nároku 1, přičemž povrchově aktivní látka má výhodně HLB  $\geq 12$ .
4. Farmaceutická směs obsahující profen, přičemž směs má formu tablety.
5. Farmaceutická směs obsahující profen podle nároku 1, která má obsah účinné sloučeniny  $\geq 90\%$ .
6. Farmaceutická směs obsahující profen podle nároku 1, která má po 5 minutách *in vitro* uvolňování účinné sloučeniny  $\geq 80 \%$ .
7. Farmaceutická směs obsahující profen podle nároku 1, která má po 5 minutách *in vitro* uvolňování účinné sloučeniny  $\geq 90 \%$ .
8. Farmaceutická směs obsahující profen podle nároku 1, přičemž profenem je ibuprofen.
9. Farmaceutická směs obsahující profen podle nároku 1, přičemž profenem je flurbiprofen.