

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

1943-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **19. 12. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **20.12.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/1448**

(33) Země priority: **DK**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11. 11. 98**
(Věstník č. 11/98)

(86) PCT číslo: **PCT/DK96/00548**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/22340**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/195
A 61 K 9/20
A 61 K 47/36

(71) Přihlášovatel:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY,
Princeton, NJ, US;

(72) Původce:

Gebhard-Hansen Knud Erik, Birkerød, DK;
Bjornsdottir Karen, Vaerlose, DK;
Christensen Lars Hedevang, Copenhagen,
DK;
Pedersen Soren Bols, Hvidovre, DK;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Břehová 1, Praha
1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Tablety s obsahem kyseliny tolfenamové

(57) Anotace:

Popisuje se tableta obsahující aktivní složku zvolenou z kyseliny tofenamové a jejích farmaceuticky přijatelných solí, kde aktivní složka má střední velikost částic d 10 .m.m. Tableta obsahuje kyselinu alginovou nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl v množství 1,5 až 6,0 % hmotnostních a rozvolňovadlo s vysokým uvolňováním v množství alespoň 6 % hmotnostních.

CZ 1943-98 A3

Tablety s obsahem kyseliny tolfenamové

Oblast techniky

Vynález se týká tablety obsahující aktivní složku zvolenou z kyseliny tolfenamové a jejích farmaceuticky přijatelných solí, která je
5 schopna rychlého uvolnění aktivní složky. Navíc se vynález týká způsobu výroby takové tablety.

Dosavadní stav techniky

Kyselina tolfenamová, N-(2-methyl-3-chlorfenyl)-anthranilová
10 a její soli jsou známé sloučeniny s protizánětlivým a analgetickým účinkem. Sloučeniny a jejich výše uvedené účinky stejně jako způsob výroby těchto sloučenin byl popsán v dánském patentu No. 116-061.

V průběhu léčení pacientů trpících revmatickými onemocněními preparáty s obsahem kyseliny tolfenamové pozorovali někteří pacienti
15 snížený výskyt záchvatů migrény a kyselina tolfenamová se nyní prodává jak jako protizánětlivý, tak i jako analgetický prostředek, zvláště pro léčení revmatických onemocnění a bolestivé menstruace a jako prostředek proti migréně (pro prevenci stejně jako pro léčení).

Prostředky s obsahem kyseliny tolfenamové byly původně ve
20 formě kapslí sestávajících z obalu kapsle z tvrdé želatiny obsahujícího sypký prášek kyseliny tolfenamové ve směsi s obvyklými plnivy pro tablety a kapsle a po rozpuštění kapsle v gastrointestinálním traktu byl prášek zpřístupněn pro rozpuštění.

Prostředek ve formě kapsle byl zvolen, protože bylo nesnadné
25 připravit tabletu obsahující terapeutickou dávku, která by stále měla rozumnou velikost, protože tableta, kterou by mohl pacient snadno spolknout, se velmi nesnadno rozpadávala.

Dalším úsilím byly vyvíjeny tablety schopné poskytnout biologickou dostupnost kyseliny tolfenamové odpovídající biologické dostupnosti dosahované u kyseliny tolfenamové ve formě kapslí. Navíc se ukázalo, že v případě prostředků ve formě tablet se dosahuje
5 poněkud vyšších maximálních koncentrací v plazmě než v případě prostředků ve formě kapslí. Doba $T_{\max}$, tedy doba, po kterou se dosahuje maximální koncentrace v plazmě, však zůstala v podstatě nezměněna.

Schopnost kyseliny tolfenamové léčit záchvaty migrény
10 zdůraznila požadavek na získání malé tablety, která by byla schopna poskytnout v krátké době vysokou koncentraci kyseliny tolfenamové v plazmě.

Podstata vynálezu

15 Jako výsledek intenzivního výzkumu zaměřeného na uskutečnění tohoto cíle byla nyní vyvinuta tableta s těmito vlastnostmi. Byla získána tableta, která je schopna poskytnout maximální koncentraci kyseliny tolfenamové v plazmě téměř dvojnásobnou než koncentrace získaná prostředky ve formě kapslí (střední hodnoty
20 5,60 $\mu\text{g/ml}$, popřípadě 2,95 $\mu\text{g/ml}$, v křížovém testu prováděném na dvanácti testovaných osobách) a navíc přibližně v polovičním čase po podání (medián hodnot $T_{\max}$ 1,0 hod, popřípadě 1,8 hod). Jako další nutný bod se ukázalo, že střední koncentrace v plazmě dosažená po půlhodině po podání tablety podle vynálezu je více než dvojnásobná
25 než koncentrace získaná použitím známé tablety, tj. 2,60 $\mu\text{g/ml}$ proti 1,18 $\mu\text{g/ml}$). Terapeutická hladina kyseliny tolfenamové se tedy dosahuje mnohem rychleji při podání tablety podle vynálezu než při podání známé tablety, což mj. způsobuje zvláštní výhodnost tablety podle vynálezu při akutním léčení záchvatu migrény.

Tyto překvapující výsledky jsou založeny na volbě určité kombinace pomocných látek pro tablety a určité velikosti částic aktivní složky.

Vynález tedy poskytuje tabletu obsahující aktivní složku
5 zvolenou z kyseliny tolifenamové a jejích farmaceuticky přijatelných solí, přičemž uvedená aktivní složka má střední velikost částic $\leq 10 \mu\text{m}$ a uvedená tableta dále obsahuje kyselinu alginovou nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl v množství 1,5 až 6,0 % hmotnostních a rozvolňovadlo s vysokým uvolňováním (superdisintegrant)
10 v množství alespoň 6 % hmotnostních.

Označení rozvolňovadla s vysokým uvolňováním označuje skupinu rozvolňovacích prostředků odborníkům v oboru dobře známou. Obecně řečeno, rozvolňovadla s vysokým uvolňováním jsou rozvolňovací prostředky, které mohou být použity pro dosažení
15 stejného účinku pouze ve zlomku množství normálních rozvolňovadel. Podle informace o produktu poskytované výrobcí rozvolňovadel s vysokým uvolňováním by měla být rozvolňovadla s vysokým uvolňováním používána v množstvích 1 až 8 %, přičemž množství přibližně 2 až přibližně 4 % jsou považována za optimální. Množství
20 rozvolňovadla s vysokým uvolňováním použitého podle vynálezu jsou tedy vyšší než obvykle používaná množství.

Příklady výhodných rozvolňovadel s vysokým uvolňováním v tabletě podle vynálezu jsou zesíťené polyvinylpyrrolidony, zvláště kros повідon, modifikované škroby, zvláště sodná sůl glykolátu škrobu,
25 Starch 1500, modifikovaná celulóza, zvláště sodná sůl kroskarmelózy (zesíťené sodné soli karboxymethylcelulózy), LHPC (nizkosubstituovaná hydroxypropylcelulóza, low substituted hydroxypropylcellulose) a Veegum.

Sodná sůl kroskarmelózy se například komerčně dodává pod
30 obchodním názvem Ac-Di-Sol a sodná sůl glykolátu škrobu pod

obchodním názvem Primojel a Explotab. Komerční produkty na bázi zesíťeného PVP jsou Kollidon CL a Polyplasdone XL.

Podle vynálezu bude rozvolňovadlo s vysokým uvolňováním přítomno v tabletě v množství alespoň 6 % hmotnostních, jako např. v
5 množství alespoň 8 % hmotnostních, zvláště v množství alespoň 10 % hmotnostních a s výhodou v množství alespoň 12 % hmotnostních. Rozvolňovadlem s vysokým uvolňováním může být jediné rozvolňovadlo s vysokým uvolňováním nebo kombinace rozvolňovadel s vysokým uvolňováním a bude se obvykle používat v kombinaci s
10 jedním nebo více běžnými rozvolňovadly jako škrob, např. kukuřičný škrob.

Neexistuje žádný určitý horní limit co se týče množství rozvolňovadla s vysokým uvolňováním, pokud jsou mechanické vlastnosti tablety kompatibilní s jejím zamýšleným použitím. Normálně
15 však množství rozvolňovadla s vysokým uvolňováním nepřekročí 25 % hmotnostních. Z hlediska nákladů nepřekročí s výhodou množství rozvolňovadla s vysokým uvolňováním 15 až 20 % hmotnostních, protože za normálních okolností se za touto hranicí nedosahuje žádných zvláštních výhod.

20 Rozvolňovadlo s vysokým uvolňováním může být přítomno jako extragranulární a/nebo jako intragranulární rozvolňovadlo. Podle jednoho provedení vynálezu je rozvolňovadlo s vysokým uvolňováním přítomno jak jako intragranulární rozvolňovadlo, tak i jako extragranulární rozvolňovadlo. Ačkoliv rozvolňovadlo s vysokým
25 uvolňováním může být přítomno výlučně jako intragranulární rozvolňovadlo, v mnoha případech bude přítomno jako extragranulární rozvolňovadlo, buď výlučně jako jediné extragranulární rozvolňovadlo nebo v kombinaci s intragranulárním rozvolňovadlem jak bylo uvedeno výše. Velikosti částic aktivní složky může být dosaženo různými
30 způsoby, jako například mletím nebo mikronizací. Střední velikost

částice může být například stanovena tzv. Malvernovým způsobem, například s použitím přístroje Malvern Instrument typu M6.10.

Při mletí se dosahuje typicky střední velikosti částic v horní polovině rozsahu od 0 do 10 μm , zatímco mikronizací vzniká střední velikost částic v dolní polovině uvedeného rozmezí.

Ve výhodném provedení vynálezu je střední velikost částice aktivní složky $\leq 8 \mu\text{m}$.

Typická střední velikost částic kyseliny tolfenamové pro použití jako aktivní složky v tabletě podle vynálezu získaná mletím je v rozmezí od 5 do 7 μm se specifickou plochou povrchu v rozmezí od 1,0 do 1,8 m^2/cm^3 , zvláště v rozmezí od 1,1 do 1,7 m^2/cm^3 při stanovení výše uvedeným Malvernovým způsobem.

Typická střední velikost částice kyseliny tolfenamové pro použití jako aktivní složky v tabletě podle vynálezu získaná mikronizací je v rozmezí od 1,5 do 2,5 μm se specifickou plochou povrchu v rozmezí od 2,5 do 3,5 m^2/cm^3 při stanovení Malvernovým způsobem.

Specifická plocha povrchu aktivní složky bude obecně v rozmezí od 1,0 do 4,0 m^2/cm^3 . Protože mikronizace je nákladnější než mletí a zdá se, že při použití mikronizovaného produktu se nedosahuje žádných zvláštních výhod proti mletému produktu, z cenového hlediska se obvykle dává přednost mletému výrobku.

Z důvodu velmi hydrofobní povahy kyseliny tolfenamové je nutno použít prostředek schopný snížit hydrofobičnost částic; pro tento účel se ukázaly jako zvláště výhodné kyselina alginová a její farmaceuticky přijatelné soli. Rozpuštění 86 % kyseliny tolfenamové přítomné v tabletě jako aktivní složky bylo s použitím kyseliny alginové jako granulačního prostředku v průběhu tří minut 86 % ve srovnání s 32 %, popřípadě 47 % při použití běžných granulačních prostředků polyvinylpyrrolidonu a želatiny.

Podobně mletím nebo mikronizací dojde ke zvýšení rozpouštění v průběhu tří minut o přibližně 2/3 ve srovnání s nerozemletým produktem. Důležitá je tedy také velikost částic.

Nakonec se také ukázalo, že důležitým prvkem pro získání požadovaného rychlého uvolňování aktivní složky je použití rozvolňovadla s vysokým uvolňováním v množství alespoň 6 % hmotnostních.

Kyselina alginová nebo její farmaceuticky přijatelné soli se obvykle přidává v množství 1,5 až 6 % hmotnostních a s výhodou v množství 2,5 až 5,0 % hmotnostních.

Příklady farmaceuticky přijatelných solí kyseliny alginové, které mohou být použity podle vynálezu jsou soli alkalických kovů, zvláště sodíku a draslíku.

Zvláště výhodné provedení vynálezu se týká tablety s obsahem od 40 do 70 % hmotnostních aktivní složky, od 2,5 do 5,0 % hmotnostních kyseliny alginové nebo její farmaceuticky přijatelné soli, od 6 do 10 % hmotnostních intragranulární sodné soli glykolátu škrobu, od 3 do 5 % hmotnostních extragranulární sodné soli glykolátu škrobu a od 1 do 3 % hmotnostních extragranulární sodné soli kroskarmelózy, přičemž zbytek do 100 % hmotnostních tvoří běžná pomocná tabletovací činidla, jako jsou plniva, pojiva, rozvolňovadla, kluzné látky apod.

Dalším hlediskem vynálezu je způsob výroby výše uvedené tablety, který zahrnuje následující kroky:

a) mísení aktivní složky zvolené z kyseliny tolfenamové a jejích farmaceuticky přijatelných solí o střední velikosti částic $\leq 10 \mu\text{m}$ s rozvolňovadlem a popřípadě dalšími intragranulárními tabletovacími pomocnými látkami,

b) hnětení výsledné směsi s roztokem nebo disperzí kyseliny alginové nebo její farmaceuticky přijatelné soli za vytvoření vlhké

homogenní hmoty, přičemž kyselina alginová nebo její farmaceuticky přijatelná sůl se používá v množství pro poskytnutí koncentrace v hotové tabletě 1,5 až 6,0 % hmotnostních, a granulace vlhké homogenní hmoty,

5 c) sušení získaných granulí, popřípadě po mísení s plnivem a/nebo dalšími pomocnými tabletovacími látkami,

d) mísení sušených granulí s rozvolňovadlem a popřípadě dalšími extragranulárními pomocnými tabletovacími látkami, a

e) lisování výsledné směsi do tablet,

10 s podmínkou, že rozvolňovadlo použité v kroku a) a/nebo d) obsahuje jedno nebo více rozvolňovadel s vysokým uvolňováním v celkovém množství pro poskytnutí koncentrace rozvolňovadla s vysokým uvolňováním v hotové tabletě alespoň 6 % hmotnostních.

Vynález se také týká použití kyseliny tolfenamové nebo její
15 farmaceuticky přijatelné soli se střední velikostí částic $\leq 10 \mu\text{m}$ v kombinaci s kyselinou alginovou nebo její farmaceuticky přijatelnou solí a rozvolňovadlem s vysokým uvolňováním pro výrobu tablety pro léčení bolesti, zánětu, migrény, bolestivé menstruace a horečky, zvláště pro jejich akutní léčbu, přičemž kyselina alginová nebo její
20 farmaceuticky přijatelná sůl a rozvolňovadlo s vysokým uvolňováním se používají v množstvích 1,5 až 6,0 % hmotnostních, resp. alespoň 6 % hmotnostních.

Tablety podle vynálezu obsahující jako účinnou složku kyselinu tolfenamovou nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl se budou obvykle
25 podávat v denní dávce odpovídající 200 až 600 mg kyseliny tolfenamové s jednotkovou dávkou 200 mg na tabletu. Použitím prostředku podle vynálezu může být vyrobena tableta obsahující takovou jednotkovou dávku 200 mg o celkové hmotnosti pouze přibližně 350 až 375 mg. V případě potřeby mohou být tablety podle
30 vynálezu také připraveny tak, aby obsahovaly násobky takových

jednotkových dávek, přičemž v tomto případě budou tablety opatřeny prostředky pro snadné rozdělení na vhodné části, například vryp. Mohou být například připraveny tablety obsahující dvojitou dávku opatřené vrypem pro snadné rozdělení na dvě poloviny. Také tablety obsahující jednotlivou dávku mohou být opatřeny vrypem pro snadnější rozdělení v případě potřeby. Tablety mohou být dále navíc opatřeny identifikačními kódy. Ve výhodném provedení poskytuje vynález tabletu obsahující jednotkovou dávku kyseliny tolfenamové nebo její farmaceuticky přijatelné soli přibližně 200 mg nebo násobky této jednotkové dávky s celkovou hmotností 350 až 400 mg na jednotkovou dávku, s výhodou přibližně 375 mg na jednotkovou dávku.

Jako další výhodné hledisko poskytuje vynález tabletu schopnou poskytnout střední koncentraci kyseliny tolfenamové v plazmě přibližně 2,00 µg/ml do půlhodiny po podání.

Přehled obrázků na výkresech

Obr. 1 ukazuje křivky střední koncentrace v plazmě pro tablety obsahující kyselinu tolfenamovou podle vynálezu a kapsle a tablety obsahující kyselinu tolfenamovou podle stavu techniky a

obr. 2 ukazuje rozpouštěcí křivky pro stejné preparáty obsahující kyselinu tolfenamovou.

Dále bude tableta podle vynálezu a způsob její výroby ilustrován příklady, které by neměly být pokládány za omezující.

Příklady provedení vynálezuPříklad 1

S použitím následujících látek a postupu byly připraveny rychle se rozpadávající tablety, které obsahovaly jako aktivní složku vždy
 5 200 mg kyseliny tolifenamové.

Složky	Množství
I. Kyselina tolifenamová, mletá na střední velikost částic přibližně 5,7 μm	1000 g
- Amyl. maidis (kukuřičný škrob)	320 -
- Sodná sůl glykolátu škrobu	150 -
II. Kyselina alginová	60 g
- Čištěná voda 100 °C	500 -
- Čištěná voda 10 - 12 °C	750 -
III. Mikrokrystalická celulóza	do 1530 g
IV. Mikrokrystalická celulóza	120 g
- Polyethylenglykol 6000	75 -
- Sodná sůl kroskarmelózy	35 -
- Oxid křemičitý	10 -
- Sodná sůl glykolátu škrobu	75 -
- Sodná sůl stearylumarátu	15 -

Část složek I se smísí ve vhodném intenzivním mísiči po dobu 60 sekund, potom se přidá připravený roztok složek II a zapracuje do části I do dosažení vhodného navlhčení.

10 Mokrý hmota I + II se protlačí sítím se šířkou otvorů 2,5 mm (8 mesh). Potom se připravené granule suší ve vhodné fluidní sušárně

na hmotnost 1480 - 1530 g a doplní se na 1530 g v případě potřeby složkou III.

Po sušení se granule prosijí na sítu s velikostí otvoru 1,5 mm (12 mesh).

- 5 Složky označené jako IV se prosijí na sítu s velikostí otvorů 0,15 mm (100 mesh) a potom se přidají do zasucha prosátých granulí ve vhodném mísiči pro konečné mísení.

- 10 Získané granule se formují do tablet s hrubou hmotností 372 mg obsahujících po 200 mg kyseliny tolifenamové s použitím oválných matric 7 x 14 mm, popřípadě opatřených na jedné z čelních ploch dělicím vrypem a identifikačním kódem.

Výše uvedená množství dostačují pro výrobu 5000 tablet.

Příklad 2

- 15 S použitím stejného postupu jako v příkladu 1 byly připraveny tablety s následujícím složením:

Složky	Množství
Kyselina tolifenamová, mletá na střední velikost částic přibližně 6,2 μ m	200 mg
Amylum maidis	64 -
Sodná sůl glykolátu škrobu	22,5 -
Polyethylenglykol	15 -
Kyselina alginová	12 -
Mikrokrystalická celulóza	24 -
Sodná sůl kroskarmelózy A	5,25 -
Oxid křemičitý	2 -
Sodná sůl glykolátu škrobu	11,25 -
Sodná sůl stearylumarátu	3 -

Srovnávací příklad 1Výroba kapslí s obsahem kyseliny tolfenamové podle dosavadního stavu techniky

- 5 S použitím následujících složek a postupů byly připraveny kapsle obsahující vždy 200 mg kyseliny tolfenamové jako účinné složky.

Složky	Množství
I. Kyselina tolfenamová, nemletá	1000 g
- Laktóza	403,5 -
- Amyl. maidis	167,5 -
II. Polyvinylpyrrolidon	16,5 g
- Ethanol	160,0 g
- Čištěná voda	200,0 -
III. Amyl. maidis	do 1587,5 g
IV. Polyethylenglykol 6000	75,0 g
- Talek	87,5 -

- 10 Složky I se mísí ve vhodném intenzivním mísiči 60 sekund a potom se přidá připravený roztok II a zapracuje do I až do vhodného navlhčení.

- 15 Mokrá hmota z I + II se protlačí sítím s velikostí otvorů 2,5 mm (8 mesh). Potom se připravené granule suší ve vhodné fluidní sušárně na hmotnost 1550 až 1587,5 g a doplní se v případě potřeby na 1587,5 g složkou III.

Po sušení se granule prosijí na sítu o velikosti otvorů 1,0 mm (18 mesh).

Složky z části IV se prosijí na sítu s velikostí otvorů 0,15 mm (100 mesh) a potom se přidávají do suchých prosátých granulí ve vhodném míchacím zařízení pro konečné mísení.

Výsledné granule se plní do tvrdých želatinových kapslí o velikosti 2 v množství 350 mg /kapsli, což odpovídá 200 mg kyseliny tolfenamové/kapsle s použitím vhodného přístroje pro plnění kapslí.

Výše uvedené množství dostačuje pro přípravu 5000 kapslí.

Srovnávací příklad 2

10 Příprava tablet s obsahem kyseliny tolfenamové podle dosavadního stavu techniky

S použitím následujících složek a postupu byly připraveny tablety vždy s obsahem 200 mg kyseliny tolfenamové jako aktivní složky.

Složky	Množství
I. Kyselina tolfenamová, nemletá	1000 g
- Laktóza	250 -
- Amyl. maidis	300 -
II. Polyvinylpyrrolidon	75 g
- Ethanol	80 -
- Čištěná voda	100 -
III. Amyl. maidis	do 1625 g
IV. Mikrokrystalická celulóza	100 g
- Oxid křemičitý	10 -
- Sodná sůl kroskarmelózy	35 -
- Sodná sůl stearylumarátu	15 -

- Polyethylenglykol 6000

75 -

Složky I se mísí ve vhodném intenzivním mísiči 60 sekund a potom se přidá připravený roztok II a zpracuje do I až do vhodného navlhčení.

- 5 Mokrý hmota z I + II se protlačí sítem s velikostí otvorů 2,5 mm (8 mesh). Potom se připravené granule suší na hmotnost 1600 až 1625 g a doplní se v případě potřeby na 1625 g složkou III.

Po sušení se granule prosijí na sítu o velikosti otvorů 1,5 mm (12 mesh).

- 10 Složky z části IV se prosijí na sítu s velikostí otvorů 0,15 mm (100 mesh) a potom se přidávají do suchých prosátých granulí ve vhodném míchacím zařízení pro konečné mísení.

- Výsledné granule se plní do tablet s hrubou hmotností 372 mg obsahujících vždy 200 mg kyseliny tolfenamové s použitím oválných
15 matric 7 x 14 mm, popřípadě opatřených dělicí rýhou a identifikačním kódem na některé plochy.

Výše uvedené množství dostačuje pro přípravu 5000 kapslí.

Srovnávací příklad 3

- 20 Studie biologické dostupnosti

- Tablety obsahující kyselinu tolfenamovou podle vynálezu, připravené podle popisu v příkladu 1, a kapsle obsahující kyselinu tolfenamovou připravené podle popisu ve srovnávacím příkladu 1 byly porovnávány z hlediska biologické dostupnosti po orálním podání
25 v randomizované křížové studii s jedinou dávkou, prováděné u 12 zdravých dobrovolníků.

Vzorky krve byly odebírány po 1/4, 1/2, 1, 1 1/2, 2, 3, 4, 6 a 8 hodinách a byly v nich stanoveny koncentrace kyseliny tolfenamové v plazmě v $\mu\text{g/ml}$. Jednotlivé výsledky se uvádějí v tabulkách Ia a IIa níže spolu se středními hodnotami a hodnotami SEM koncentrací v plazmě získaných po 1/4, 1/2, 1 hodině atd.

Tabulka Ia

Tablety kyseliny tolfenamové 200 mg podle vynálezu

Pacient No.	Koncentrace v plazmě, µg/l									
	Čas (h)	1/4	1/2	1	1 1/2	2	3	4	6	8
1		<0,05	0,07	0,44	4,68	6,57	1,98	0,68	0,21	0,12
2		3,16	5,21	6,39	4,18	2,48	1,51	0,54	0,52	0,20
3		<0,05	3,08	5,97	4,61	3,05	0,92	0,93	0,57	0,14
4		0,00	0,76	4,49	4,43	2,00	0,78	0,28	0,14	0,11
5		0,26	0,74	3,77	7,10	5,98	2,89	1,65	0,42	0,33
6		1,91	5,79	4,21	3,08	2,15	1,06	0,64	0,17	0,08
7		0,14	2,56	5,35	4,86	3,21	1,80	0,64	0,33	0,17
8		0,19	4,30	4,26	1,70	0,78	0,60	0,24	0,32	0,15
9		0,00	0,09	0,23	3,32	5,99	2,49	1,13	0,18	0,20
10		<0,05	1,92	2,65	2,01	2,92	0,90	0,29	0,12	0,11
11		<0,05	1,92	4,30	6,52	7,63	4,36	1,87	0,48	0,45
12		0,95	4,70	4,44	2,96	2,09	1,06	0,41	0,32	0,12
Stř. hodn.		0,55	2,60	3,88	4,12	3,74	1,70	0,78	0,32	0,18
SEM		0,29	0,58	0,55	0,47	0,64	0,32	0,15	0,04	0,03

Tabulka IIaKapsle kyseliny tolfenamové 200 mg

Pacient No.	Koncentrace v plazmě, µg/l									
	Čas (h)	1/4	1/2	1	1 1/2	2	3	4	6	8
1		0,00	0,00	1,88	3,66	3,88	2,12	0,95	0,23	0,17
2		0,22	1,27	3,47	4,16	4,24	2,36	0,94	0,22	0,25
3		<0,05	0,14	1,63	5,35	5,04	1,82	0,78	0,14	0,07
4		0,00	0,00	0,19	0,63	0,83	1,42	1,78	0,43	0,26
5		0,00	0,32	3,30	3,94	3,54	2,16	1,48	0,38	0,21
6		0,00	0,13	2,47	3,45	3,06	1,61	0,85	0,55	0,20
7		0,00	0,70	2,43	2,50	2,00	2,03	0,97	0,32	0,15
8		0,00	0,06	0,32	1,17	1,46	2,06	0,89	0,38	0,19
9		<0,05	0,18	1,69	2,13	2,02	1,42	1,05	0,72	0,31
10		<0,05	0,86	1,69	1,88	2,68	1,27	0,56	0,15	0,15
11		0,00	0,00	0,00	<0,05	0,09	0,32	0,57	1,19	1,58
12		0,00	0,53	1,84	1,70	1,76	1,81	0,70	0,61	0,21
Stř. hodn.		0,02	0,35	1,74	2,55	2,55	1,70	0,96	0,44	0,31
SEM		0,02	0,12	0,32	0,46	0,42	0,16	0,10	0,09	0,12

- 5 V tabulce IIIa níže se uvádějí maximální koncentrace v plazmě $C_{\max}$ a oblast pod křivkou koncentrace v plazmě, $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ pro každou testovanou osobu spolu se středními hodnotami a hodnotami SEM.

Tabulka IIIa

Pacient No.	Tablety kyseliny tolfenamové, 200 mg, stav techn.		Kapsle kyseliny tolfenamové, 200 mg, stav techniky	
	$C_{\max}$ $\mu\text{g/ml}$	$AUC_{0-\infty}$ $(\mu\text{g/ml})h$	$C_{\max}$ $\mu\text{g/ml}$	$AUC_{0-\infty}$ $(\mu\text{g/ml})h$
1	6,57	11,61	3,88	11,12
2	6,39	14,01	4,24	13,53
3	5,97	12,65	5,35	10,61
4	4,49	8,14	1,78	7,06
5	7,10	17,60	3,94	12,53
6	5,79	10,37	3,45	10,43
7	5,35	12,45	2,50	9,16
8	4,30	7,65	2,06	6,97
9	5,99	11,93	2,13	10,25
10	2,92	7,21	2,68	7,02
11	7,63	21,69	1,58	16,56
12	4,70	9,97	1,84	8,18
Střed. hodnota	5,60	12,11	2,95	10,29
SEM	0,38	1,21	0,35	0,84

5 Jak je vidět, tablety podle vynálezu poskytují maximální koncentrace v plazmě téměř dvojnásobné než koncentrace získané prostředkem ve formě kapslí (5,60 $\mu\text{g/ml}$ proti 2,95 $\mu\text{g/ml}$). Navíc se zdá být celková plocha pod křivkou koncentrace v plazmě pro tabletu podle vynálezu větší než pro prostředek ve formě kapslí, což ukazuje

na to, že se kyselina tolfenamová účinněji využívá v tabletách podle vynálezu než v prostředku ve formě kapslí.

Dalším důležitým rysem je to, že maximální koncentrace v plazmě se získá v mnohem kratším čase (hodnoty mediánu $T_{\max}$ v 1.0 hod, popřípadě 1,8 hod), jak bude zřejmé z tabulky IVa níže, kde čas $T_{\max}$ pro každou testovanou osobu potřebný k dosažení $C_{\max}$ se uvádí spolu s hodnotou mediánu.

Tabulka IVa

Pacient No.	Tablety kyseliny tolfenamové, 200 mg, stav techniky, $T_{\max}$ (h)	Kapsle kyseliny tolfenamové, 200 mg, stav techniky, $T_{\max}$ (h)
1	2,0	2,0
2	1,0	2,0
3	1,0	1,5
4	1,0	4,0
5	1,5	1,5
6	0,5	1,5
7	1,0	1,5
8	0,5	3,0
9	2,0	1,5
10	2,0	2,0
11	2,0	8,0
12	0,5	1,0
Medián	1,0	1,8

V odpovídající randomizované křížové studii s jedinou dávkou prováděné na 12 zdravých dobrovolnících byly porovnávány tablety kyseliny tolfenamové podle stavu techniky připravené podle popisu ve srovnávacím příkladu 2 s prostředkem v kapslích připravených ve srovnávacím příkladu 1 s výsledky uvedenými v tabulkách Ib - IVb níže, přičemž tabulka Ib odpovídá výše uvedené tabulce Ia atd.

Tabulka Ib

Tablety kyseliny tolfenamové 200 mg, stav techniky

Pacient No. Čas (h)	Koncentrace v plazmě, µg/ml						
	1/2	1	1 1/2	2	3	4	8
1	0,58	3,09	4,12	2,48	1,44	0,59	0,24
2	2,80	6,56	4,32	3,08	1,11	0,85	0,19
3	3,26	5,79	4,48	2,98	1,20	0,49	0,29
4	2,37	3,67	3,64	2,25	1,18	1,30	0,39
5	0,77	1,94	2,71	2,55	2,64	1,52	0,54
6	0,09	2,27	3,20	2,28	1,50	0,79	0,19
7	0,42	1,87	2,04	1,58	1,29	0,45	0,18
8	0,80	3,22	3,36	2,92	1,77	1,15	0,27
9	1,11	4,30	3,25	1,85	0,80	0,45	0,25
10	0,19	1,58	2,89	2,96	2,76	2,19	0,61
11	1,17	3,01	3,75	2,86	1,66	1,30	0,26
12	0,57	1,23	1,76	3,30	1,17	0,70	0,60
Stř.hodnota	1,18	3,21	3,29	2,59	1,55	0,98	0,33
SEM	0,30	0,48	0,24	0,15	0,17	0,15	0,05

Tabulka IIbKapsle kyseliny tolfenamové 200 mg

Pacient No.	Koncentrace v plazmě, µg/ml						
Čas (h)	1/2	1	1 1/2	2	3	4	8
1	0,07	0,29	2,04	2,31	1,66	1,67	0,36
2	3,22	4,68	3,55	2,21	0,72	0,46	0,17
3	0,22	2,31	2,18	2,15	1,46	1,39	0,35
4	1,19	3,21	2,49	2,08	1,57	1,03	0,45
5	0,00	1,50	1,66	1,64	1,91	1,12	0,36
6	0,39	1,23	1,61	1,29	1,38	0,97	0,19
7	2,09	2,35	1,58	0,98	0,57	0,49	0,33
8	0,25	1,83	2,57	2,28	1,65	0,98	0,38
9	0,00	0,28	1,00	1,08	1,16	0,95	0,86
10	0,42	0,99	1,45	2,13	2,34	2,76	0,55
11	0,47	1,72	2,05	1,88	1,24	1,07	0,27
12	0,12	2,79	3,50	3,36	1,74	1,31	0,51
Stř.hodnota	0,70	1,93	2,14	1,95	1,45	1,18	0,40
SEM	0,29	0,36	0,23	0,19	0,14	0,17	0,05

Tabulka IIIb

Pacient No.	Tablety kyseliny tolfenamové, 200 mg, stav techn.		Kapsle kyseliny tolfenamové, 200 mg, stav techniky	
	C _{max} µg/ml	AUC 0-26 h (µg/ml)h	C _{max} µg/ml	AUC 0-26h (µg/ml)h
1	4,12	11,36	2,31	13,36
2	6,56	14,86	4,68	11,73
3	5,79	15,12	2,31	13,39
4	3,67	15,04	3,21	14,06
5	2,71	16,89	1,91	12,19
6	3,20	9,87	1,61	8,58
7	2,04	7,58	2,35	8,84
8	3,36	13,69	2,57	12,59
9	4,30	10,84	1,16	14,36
10	2,96	19,25	2,76	18,45
11	3,75	13,82	2,05	10,55
12	3,30	15,06	3,50	16,66
Střed. hodnota	3,81	13,62	2,54	12,90
SEM	0,37	0,93	0,27	0,83

Tabulka IVb

Pacient No.	Tablety kyseliny tolfenamové, 200 mg, stav techn.	Kapsle kyseliny tolfenamové, 200 mg, stav techn.
	$T_{\max}$ (h)	$T_{\max}$ (h)
1	1,5	2,0
2	1,0	1,0
3	1,0	1,0
4	1,0	1,0
5	1,5	3,0
6	1,5	1,5
7	1,5	1,0
8	1,5	1,5
9	1,0	3,0
10	2,0	4,0
11	1,5	1,5
12	2,0	1,5
Medián	1,5	1,5

Ačkoliv u tablety podle stavu techniky se dosáhne poněkud vyšší maximální koncentrace v plazmě než u prostředku ve formě kapslí, 3,81 $\mu\text{g/ml}$ proti 2,54 $\mu\text{g/ml}$, tabulka IIIb, vzrůst je mnohem
 5 menší, než vzrůst získaný tabletou podle vynálezu, který vede ke zvýšení z 2,95 $\mu\text{g/ml}$ na 5,60 $\mu\text{g/ml}$, jak se uvádí v tabulce IIIa výše. Navíc mají tablety podle stavu techniky stejnou hodnotu mediánu $T_{\max}$ jako prostředek ve formě kapslí.

Tablety kyseliny tolfenamové podle vynálezu mají tedy
 10 podstatně zvýšenou maximální koncentraci v plazmě, které se dosáhne v podstatně kratší době, nejen ve srovnání se známých

prostředkem ve formě kapslí, ale také ve srovnání se známou tabletou obsahující kyselinu tolfenamovou. Navíc dosahuje tableta podle vynálezu vyšší celkové plochy pod křivkou koncentrace v plazmě, než dva ostatní prostředky, což znamená, že je možno dosáhnout vyššího
5 využití aktivní složky.

Výše uvedené výsledky jsou dále ilustrovány v obr. 1, kde jsou uvedeny křivky střední koncentrace v plazmě pro tyto tři prostředky.

Testy rozpustnosti

10 Testy rozpustnosti se provádějí podle evropského lékopisu Ph. Eur. V.5.4 s použitím přístroje s lopatkami pracujícího při rychlosti 100 ot/min.

Na počátku se připraví následující roztok: 40,8 g KH_2PO_4 se rozpustí v 1500 ml vody. Pomocí 40 % roztoku NaOH se pH nastaví na
15 7,2 a přidá se 4500 ml vody.

Testovaná tableta/kapsle se přidá k 1000 ml média při 37 °C připraveného zředěním 150 ml 96 % ethanolu do 1000 ml výše uvedeným roztokem. Po 3, 5, 10, 15, 30 a 60 minutách se odebírají vzorky 10 ml a analyzují UV spektrometrií při 289 nm s použitím média
20 jako reference a roztoku 25 mg kyseliny tolfenamové v 50,00 ml 0,1 N NaOH zředěného v poměru 2 → 100 médiem jako standardu.

V obr. 2 jsou ukázány křivky rozpouštění pro tabletu podle vynálezu a tabletu podle stavu techniky a prostředky ve formě kapslí. Je evidentní mnohem rychlejší rozpouštění tablety podle vynálezu.

25 V předcházejícím textu byl vynález popsán pomocí konkrétních příkladů výhodných provedení. Bude však zřejmé, že odborník v oboru může provádět různé modifikace, aniž by se odchýlil od myšlenky a předmětu vynálezu.

Zastupuje:

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Tableta, vyznačující se tím, že obsahuje
5 kyselinu tolfenamovou a její farmaceuticky přijatelné soli jako
aktivní složky, kde uvedená aktivní složka má střední velikost
částic $\leq 10 \mu\text{m}$, kde uvedená tableta dále obsahuje kyselinu
alginovou nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl v množství
1,5 až 6,0 % hmotnostních a rozvolňovadlo s vysokým
10 uvolňováním v množství alespoň 6 % hmotnostních.

2. Tableta podle nároku 1, vyznačující se tím,
že rozvolňovadlo s vysokým uvolňováním je zvoleno ze
skupiny zesíťené polyvinylpyrrolidony, zvláště krosповidon,
15 modifikované škroby, zvláště sodné soli glykolátu škrobu,
Starch 1500, sodné soli kroskarmelózy, LHPC, tj.
nizkosubstituované hydroxypropylcelulózy, a Veegum.

3. Tableta podle nároku 1 nebo 2, vyznačující se
20 tím, že rozvolňovadlo s vysokým uvolňováním je
přítomno v množství alespoň 8 % hmotnostních, zvláště
v množství alespoň 10 % hmotnostních a s výhodou v množství
alespoň 12 % hmotnostních.

- 25 4. Tableta podle některého z nároků 1 až 3, vyznačující
se tím, že rozvolňovadlo s vysokým uvolňováním je
přítomno jako extragranulární rozvolňovací prostředek.

5. Tableta podle některého z nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e rozvolňovadlo s vysokým uvolňováním je přítomno jak jako intragranulární rozvolňovací prostředek, tak i jako extragranulární rozvolňovací prostředek.
- 5
6. Tableta podle některého z nároků 1 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e jako granulační prostředek je přítomna kyselina alginová nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.
- 10
7. Tableta podle některého z nároků 1 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e velikosti částic aktivní složky bylo dosaženo mletím nebo mikronizací.
- 15
8. Tableta podle některého z nároků 1 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e specifický povrch aktivní složky je v rozmezí od 1,0 do 4,0 m²/cm³.
- 20
9. Tableta podle některého z nároků 1 až 8, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e obsahuje od 40 do 70 % hmotnostních aktivní složky, od 2,5 do 5,0 % hmotnostních kyseliny alginové nebo její farmaceuticky přijatelné soli, od 6 do 10 % hmotnostních intragranulární sodné soli glykolátu škrobu, od 3 do 5 % hmotnostních extragranulární sodné soli glykolátu škrobu a od 1 do 3 % hmotnostních extragranulární sodné soli kroskarmelózy, přičemž zbytek do 100 % hmotnostních je tvořen běžnými tabletovacími pomocnými látkami, jako jsou plniva, pojiva, rozvolňovadla, kluzné látky apod.
- 25

10. Tableta podle některého z nároků 1 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e obsahuje jednotkovou dávku kyseliny tolfenamové nebo její farmaceuticky přijatelné soli o velikosti přibližně 200 mg kyseliny tolfenamové nebo násobek takové jednotkové dávky, a že má celkovou hmotnost 350 až 400 mg na jednotkovou dávku, s výhodou přibližně 375 mg na jednotkovou dávku.
11. Tableta podle některého z nároků 1 až 10, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e je schopna poskytnout střední koncentraci kyseliny tolfenamové v plazmě přibližně 2,00 µg/ml do půl hodiny po podání.
12. Způsob výroby tablety podle některého z nároků 1 až 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e obsahuje následující kroky:
- a) mísení aktivní složky zvolené z kyseliny tolfenamové a jejích farmaceuticky přijatelných solí o střední velikosti částic $\leq 10 \mu\text{m}$ s rozvolňovadlem a popřípadě dalšími intragranulárními pomocnými tabletovacími látkami,
 - b) hnětení výsledné směsi s roztokem nebo disperzí kyseliny alginové nebo její farmaceuticky přijatelné soli za vytvoření vlhké homogenní hmoty, přičemž kyselina alginová nebo její farmaceuticky přijatelná sůl se používá v množství pro poskytnutí koncentrace v hotové tabletě 1,5 až 6,0 % hmotnostních, a granulace vlhké homogenní hmoty,
 - c) sušení získaných granulí, popřípadě po mísení s plnivem a/nebo dalšími pomocnými tabletovacími látkami,
 - d) mísení sušených granulí s rozvolňovadlem a popřípadě dalšími extragranulárními pomocnými tabletovacími látkami, a

e) lisování výsledné směsi do tablet,

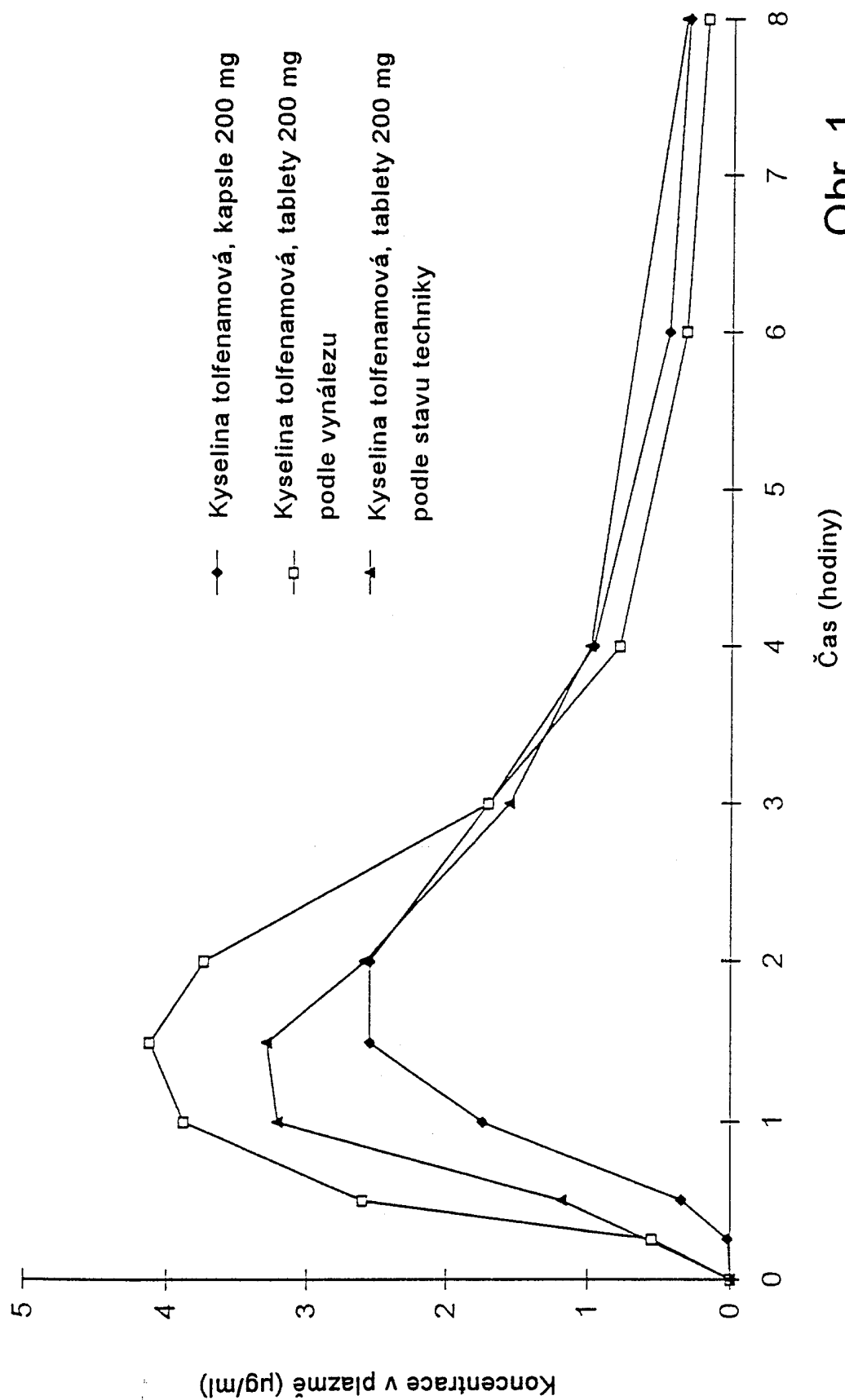
s podmínkou, že rozvolňovadlo použité v kroku a) a/nebo d) obsahuje jedno nebo více rozvolňovadel s vysokým uvolňováním v celkovém množství pro poskytnutí koncentrace rozvolňovadla s vysokým uvolňováním v hotové tabletě alespoň 6 % hmotnostních.

13. Použití kyseliny tolfenamové nebo její farmaceuticky přijatelné soli se střední velikostí částic $\leq 10 \mu\text{m}$ v kombinaci s kyselinou alginovou nebo její farmaceuticky přijatelnou solí a rozvolňovadlem s vysokým uvolňováním pro výrobu tablety pro léčení bolesti, zánětu, migrény, bolestivé menstruace a horečky, zvláště pro akutní léčení těchto stavů, přičemž kyselina alginová nebo její farmaceuticky přijatelná sůl a rozvolňovadlo s vysokým uvolňováním se používají v množstvích 1,5 až 6,0 % hmotnostních, resp. 6 % hmotnostních.

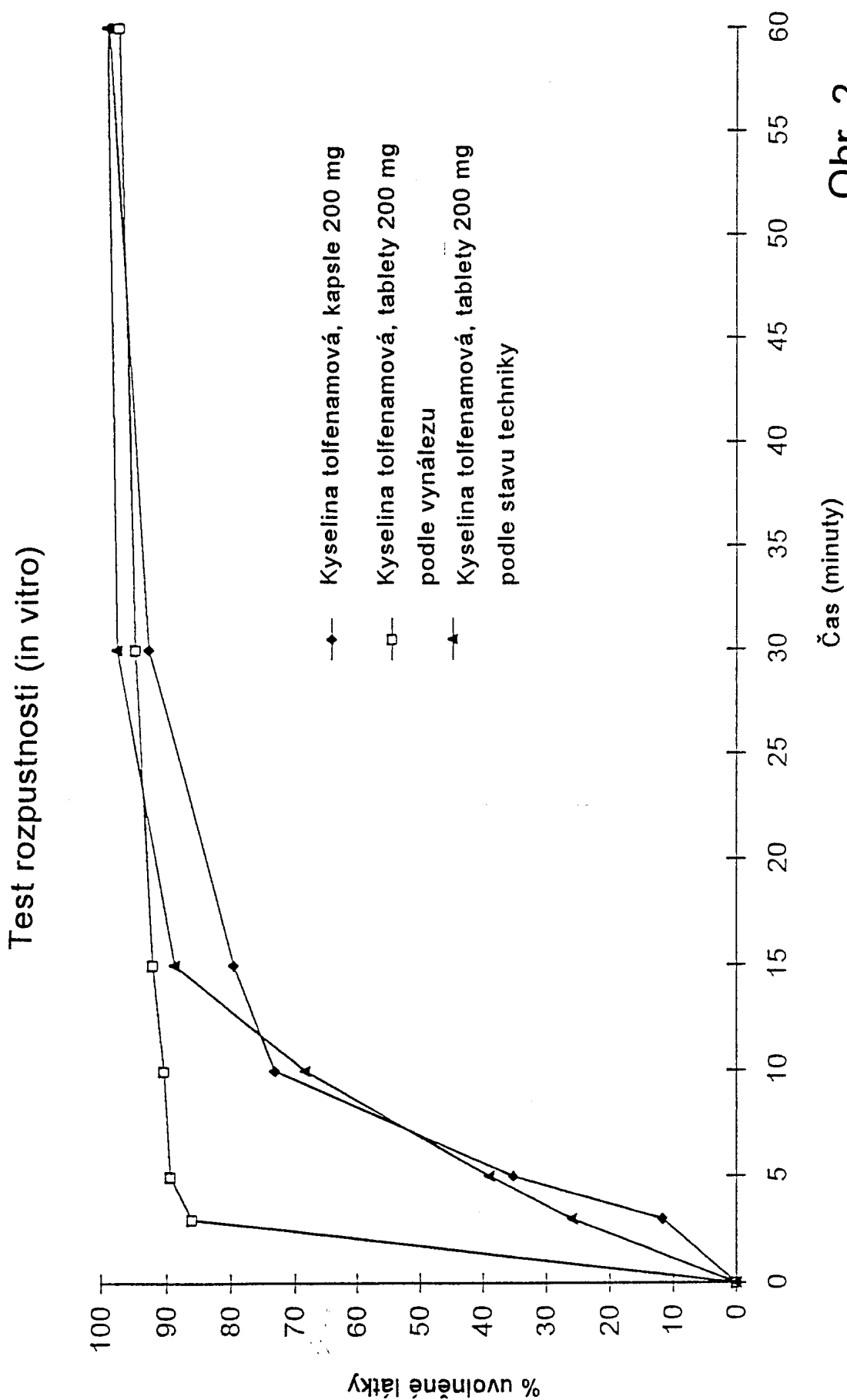
~~Zastupuje:~~

31.08.98
1943-98

Biologická dostupnost prostředků s obsahem kyseliny
tolfenamové, křivky střední koncentrace v plazmě



Obr. 1

31.09.98
1943-98

Obr. 2