



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **238 529 A5**4(51) **A 61 K 31/19**  
**A 61 K 9/30****AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN**

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht.

(21)	AP A 61 K / 282 437 7	(22)	04.11.85	(44)	27.08.86
(31)	P3440288.8-41	(32)	05.11.84	(33)	DE

(71)	siehe (72)
(72)	Gergely, Gerhard, Dr., 1050 Wien, Gartenstraße 5; Gergely, Thomas, Dr.; Gergely, Irmgard, AT
(73)	siehe (72)

**(54) Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung mit einem Gehalt an Ibuprofen**

(57) Die Ibuprofen-Partikel sind mit einem Überzug aus Fumarsäure und wenigstens einem Pseudokolloid, z. B. Xanthan und/oder Maltodextrin, umhüllt. Die Zubereitung kann auch eine Brause Mischung aus Zitronensäure und Calciumcarbonat enthalten, wobei das letztere die Zitronensäure unter Haftvermittlung durch eine Bindschicht umhüllt, die durch Anreaktion des Calciumcarbonates mit der oberflächennahen Schicht der Zitronensäurekristalle gebildet ist. Zweckmäßig werden die Ibuprofen-Partikel in einer Vakuummischmaschine unter Vakuum mit dem Überzug aus dem wenigstens einen Pseudokolloid und Fumarsäure umhüllt und anschließend vakuumgetrocknet, wobei vorzugsweise zuerst das Ibuprofen mit Pseudokolloid gemischt und unter Vakuum nur angetrocknet wird, worauf nach Zusatz von Fumarsäure die völlige Trocknung erfolgt.

#### **Erfindungsanspruch:**

1. Verfahren zum Herstellen einer pharmazeutischen Zubereitung mit einem Gehalt an Ibuprofen, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Ibuprofen-Partikel in einer Vakuummaschine unter Vakuum mit dem Überzug aus dem wenigstens einen Pseudokolloid und Fumarsäure umhüllt und anschließend vakuumentrocknet werden.
2. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß zunächst das Ibuprofen und das Pseudokolloid bzw. die Pseudokolloide mit Wasser in der Vakuummaschine bei einem Druck von ca. 0,1 bar gemischt werden, und das nach Abtrocknen bis auf ca. 0,2 bar die Fumarsäure zugegeben wird, woraufhin das völlige Trocknen erfolgt.
3. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Ibuprofen-Partikel mit einem Überzug aus wenigstens einem Pseudokolloid und Fumarsäure umhüllt sind.
4. Verfahren nach Punkt 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß das Pseudokolloid Xanthan enthält.
5. Verfahren nach Punkt 3 oder 4, **gekennzeichnet dadurch**, daß das Pseudokolloid Maltodextrin enthält.
6. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, **gekennzeichnet dadurch**, daß ein Gehalt an einer Brausemischung besteht.
7. Verfahren nach Punkt 6, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Brausemischung Zitronensäure und Calciumcarbonat aufweist, wobei das Calciumcarbonat die Zitronensäure unter Haftvermittlung durch eine Bindschicht umhüllt, die durch Anreaktion des Calciumcarbonates mit der oberflächennahen Schicht der Zitronensäurekristalle gebildet ist.

#### **Anwendungsgebiet der Erfindung**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung mit einem Gehalt an Ibuprofen, die in der Medizin angewendet wird.

#### **Charakteristik der bekannten technischen Lösungen**

Es ist bekannt, daß es Wirkstoffe gibt, die aus einer in Mund- und Rachenhöhle stark schleimhautreizenden Säure bestehen bzw. einen diesbezüglich stark reizenden Säurerest aufweisen. Ein derartiger, im übrigen schwer- bis unlöslicher Wirkstoff ist das Ibuprofen.

Ibuprofen ist ein Wirkstoff, der zur Rheuma- und Arthritisbekämpfung zunehmende Bedeutung gewonnen hat. Er ist in Wasser unlöslich, hat aber einen sehr unangenehmen Geschmack; insbesondere werden die Schleimhäute der Speiseröhre gereizt, offensichtlich durch die Zusammensetzung (2-(4-Isobutylphenyl)propionsäure). Ebenfalls aus der Literatur ist bekannt, daß Ibuprofen gastro-intestinales Blutn hervorrufen kann, ähnlich wie die Acetylsalicylsäure, insbesondere dann, wenn diese Substanz in höherer Konzentration, sei es in Form einer Tablette oder einer Kapsel, an die Magenwand gerät. Es ist daher ein therapeutischer Vorteil, wenn diese Substanz bereits vor Einnahme in Wasser suspendiert wird, so daß sich lokale Überkonzentrationen im gastro-intestinalen Trakt nicht mehr entwickeln können. Diese Suspendierung in Wasser ist aber aus geschmacklichen Gründen ohne zusätzliche Maßnahmen nicht möglich, da Teile des Wirkstoffes im Mund an der Speiseröhre hängenbleiben und dort zu kratzenden und reizenden Geschmackssensationen führen.

#### **Ziel der Erfindung**

Mit der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, die Ibuprofen enthält, zur Verfügung gestellt, wobei der negative geschmackliche Effekt der bisherigen Ibuprofenpräparate effektiv verhindert und eine problemlose orale Einnahme gewährleistet wird.

#### **Darlegung des Wesens der Erfindung**

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine pharmazeutische Zubereitung der eingangs genannten Art, sowie ein Verfahren zu deren Herstellung anzugeben, welche den negativen geschmacklichen Effekt der bisherigen Ibuprofenpräparate beseitigt und die problemlose orale Einnahme von ibuprofenhaltigen Arzneimitteln gewährleistet.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe bei einer pharmazeutischen Zubereitung der gattungsgemäßen Art dadurch gelöst, daß die Pseudokolloid und Fumarsäure umhüllt sind.

Dabei kann vorgesehen sein, daß das Pseudokolloid Xanthan und/oder Maltodextrin aufweist.

Weiterhin ist die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung gegebenenfalls gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Brausemischung.

Dabei kann vorgesehen sein, daß die Brausemischung Zitronensäure und Calciumcarbonat aufweist, wobei das Calciumcarbonat die Zitronensäure unter Haftvermittlung durch eine Bindschicht umhüllt, die durch Anreaktion des Calciumcarbonates mit der oberflächennahen Schicht der Zitronensäurekristalle gebildet ist.

Das erfindungsgemäß vorgeschlagene Verfahren zum Herstellen einer pharmazeutischen Zubereitung der erfindungsgemäßen Art ist dadurch gekennzeichnet, daß die Ibuprofenpartikel in einer Vakuummischmaschine unter

Vakuum mit dem Überzug aus dem wenigstens einen Pseudokolloid und Fumarsäure umhüllt und anschließend vakuumgetrocknet werden.

Dabei kann insbesondere vorgesehen sein, daß zunächst das Ibuprofen, und das Pseudokolloid bzw. die Pseudokolloide mit Wasser in der Vakuummischmaschine bei einem Druck von ca. 0,1 bar gemischt werden; und daß nach Antrocknen auf ca. 0,2 bar die Fumarsäure zugegeben wird, woraufhin das völlige Trocknen erfolgt.

Der Erfindung liegt die Erkenntnis zugrunde, daß der negative geschmackliche Effekt der bisherigen Ibuprofenpräparate dadurch beseitigt werden kann, daß man Ibuprofen mit Pseudokolloiden und Fumarsäure umhüllt; durch die Einhüllung der Ibuprofen-Kristalle in das Pseudokolloid bei gleichzeitiger Anwesenheit von Fumarsäure, die einen niedrigeren pH-Wert aufweist, wird der negative Geschmackseffekt verhindert; die Pseudokolloide bewerkstelligen lediglich die Funktion der Verklammerung des wasserunlöslichen Ibuprofens mit der schwer löslichen Fumarsäure. Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung bzw. die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens erfolgen dabei im übrigen zweckmäßiger- und vorteilhafterweise mittels einer Vakuummischmaschine und mittels eines Verfahrens, wie es Gegenstand der DE-OS 3434774.7 ist, auf die zur ergänzenden Erläuterung des Erfindungsgedankens insoweit in vollem Umfang Bezug genommen wird. Nachstehend ist die Erfindung anhand von Ausführungsbeispielen im einzelnen erläutert.

#### **Ausführungsbeispiele**

##### **Beispiel 1:**

200 Teile Ibuprofen werden mit einer Lösung von 10 Teilen Xanthan und 10 Teilen Maltodextrin in 50 Teilen Wasser behandelt; vor dem völligen Trocknen in Vakuum werden bei ca. 200 mbar 20 Teile Fumarsäure zugesetzt. Nach dem völligen Trocknen entsteht ein Granulat, das auf eine Korngröße von ca. 0,3 mm gemahlen wird.

Diese Teilchen können nun in einer Instanttechnologie auf Kristallzucker aufgebracht werden, wobei vorzugsweise die 10 bis 15fache Menge Zucker angewendet wird und die doppelte Menge Zitronensäure hinzugefügt werden kann.

Stellt man ein derartiges Gemisch auf eine Einzeldosis von 20 mg Ibuprofen her, dann entsteht bei geeigneter Aromatisierung ein angenehmes Getränk, das keinerlei Sensationen auf die Schleimhäute mehr ausübt.

##### **Beispiel 2:**

Dasselbe System, wie vorher geschildert, kann verbessert werden, indem man eine Brausemischung von Zitronensäure und Calciumcarbonat beifügt.

Man läßt 50 Teile Zitronensäure mit 50 Teilen Calciumcarbonat im Vakuum reagieren, indem man 5 Teile 50%iges Ethanol hinzufügt. Dieser Brauseteil wird getrocknet und in 5facher Menge dem nach Beispiel 1 behandelten Ibuprofen hinzugefügt. Ein so hergestelltes Produkt zeigt den selbstsuspendierenden Effekt einer langsamen Brausemischung, wobei offensichtlich die vorhandenen Calciumionen einen weiteren Verbesserungseffekt auf den Geschmack des Ibuprofen ausüben.