# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

**2617-98**

(19)

ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **19. 02. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **21.02.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/9603699**

(33) Země priority: **GB**

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

(86) PCT číslo: **PCT/EP97/00841**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/30699**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[6]:
**A 61 K 9/20**
**A 61 K 31/19**

(71) Přihlašovatel:
THE BOOTS COMPANY PLC, Nottingham, GB;

(72) Původce:
Price Ian Ashley, Nottingham, GB;

(74) Zástupce:
Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Dávkovací formy ibuprofenu**

(57) Anotace:
Pevná nešumivá stlačená dávkovací forma obsahující ibuprofenové léčivo a nosič obsahující stlačitelné plnivo kombinované s činidlem pro rozpad, kde ibuprofenové léčivo je přítomno v množství 35 % hmotnosti dávkovací formy nebo více, charakterizovaná tím, že nosič dále obsahuje uhličitan nebo hydrouhličitan alkalického kovu v takovém množství, že dávkovací forma má pevnost v tlaku v rozmezí 65 až 150 N /6,5 až 15 Kp/ a čas rozpadu kratší než 10 minut. Tyto rychle se rozpadající prostředky jsou velmi cenné při léčbě bolesti a horečky.

CZ 2617-98 A3

18.08.98

# DÁVKOVACÍ FORMY IBUPROFENU

## Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nešumivých stlačených pevných dávkovacích forem pro orální podávání, způsobu přípravy takových forem a jejich terapeutického využití.

## Dosavadní stav techniky

Ibuprofen, tedy 2-(4-isobutylfenyl)propionová kyselina, je dobře známé léčivo s analgetickými, protizánětlivými a antipyretickými vlastnostmi. Obvykle se prodává ve formě racemického ibuprofenu (ekvimolární množství S-(+)-ibuprofenu a R-(-)-ibuprofenu). Také může být ve formě čistého enantiomeru, zejména S-(+)-ibuprofenu, který je aktivní formou racemického ibuprofenu. Ibuprofen je také dostupný ve formě soli, například jako sodná sůl ibuprofenu. Ibuprofen je ve Velké Británii dostupný na lékařský předpis (například Brufen (RTM)), zejména pro léčbu bolestivých a zánětlivých onemocnění včetně revmatoidní arthritidy, ankyloidní spondylitidy, osteoarthritidy, pooperačních bolestí, poporodních bolestí, zranění měkkých tkání, obecně v dávkách do 3200 mg na den. Ibuprofen je také ve Velké Británii dostupný jako léčivo, které není na lékařský předpis (například Nurofen (RTM)), zejména pro léčbu symptomů bolesti a horečky, včetně bolesti hlavy, migrény, revmatické bolesti, svalové bolesti, bolesti zad, neuralgie, bolestivé menstruace, bolesti zubů a nachlazení a chřipky, obecně v dávkách do 1200 mg na den. Jednotlivá dávka ibuprofenu nebo jeho derivátů je obvykle 200 mg, 400 mg, 600 mg nebo 800 mg racemického ibuprofenu.

Hlavním úkolem v souvislosti s výše uvedenými poruchami je zrychlit začátek působení ibuprofenu, zejména při léčbě bolesti. Předpokládá se, že po rychlém rozpadu prostředku se rychle uvolňuje léčivo do těla, což vede k rychlému začátku léčebného působení ve srovnání se standardními dávkovacími formami. Je tedy potřebné připravit pevnou dávkovací formu pro

10.10.96

orální podávání upravenou tak, aby se v trávicím traktu rychle rozpadala. Je také výhodné, pokud se dávkovací forma připraví stlačením na standardním tabletovacím stroji s krokem granulace a sušení před tabletováním. Existuje však mnoho problémů při tvorbě prostředků, které jsou spojeny s přípravou rychle se rozpadajících pevných dávkovacích forem obsahujících ibuprofen. Jedním problémem je, že aby se získala léčebná dávka, pevné prostředky obvykle obsahují vysokou dávku léčiva, například 200 až 800 mg ibuprofenu, který takto tvoří značný podíl v dávkovací formě, t.j. vyšší než 35 % hmotnostních. Existuje tedy problém zahrnout ibuprofen do léčiva společně s excipienty vhodnými pro vznik tablet a excipienty vhodnými pro zajištění rychlého rozpadu do dávkovací formy, ale také připravit tabletu, která není příliš velká pro konzumaci pacientem a může být připravena standardním postupem. Dále musí být pevné dávkovací formy dostatečně tvrdé, aby odolaly při procesu přípravy, například při srážkách během potahování filmem v děrovaném rotačním bubnu a při balení, atd., ale musí mít vhodnou rozpadovou charakteristiku, aby se zajistilo rychlé uvolnění léčiva z prostředku. Dalším požadovaným rysem je, aby prostředek obsahující směs požadovaných složek byl schopný stlačení bez nalepení na otvory tabletovacího stroje.

Dříve bylo zjištěno, že malé zvýšení tlaku při tabletování, kterým by se dosáhlo zlepšení tvrdosti, vede k výraznému zvýšení času rozpadu získaných tablet. Tedy, pokud se složky stlačují, je obtížné použít standardní tabletovací lisovací tlak za dosažení vhodného času rozpadu tablet a dodržení přijatelné velikosti tablet o dostatečné tvrdosti.

Německý patent 3922441A se snaží zlepšit tabletovatelnost prostředků obsahujících ibuprofen a uvádí, že toho může být dosaženo pomocí celkového nebo částečného převedení ibuprofenu na jeho vápenatou sůl a tabletování této soli. Bylo uvedeno, že prostředky mohou obsahovat S-(+)-ibuprofen nebo jeho amonnou, sodnou nebo draselnou sůl. Vápenatá sůl a případné jiné aktivní formy ibuprofenu mohou být do tablet začleněny jako zvláště

připravené sloučeniny nebo mohou být soli připraveny *in situ* během přípravy tablet reakcí mezi ibuprofenem (kyselé léčivo) a roztokem nebo suspenzí činidla obsahujícího jednu nebo více následujících látek: oxid vápenatý, hydroxid vápenatý, uhličitan vápenatý, hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid amonný, uhličitan sodný, hydrogenuhličitan sodný, uhličitan draselný, hydrogenuhličitan draselný, uhličitan amonný, hydrogenuhličitan amonný (v množství 25 % až 110 % vzhledem k množství ibuprofenu). Získaná směs se potom granuluje, pokud je to nutné suší, a potom se tabletuje po přidání vhodných jiných přísad. Specifikace uvádí, že záleží na poměru jiných solí použitých s vápenatou solí, amonné soli a soli alkalických kovů zvyšují rozpustnost prostředku obsahujícího vápenaté soli, a tak kontrolují biologickou využitelnost, ale také zvyšují hygroskopicitu a lepivost. Pro tabletování jsou obě tyto vlastnosti nežádoucí. Patent se nezabývá zkrácením času rozpadu.

Podstata vynálezu

Nyní jsme zjistili, že začleněním uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu do prostředku pro stlačení může být připravena pevná dávkovací forma přijatelné velikosti obsahující ibuprofenové léčivo, která se rychle rozpouští a je dostatečně tvrdá. Předkládaný vynález je založen na zjištění, že přidání uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu zlepší stlačitelnost prostředku obsahujícího stlačitelné plnivo ve spojení s činidlem pro rozpad, vede k pevné dávkové formě s dobrou tvrdostí a rozpadovou charakteristikou. Zjištění v německém patentu 3922441A o prostředcích obsahujících vápenatou sůl popřípadě se sodnou nebo draselnou solí ibuprofenu, která se připraví *in situ* v přítomnosti kapaliny během tabletování, není předmětem předkládaného vynálezu.

Předkládaný vynález tedy poskytuje pevnou nešumivou stlačenou dávkovací formu obsahující ibuprofenové léčivo a nosič obsahující stlačitelné plnivo společně s činidlem pro rozpad,

kde ibuprofenové léčivo je přítomno v množství 35 % hmotnostních, nebo více, dávkovací formy, která je charakterizována tím, že nosič zahrnuje uhličitan nebo hyrogenuhličitan alkalického kovu v takovém množství, že dávkovací forma je pevná v tlaku v rozsahu 65 až 150 N (6,5 až 15 Kp) a čas rozpadu je kratší než 10 minut, pod podmínkou, že ibuprofenové léčivo neobsahuje vápenaté soli ibuprofenu v kombinaci se solí alkalického kovu ibuprofenu.

Termín „ibuprofenové léčivo" zahrnuje ibuprofen, S(+) a R(-) enantiomery a jejich směsi, soli, hydráty a jejich deriváty.

Pevnost v tlaku je mírou tvrdosti stlačené dávkovací formy. Je to tlak potřebný ke zničení tablety. Pevnost v tlaku pevné dávkovací formy se může měřit pomocí jakéhokoli přístroje upraveného pro tyto účely, t.j. mačkáním dávkovací formy mezi dvěma čelistmi svěráku a měřením průměrné síly potřebné k rozlomení tablety. Vhodná testovací zařízení na pevnost v tlaku jsou dostupná od Monsanto, Erweka a Schleuniger (ruční nebo automatická obsluha). Čas rozpadu znamená čas potřebný pro rozpad tablety ve vodném médiu podle testu popsaného v European Pharmacopoeia 1986, Ref. V.5.1.1 (aktualizováno v roce 1995).

Uhličitany a hydrogenuhličitany alkalických kovů se normálně nepoužívají jako kompresní materiály. Nepředpokládalo se, že nahrazení části stlačitelného plniva v prostředku dílem značně nestlačitelného uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu může vést k pevné dávkovací formě, která má jak dobré vlastnosti v pevnosti v tlaku, tak dobré rozpadové vlastnosti. Také se zjistilo, že jiné rozpustné látky, jako je laktóza, sacharóza, mannitol, citrát sodný a chlorid sodný neposkytují tablety, které jsou uspokojivě stlačitelné, pevné v tlaku a mají dobré rozpadové vlastnosti a přijatelnou velikost, které se dosáhne použitím hydrogenuhličitanu nebo uhličitanu alkalického kovu v dávkovacích formách podle předkládaného vynálezu.

Uhličitany a hydrogenuhličitanu alkalických kovů jsou rozpustné látky, které byly původně určeny pro použití v šumivých tabletách, například s kyselou složkou v šumivém páru (viz například WO 94/10994) nebo pro prevenci začátku šumivé reakce například během skladování. Šumivé tablety se rozpadají pomocí reakce mezi kyselinou a bází zejména za přítomnosti vody za uvolňování oxidu uhličitého. Systém rozpadávání nešumivých dávkových forem podle předkládaného vynálezu, které jsou určeny pro polykání, a při kterém není žádoucí šumivá reakce, je jiný než u šumivého systému. Dávkovací formy podle předkládaného vynálezu neobsahující jakoukoli kyselou složku, která by mohla s uhličitanem nebo hydrogenuhličitanem alkalického kovu reagovat ve smyslu šumivé reakce.

Hydrogenuhličitan sodný je také známý pro použití jako antacidum a dříve se kombinoval s ibuprofenem v tabletových prostředcích pro jeho antacidní vlastnosti, viz. například japonský patent 63198620A. Tento dokument však neobsahuje ustanovení týkající se začlenění ibuprofenu a hydrogenuhličitanu sodného do tablet se stlačitelným plnivem v kombinaci s rozpadovou složkou nebo vznik pevných dávkových forem, které jsou pevné v tlaku a mají rozpadové vlastnosti, které jsou charakteristické pro prostředky podle předkládaného vynálezu.

Hydrogenuhličitan sodný byl také původně určen pro použití v prostředcích rozpustných ve vodě, které tvoří přijatelně chutnající nápoje obsahující ibuprofen (33 až 46 % hmotnostních), L-arginin (34 až 51 % hmotnostních) a hydrogenuhličitan sodný (9 až 29 % hmotnostních) (US-4834966). Tento patent však nepopisuje jiné složky prostředku vhodné pro zajištění pevnosti v tlaku a rozpadové charakteristiky podle předkládaného vynálezu.

US patent 4873231 se týká snížení toxicity soli ibuprofenu kombinací soli s jedním až pěti molárními přebytky hydrogenuhličitanu nebo uhličitanu. Příklad 13 popisuje, že sodná sůl

ibuprofenu se stlačí do tablet s jedním ekvivalentem hydrogenuhličitanu sodného nebo draselného za získání dávky 200 nebo 400 mg ibuprofenu. Nejsou udány žádné další podrobnosti o prostředcích, a proto vynález neposkytuje ustanovení týkající se přípravy pevné dávkové formy, která je pevná v tlaku a má rozpadové vlastnosti, které jsou charakteristické pro předkládaný vynález.

Evropská patentová přihláška 418043A uvádí, že ačkoli sloučeniny vybrané z hydrogenuhličitanů alkalických kovů, monohydrogenfosforečnanů alkalických kovů a tribazických citrátů alkalických kovů mohou být použity pro zakrytí chuti solí ibuprofenu rozpustných ve vodě, jiné látky jako uhličitany alkalických kovů nemohou být použity, protože při použití dostatečného množství pro zakrytí chuti má vzniklý vodný roztok nepřijatelně vysoké pH pro orální podávání. Prostředky použité v tomto patentu jsou obvykle ve formě volného prášku vhodně umístěného do jednotlivé dávky v sáčku. Dále je uvedeno, že prostředky mohou být jakékoli jiné formě, jako je tableta rozpustná ve vodě vhodná pro rozpuštění ve vodě, která může obsahovat malé množství šumivého páru pro usnadnění disperze tablety pro přidání vody. Není však uvedena nešumivá pevná dávkovací forma charakterizovaná pevností v tlaku a rozpadovými vlastnostmi podle předkládaného vynálezu.

Předkládaný vynález umožňuje, aby byl jakýkoli ibuprofenový lék upraven do pevné dávkovací formy za použití nosičů běžných pro ibuprofenová léčiva. Kvůli rozdílným vlastnostem různých ibuprofenových léků, jako je teplota tání, krystalová forma, velikost částic, výsledný tlak atd. je obtížné najít společný nosič, který umožňuje všem formám ibuprofenu stlačení do pevné dávkové formy. Pokud se tedy dřívější vynálezy týkají charakteristik prostředků potřebných pro dávkové formy ibuprofenu a/nebo stlačení do pevných dávkovacích forem, v mnoha případech se vynálezy týkají zvlášť buď ibuprofenu nebo soli ibuprofenu. Například evropský patent 298666A, WO 90/08542, WO 89/02266 a US patent 4609675 se všechny týkají

přímo stlačitelných prostředků obsahujících ibuprofen jako aktivní složku, ale netýkají se jeho solí. Je tedy zvláště výhodné, že dávkovací formy podle předkládaného vynálezu zahrnují jak ibuprofen, tak jeho soli, zejména soli jako je sodná sůl, u které je stlačení do dávkovací formy zvláště obtížné.

Uhličitany a hydrogenuhličitany alkalických kovů zvyšují stlačitelnost stlačitelného plniva v kombinaci s ibuprofenovým léčivem. Použití uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu tedy umožňuje zmenšení množství stlačitelného plniva, které by se běžně použilo v prostředcích pro dosažení uspokojivé stlačitelnosti. Toto je výhoda ibuprofenových léčiv, které se obvykle podávají ve velkých dávkách. Toto snížení množství přísad v prostředku je cenné, protože umožňuje přijatelnou velikost připravovaných dávkovacích forem. V souladu s předkládaným vynálezem celkové množství stlačitelného plniva a uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu, které může být použito, je nižší než množství stlačitelného plniva kombinovaného s rozpadovou složkou, která může být potřebná v nepřítomnosti uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu pro získání dávkovací formy s uspokojivou tvrdostí a rozpadovou charakteristikou.

Pevné dávkovací formy podle předkládaného vynálezu jsou upraveny pro přímé podávání pacientovi za dosažení požadovaného léčebného účinku. Nejsou určeny pro rozpouštění nebo dispergování ve vodě před podáváním. Stlačené dávkovací formy podle předkládaného vynálezu dále nepotřebují další zpracování po stlačení prostředku obsahujícího směs složek pro přípravu pevné dávkovací formy.

Molekula ibuprofenu existuje ve dvou enantiomerních formách a termín ibuprofenové léčivo, který se ve vynálezu používá, zahrnuje jednotlivé enantiomery, zejména S(+)-ibuprofen, a jejich směsi v jakémkoli poměru včetně směsi 1:1, která je zde pojmenována jako racemický ibuprofen. Ibuprofenové léčivo může

být také přítomno ve formě jakékoli soli nebo jiného derivátu ibuprofenu nebo jeho enantiomerů. Pokud je to nutné, ibuprofenové léčivo může obsahovat jednu nebo více aktivních složek ibuprofenu, jako je racemický ibuprofen a S(+)-ibuprofen v kombinaci. My však dáváme přednost, pokud ibuprofenové léčivo obsahuje jednu ibuprofenovou aktivní složku. Ibuprofenové léčivo může být také přítomno v různých stupních hydratace. Předkládaný vynález zahrnuje jak bezvodou, tak hydratované formy, například monohydrát nebo dihydrát. Obvykle se používá nejstabilnější bezvodá nebo hydratovaná forma. Ibuprofenové léčivo je s výhodou ve formě soli racemického S(+)-ibuprofenu. Mezi representativní příklady patří soli alkalických kovů, například sodné nebo draselné soli ibuprofenu; soli kovů alkalických zemin, například vápenaté nebo hořečnaté soli ibuprofenu; soli kovů, například hlinité soli ibuprofenu; soli aminokyselin například soli lysinu nebo arginunu s ibuprofenem; nebo amoniové soli, například soli meglumínu s ibuprofenem. Ibuprofenová léčiva jsou s výhodou jednotlivé soli vybrané z solí alkalických kovů, solí aminokyselin a solí aminů. Výhodnější je v souladu s předkládaným vynálezem použití rozpustných solí ibuprofenu, například solí alkalických kovů jako jsou sodná nebo draselná sůl, ale tyto látky jsou špatně stlačitelné. Například sodná sůl je vločkovitá, měkká a lepivá látka. To samo neumožňuje úpravu do dávkové formy, protože je těžké tuto sůl stlačit. Je také obtížné granulovat sodnou sůl před stlačením do tablet s jiným excipientem. Obvykle je nutné v tomto stupni látku zpracovat mletím, aby bylo možné připravit uspokojivé tablety. Žádné takovéto zpracování sodné soli však není nutné v souladu s předkládaným vynálezem. Další výhodou tedy je použití sodné soli ibuprofenu z přípravy surové látky ve velkém měřítku. Tyto rozpustné soli ibuprofenu mají také tu výhodu, že jsou rozpustnější ve vodném médiu, což vede k urychlení začátku působení ve srovnání se značně nerozpustnými formami ibuprofenu. Sodná sůl ibuprofenu je zvláště výhodná, zejména sodná sůl racemického ibuprofenu. Bylo zjištěno, že dihydrát sodné soli racemického ibuprofenu je

zvláště stabilní hydratovanou formou, dáváme tedy ve stlačených dávkovacích formách podle předkládaného vynálezu přednost použití dihydrátu sodné soli.

Velikost částic ibuprofenového léčiva by měla být taková, aby usnadnila způsob zpracování, například umožnila tok během zpracování, a tak napomáhala procesu stlačování. Výhodná je tedy střední velikost částic v rozmezí 25 až 600 μm, s výhodou 50 až 300 μm, nejvýhodněji 150 až 250 μm.

Obvykle se požaduje co nejvyšší podíl ibuprofenového léčiva v dávkovací formě, aby se snížila velikost pevné dávkovací formy. Representativní dávkovací forma obvykle obsahuje ibuprofenové léčivo v množství 35 až 90 % hmotnostních ibuprofenu v prostředku, s výhodou 35 až 75 % hmotnostních, výhodněji 40 až 60 % hmotnostních a nejvýhodněji 45 až 55 % hmotnostních. Jednotlivá dávka může obsahovat ibuprofenové léčivo v množství 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg a 800 mg. Pokud se použijí soli nebo jiné deriváty, obvykle je přesná jednotlivá dávka vybrána tak, aby odpovídala ekvivalentu dávky ibuprofenu uvedené výše, například 256 mg dihydrátu sodné soli nebo 342 mg dl lysinové soli poskytne ekvivalentní dávku 200 mg ibuprofenu.

Uhličitan a hydrogenuhličitan alkalického kovu napomáhá při tvorbě pevné dávky, která je pevná v tlaku a má rozpadovou charakteristiku uvedenou výše. Uhličitan a hydrogenuhličitan alkalického kovu je vhodně zahrnut do dávkové formy v pevném stavu. Pro krok granulace před stlačením do pevné dávkové formy není nutné rozpouštět jej v rozpouštědle, například vodě. Vlastnosti pevnosti v tlaku a rozpadové vlastnosti dávkové formy se dosáhne přítomností pevného uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu v homogenní směsi s ibuprofenovým léčivem a stlačitelným plnivem s rozpadouvou složkou. Je zejména nutné, aby se částice ibuprofenového léčiva a uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu dokonale promíchaly.

Uhličitan nebo hydrogenuhličitan alkalického kovu použitý v souladu s předkládaným vynálezem může vhodně obsahovat uhličitan sodný nebo hydrogenuhličitan sodný nebo uhličitan draselný nebo hydrogenuhličitan draselný, buď samotné nebo ve směsi. Výhodným alkalickým kovem je sodík, tedy výhodnou složkou je uhličitan sodný nebo hydrogenuhličitan sodný. Uhličitany alkalických kovů mohou být dodány bezvodé nebo v různém stupni hydratace, například jako monohydrát a dekahydrát. Mohou být použity obě tyto formy. Zvýhodňujeme však bezvodou formu. Výhodným uhličitanem alkalického kovu pro použití v souladu s předkládaným vynálezem je tedy bezvodý uhličitan sodný.

Uhličitan nebo hydrogenuhličitan alkalického kovu je přítomen proto, aby napomáhal při tvorbě dávkovací formy ibuprofenového léčiva a aby se pomocí něho získala pevná dávkovací forma, která má pevnost v tlaku v rozmezí 65 až 150 N (6,5 až 15 Kp) a čas rozpadu nižší než 10 minut. Uhličitany nebo hydrogenuhličitany alkalických kovů jsou vhodně přítomny v množství 3 až 20 % hmotnosti dávkovací formy, s výhodou 4 až 16 % hmotnostních, výhodněji5 až 15 % hmotnostních a nejvýhodněji 6 až 10 % hmotnostních. Uhličitan nebo hydrogenuhličitan alkalického kovu má velikost částic v rozmezí 25 až 600 μm, výhodněji 50 až 100 μm. Ve výhodných dávkovacích formách je hmotnost uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu k ibuprofenovému léčivu v rozmezí 1:2 až 1:10 hmotnostním dílům. Ve zvláště výhodném provedení podle předkládaného vynálezu je dávkovací forma ve formě přímo stlačených tablet obsahujících 40 až 85 % hmotnostních sodné soli ibuprofenu a 5 až 15 % hmotnostních uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu sodného.

Nosiče tvoří vhodně do 65 % hmotnosti dávkovací formy. Výhodné dávkovací formy obsahují 25 až 65 % hmotnostních nosiče, výhodněji 40 až 60 % hmotnosti a nejvýhodněji 45 až 55 % hmotnosti nosiče. Ve výhodnějších dávkovacích formách je poměr ibuprofenového léčiva k nosiči v rozmezí 2:1 až 1:2

hmotnostních dílů a nosič obsahuje 5 až 20 % hmotnostních uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu sodného.

Nosič obsahuje složku stlačitelného plniva, která se použije v dostatečném množství společně s uhličitanem nebo hydrogenuhličitanem alkalického kovu pro zajištění toho, že prostředek obsahující ibuprofenové léčivo je schopen být tvarován, s výhodou přímo stlačen, do pevné dávkovací formy, která je pevná v tlaku v rozmezí 65 až 150 N (6,5 až 15 Kp) a rozpadá se v čase kratším než 10 minut. Složky se obvykle stlačují ve formě suché práškové směsi. Směs může obsahovat předem granulovaný produkt, například připravený granulací za vlhka nebo za sucha a popřípadě obsahující ibuprofenové léčivo, a suchý granulovaný produkt může být spojen s jinými suchými práškovými složkami, pokud je to nutné, a stlačen do pevné dávkovací formy. Obvykle ve stupni granulace za vlhka je v granulích přítomno ibuprofenové léčivo. Před stlačením se k připraveným granulím přidá uhličitan nebo hydrogenuhličitan alkalického kovu popřípadě s dalšími přísadami, jako je zvlhčovadlo. S výhodou se však k prostředku v případném granulačním kroku nebo před stlačením nepřidává žádná kapalina (t.j. voda). Také bude oceněno, že přímo stlačitelné prostředky jsou výhodné například při účinnějším tabletovacím procesu, a to při promísení složek a jejich následném stlačení, a snižuje se tedy nutnost granulace meziproduktu a sušení, což je nutné při jiných tabletovacích postupech.

Stlačitelná plnící složka je vhodně přítomna v množství 10 až 50 % hmotnosti dávkovací formy, s výhodou 20 až 50 % hmotnosti dávkovací formy, výhodněji 27 až 45 % hmotnosti, nejvýhodněji 30 až 40 % hmotnosti dávkovací formy. Poměr uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu ku stlačitelné plnící složce je s výhodou 2:1 až 1:10 hmotnostních dílů.

Příklady stlačitelných plnících složek jsou jeden nebo více derivátů celulosy, škrob a jeho deriváty (například předem želatinovaný škrob), rozpustné cukry (například laktózy,

sacharóza, dextrin), chlorid sodný, fosforečnan vápenatý, síran vápenatý, mannitol, sorbitol, cyklodextrin a maltodextrin. S výhodou mezi stlačitelná plniva patří deriváty celulosy.Mezi příklady vhodných derivátů celulosy patří methylcelulóza, hydroxymethylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, ftalát hydroxypropylmethylcelulózy, a mikrokrystalická celulóza. Výhodnými deriváty celulózy používanými v souladu s předkládaným vynálezem je mikrokrystalická celulóza. S výhodou dále deriváty celulózy mají velikost částic 100 µm, s výhodou 100 až 150 µm.

Ve výhodných dávkovacích formách tvoří deriváty celulózy 50 až 100 % hmotnosti stlačitelného plniva, výhodněji 70 až 100 % a nejvýhodněji 90 až 100 % hmotnosti stlačitelného plniva. Zbylou část stlačitelného plniva může tvořit jiné plnivo v této oblasti dobře známé, včetně plniv uvedených výše. Mezi výhodná stlačitelná plniva patří mikrokrystalická celulóza, laktóza a mannitol. Ve výhodném provedení podle předkládaného vynálezu, kde stlačitelné plnivo tvoří 50 až 100 % hmotnosti derivátu celulózy, je poměr uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu k derivátu celulózy vhodně 2:1 až 1:10, výhodněji 1:1 až 1:9 a zejména 1:3 až 1:8 hmotnostních dílů. V dalším výhodném provedení je kombinovaný hmotnostní poměr derivátu celulózy a uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu ku ibuprofenovému léčivu 1:10 až 2:1 dílu hmotnosti, výhodněji 1:4 až 2:1 hmotnostních dílů, nejvýhodněji 1:1 až 1:2 hmotnostních dílů.

Stlačitelné plnivo se kombinuje s rozpadovou složkou. Mezi příklady rozpadových složek patří jeden nebo více členů skupiny, kterou tvoří pšeničný škrob, kukuřičný škrob, bramborový škrob, sodná sůl škrobového glykolátu, nízko substituovaná hydroxypropylcelulóza, kyselina alginová, zesítěný polyvinylpyrrolidon, křemičitan hlinitohořečnatý a sodná sůl kroskarmelózy. Mezi výhodná rozpadová činidla patří sodná sůl kroskarmelózy nebo sodná sůl škrobového glykolátu. Pokud se použijí tato rozpadová činidla, mohou tvořit do 15 % hmotnosti

dávkovací formy, například 1 až 10 %, s výhodou 5 až 15 % hmotnosti dávkovací formy. Některá stlačitelná plniva mají rozpadové vlastnosti, například mikrokrystalická celulóza a/nebo hydroxypropylmethylcelulóza, a proto není nutný zvláštní rozpadový materiál a stlačitelné plnivo se potom nekombinuje s rozpadovou složkou. Dáváme však přednost stlačitelným plnivům (které mohou mít rozpadové vlastnosti) a zvláštní rozpadové složce, které jsou oddělenými složkami smísenými do prostředku.

Ve zvláště výhodné dávkovací formě obsahuje nosič 8 až 80 % hmotnostních stlačitelného plniva (výhodněji 50 až 75 % hmotnostních), 8 až 40 % hmotnostních uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu (výhodněji 10 až 20 % hmotnostních), 10 až 20 % látky umožňující rozpad (výhodněji 12 až 18 % hmotnostních). Zvláště výhodný nosič obsahuje 50 až 75 % hmotnostních mikrokrystalické celulózy, 12 až 18 % hmotnostních sodné soli kroskarmeózy a 8 až 20 % hmotnostních uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu sodného. Vhodně je poměr stlačitelného plniva ku uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu ku rozpadovému činidlu 1-9:1:0,5-2 hmotnostním dílům, s výhodou 2,5:1:0,8-1,4 hmotnostním dílům.

Stlačená dávkovací forma může také obsahovat jedno nebo více inertních ředidel (které nejsou charakteristické stlačitelností). Inertní ředidlo může zaujímat až 20 % hmotnosti prostředku, s výhodou 0 až 10 % hmotnosti.

Pevná dávkovací forma může také obsahovat látku napomáhající toku jako je mastek nebo koloidní oxid křemičitý, která se může použít v množství do 4 % hmotnosti prostředku, například 0,5 až 2,0 % hmotnosti prostředku. Dávkovací forma může také obsahovat mazadlo jako je kyselina stearová, laurylsulfát sodný, polyethylenglykol, hydrogenovaný rostlinný olej, stearát vápenatý, stearylfumarát sodný nebo stearát hořečnatý. Tyto látky mohou být použity v množství do 4 % hmotnosti dávkovací formy, například 0,5 až 2 % hmotnosti dávkovací formy. Dále může prostředek obsahovat látky omezující přilnavost jako je

mastek v množství do 4 % hmotnosti dávkovací formy, například 0,5 až 2 % hmotnosti dávkovací formy.

Pevná dávka podle předkládaného vynálezu může být potažená, například cukrem nebo potahem z filmu, který má minimální vliv na čas rozpadu. Výhodné dávkovací formy podle předkládaného vynálezu, t.j. tablety, jsou potaženy filmem pomocí stříkání tablet roztokem obsahujícím hydroxypropylmethylcelulózu a změkčovadlo jako je propylenglykol, polyethylenglykol a/nebo mastek v jedné nebo více potahujících látek.

Výhodná dávkovací forma obsahuje:

(a) 40 až 60 % hmotnostních sodné soli ibuprofenu (výhodněji 45 až 55 % hmotnostních);

(b) 20 až 50 % hmotnostních stlačitelného plniva, například mikrokrystalické celulózy (výhodněji 30 až 40 % hmotnostních);

(c) 4 až 16 % hmotnostních uhličitanu sodného nebo hydrogenuhličitanu sodného (výhodněji 5 až 10 % hmotnostních);

(d) do 10 % hmotnostních rozpadového činidla, například sodné soli kroskarmelózy nebo sodné soli škrobového glykolátu (výhodněji 5 až 10 % hmotnostních);

(e) do 4 % hmotnostních mazadla, například kyseliny stearové (výhodněji 0,5 až 2,0 % hmotnostních); a

(f) do 2 % hmotnostních látky usnadňující tok, například koloidního oxidu křemičitého (výhodněji 0,5 až 1 % hmotnostní).

V další výhodné dávkovací formě se poměr ibuprofenového léčiva k nosiči pohybuje v rozmezí 1:2 až 2:1 hmotnostních dílů, s výhodou 2:3 až 3:2 hmotnostních dílů, a poměr derivátu celulózy kompresního plniva k uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu je 9:1 až 1:1, s výhodou 5:1 až 3:1 hmotnostních dílů.

Pevná dávkovací forma připravená v souladu s předkládaným vynálezem může být stlačena, s výhodou přímo stlačena, za získání pevnosti v tlaku v rozmezí 65 až 150 N (6,5 až 15 Kp), výhodněji 80 až 120 N (8 až 12 Kp). Tohoto může být dosaženo pomocí jednoduchého lisu nebo rotačního tabletovacího stroje, který má stlačovací sílu v rozsahu 100 až 140 MPa.

Odborníkům bude zřejmé, že kvůli různým přísadám použitým v prostředcích a jejich měnícímu se množství pro jakýkoli kompresní tlak, budou mít různé prostředky různou pevnost v tlaku a čas rozpadu. Výhodné dávkovací formy vykazují pevnost v tlaku 65 až 150 N (6,5 až 15 Kp) a čas rozpadu kratší než 10 minut při stlačovací síle nad 80 MPa. Výhodnější prostředky mají pevnost v tlaku 65 až 150 N (6,5 až 15 Kp) a čas rozpadu kratší než 10 minut, pokud se stlačují při lisovací síle v rozmezí 100 až 140 MPa pomocí standardního tabletovacího přístroje, například rotačního tabletovacího přístroje. Tyto kompresní tlaky mají hodnotu 110 MPa, 120 MPa a 130 MPa. Zejména výhodné dávkovací formy mají pevnost v tlaku 65 až 150 N (6,5 až 15 Kp) a čas rozpadu kratší než 10 minut, pokud se stlačují při jakémkoli tlaku v rozmezí 100 až 140 MPa.

Jak je uvedeno výše, je nutné získat dávkovací formu o příslušné pevnosti v tlaku. Toto je potřebné aby dávkovací forma udržela svou celistvost a nedrobila se a/nebo nelámala během procesu výroby, balení a přepravy baleného produktu. Je však také nutné zajistit, aby dávkovací forma nebyla příliš tvrdá, protože by se léčivo nemohlo z prostředku uvolňovat rychle. Výhodné dávkovací formy mají pevnost v tlaku v rozmezí 65 až 120 N (6 až 12 Kp), výhodněji 80 až 120 N (8 až 12 Kp). S výhodou má dávkovací forma pevnost v tlaku v rozmezí 80 až 120 N (8 až 12 Kp) při lisovací síle v rozmezí 100 až 140 MPa.

Čas rozpadu tablet připravených v souladu s předkládaným vynálezem je nižší než 10 minut, což se měří pomocí způsobu popsaného v European Pharmacopoeia 1986, Ref. V.5.1.1. (aktualizováno v roce 1995)(A. Disintegration Test of Tablets

and Capsules). Výhodné časy rozpadu jsou kratší než 6 minut (například 1 až 6 minut), výhodněji kratší než 5 minut (například 1 až 5 minut) a nejvýhodněji 3 minuty nebo méně (například 1 až 3 minuty).

Dávkovací formy podle předkládaného vynálezu mohou nebo nemusí být rozpustné ve vodě. Zjistili jsme, že rozpustnost dávkovací formy ve vodě není rozhodující. Ukázalo se, že některé látky, které jsou nejvhodnější v souladu s předkládaným vynálezem, jsou nerozpustné. Pokud je tedy jedna nebo více látek nerozpustných, dávkovací forma je ve vodě nerozpustná a je to výhodná dávkovací forma.

Dávkovací formy připravené v souladu s předkládaným vynálezem se připraví pomocí stlačení. Nosič se spojí s ibuprofenovým léčivem a stlačí se (s výhodou se přímo stlačí) do pevné dávkovací formy. Poslední krok přípravy pevné dávkovací formy (například stlačení) může předcházet krok granulace, jako počáteční granulace za vlhka nebo počáteční granulace za sucha. Při kroku granulace za vlhka se obvykle ibuprofenové léčivo granuluje s pojivem, jako je polyvinylpyrrolidon v rozpouštědle, jako je voda nebo uhlovodíkové rozpouštědlo a potom se granule suší. Granulovaná látka se potom smísí s ostatními přísadami a upraví se do pevných dávkovacích forem podle předkládaného vynálezu. V žádném granulačním kroku však není podmínkou přidání rozpouštědla (například vody) během přípravy, a proto ve výhodném provedení podle předkládaného vynálezu není nutný krok sušení. Při suchém granulačním kroku mohou být určité složky stlačeny společně pomocí lisování válečky nebo hrudkování a granule se potom smísí se zbývajícími složkami a stlačí se do pevné dávkovací formy. Dávkovací formy mohou být také připraveny pomocí prosívání práškových složek do nádoby a potom promíchání všech složek za vzniku homogenní směsi. Směs se může přímo lisovat do tablet. Tento způsob tvoří další aspekt předkládaného vynálezu.

Vynález tedy poskytuje způsob přípravy nešumivých pevných dávkovacích forem obsahujících ibuprofenové léčivo přítomné v množství 35 % hmotnostních dávkovací formy nebo více a nosič obsahující stlačitelné plnivo kombinované s rozpadovou složkou, který je charakterizovaný smísením nosiče obsahujícího uhličitan nebo hydrogenuhličitan alkalického kovu s ibuprofenovým léčivem za vzniku homogenní pevné směsi za značně suchých podmínek, popřípadě s jinými tabletovacími přísadami, a stlačením směsi do jedno nebo více pevných dávkovacích forem, které mají pevnost v tlaku v rozmezí 65 až 150 N (6,5 až 15 Kp) a čas rozpadu kratší než 10 minut.

Ve výhodnějším způsobu se dávkovací forma připraví přímým stlačením práškové směsi složek, přičemž tento způsob nezahrnuje krok granulace. V tomto způsobu může být ibuprofenové léčivo spojeno se stlačitelným plnivem, oddělným rozpadovým činidlem a uhličitanem nebo hydrogenuhličitanem alkalického kovu. Mohou být také přidány další případné složky jako je látka podporující tok a mazivo a smíseny tak, že všechny práškové složky jsou dokonale promíseny a nakonec se směs přímo stlačí do pevné dávkovací formy podle předkládaného vynálezu.

Ve výhodném způsobu se získají pevné dávkovací formy obsahující sodnou sůl ibuprofenu s nosičem obsahujícím mikrokrystalickou celulózu a uhličitan nebo hydrogenuhličitan sodný.

V léčebném použití se dávkovací formy podle předkládaného vynálezu podávají orálně, terapeutické dávkovací formy jsou tedy přítomny jako pevné dávkovací formy, s výhodou jako tablety. Dávkovací formy mohou být potaženy cukrem nebo potahujícím filmem, který se rozpouští velmi rychle, pokud dávkovací forma přijde do styku s vodným médiem. Prostředky mohou být stlačeny na pevné jádro jiné látky za získání pevného prostředku s velmi rychlým rozpouštěním vnějšího potahu. Alternativně mohou být stlačené prostředky přítomny v jedné nebo více vrstvách mnohovrstvé pevné dávkovací formy.

V takových prostředcích mohou zbývající vrstvy nebo jádro obsahovat standardní přísady za získání běžného, pomalého nebo rychlého uvolňování a tyto látky jsou odborníkům v této oblasti známé (například viz Remingtons Pharmaceutical Sciences, 17. vydání, Ed Gennaro a kol.).

Další výhodné provedení v souladu s předkládaným vynálezem tedy poskytuje pevné prostředky, které mají vrstvu obsahující prostředek, který tvoří ibuprofenové léčivo společně s nosičem, ibuprofenové léčivo je přítomno v množství 35 % hmotnosti prostředku a nosič obsahuje stlačitelné plnivo a rozpadovou složku. Tento prostředek je charakterizován tím, že nosič obsahuje uhličitan nebo hydrogenuhličitan alkalického kovu v takovém množství, že prostředek je schopen stlačení za získání vrstvy, která má pevnost v tlaku v rozmezí 65 až 150 N (6,5 až 15 Kp) a čas rozpadu kratší než 10 minut.

Dávkovací formy podle předkládaného vynálezu mohou, pokud je to nutné, obsahovat další slučitelné farmakologicky aktivní složky (například centrálně působící analgetika, například kodein) a/nebo zkvalitňující činidla. Tedy, například, dávkovací forma může obsahovat jakoukoli přísadu běžně používanou při kašli, nachlazení nebo chřipce, například kofein nebo jiné xanthinové deriváty a/nebo jiná analgetika a/nebo kosterní svalové relaxanty a/nebo antihistamin a/nebo dekongestant a/nebo látku potlačující kašel a/nebo látku usnadňující vykašlávání.

Vhodnými antihistaminy jsou acrivastin, astemizol, azatadin, azelastin, bromdifenylhydramin, bromfeniramin, karbinoxamin, cetirizin, chlorfeniramin, cyproheptadin, dexbromfenirymin, dexchlorfeniramin, difenylhydramin, ebastin, ketotifen, lodoxamid, loratidin, levocabastin, mequitazin, oxatomid, feninindamin, fenyltoloxamin, pyrilamin, setastin, tazifyllin, temelastin, terfenadin, tripelennamin nebo triprolidin. S výhodou se používají antihistaminy, které nemají tišící účinky. Vhodnými látkami potlačujícími kašel jsou caramifen, kodein nebo dextromethorfan. Vhodnými dekongestanty jsou pseudo-

efedrin, fenylpropanolamin a fenylefrin. Vhodnými Vhodnými látkami usnadňujícími vykašlávání jsou guaifenesin, citrát draselný, guajakolsulfonát draselný, síran draselný a terpin hydrát.

Ibuprofen a jeho deriváty jsou zejména protizánětlivá, analgetická a antipyretická činidla, ale jsou také určena pro léčebné použití včetně léčby periodontálního řídnutí kosti, svědění a Alzheimerovy nemoci. Dávkovací formy podle předkládaného vynálezu jsou proto určeny pro použití ve všech terapeutických aplikacích, ve kterých je ibuprofen účinný, včetně revmatoidní arthritidy, osteoarthritidy, ankylozní spondylitidy, seronegativní arthropatie, periartikulárních poruch a zranění měkkých tkání. Mohou být také použity při léčbě pooperační bolesti, poporodní bolesti, bolesti zubů, dysmenorey, bolesti hlavy, migrény, revmatické bolesti, svalové bolesti, bolesti zad, neuralgické a/nebo muskuloskeletární bolesti nebo zneklidnění spojeného s následujícím: respirační infekce, nachlazení nebo chřipka, dna nebo ranní ztuhlost.

Další aspekt podle předkládaného vynálezu poskytuje způsob získání analgetik s rychlým začátkem analgetické a/nebo antipyretické odezvy, který zahrnuje podávání nešumivých stlačených pevných dávkovacích forem obsahujících 35 % hmotnostních, nebo více, ibuprofenového léčiva spolu s nosičem obsahujícím stlačitelné plnivo s činidlem usnadňujícím rozpad a uhličitan nebo hydrogenuhličitan alkalického kovu, dávkovací forma má pevnost v tlaku v rozmezí 65 až 150 N (6,5 až 15 Kp) a čas rozpadu kratší než 10 minut, pod podmínkou, že ibuprofenové léčivo neobsahuje vápenatou sůl ibuprofenu v kombinaci se solí alkalického kovu ibuprofenu.

Další výhodný aspekt podle předkládaného vynálezu poskytuje použití uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu v nosiči obsahujícím stlačitelné plnivo kombinované s rozpadovým činidlem, jmenovaný nosič je upraven pro smísení s ibuprofenovým léčivem za velmi suchých podmínek a potom pro

stlačení do pevné nešumivé dávkovací formy, kde ibuprofenové léčivo tvoří 35 nebo více % hmotnosti dávkovací formy, dávkovací forma má pevnost v tlaku v rozmezí 65 až 150 N (6,5 až 15 Kp) a čas rozpadu kratší než 10 minut.

Příprava stlačených tablet z prostředků podle předkládaného vynálezu je ilustrována následujícími příklady. V příkladech je racemický ibuprofen a racemický/S(+)-ibuprofen sodná sůl dostupný od Knoll Pharma, Nottingham, GB; mikrokrystalická celulóza je dostupná od FMC Corporation, Brusel, BE pod obchodním názvem Avicel PH101 a PH102; sodná sůl kroskarmelózy je dostupná od FMC Corporation, Brusel, BE pod obchodním názvem Ac-Di-Sol; koloidní oxid křemičitý je dostupný od Degussa, Frankfurt, DE pod obchodním názvem Aerosil 200; hydrogenovaný rostlinný olej je dostupný od Karshamn, SE pod obchodním názvem Sterotex; hydroxypropylmethylcelulóza 2910 (50CPs) je dostupná od Colorcon, Kent, GB, hydroxypropylmethylcelulóza 2910 (6CPs) je dostupná od Shin-etsu, Japan a Opaspray je dostupný od Colorcon, Kent, GB, sodná sůl škrobového glykolátu je dostupná od Edward Mendell, Reigate, GB pod obchodním názvemExplotab; stearylfumarát sodný je dostupný od Forum Chemicals, Surrey, GB pod obchodním názvem Pruv; mannitol je dostupný od Roquette Freres, Lestrem, Francie pod obchodním názvem Pearlitol, zesítěný polyvinylpyrrolidon je dostupný od BESF, Ludwigshaven, Německo pod obchodním názvem Kollidon CL.

10.06.96

Příklady provedení vynálezu

## A. Způsob přípravy tablet v příkladech

Tablety se připraví prosíváním všech složek a mícháním dokud nevznikne homogenní směs, za použití běžného míchacího stroje. Prostředek se potom naplní a stlačí na jednoduchém lisovacím tabletovacím stroji (Manesty F) za použití stlačovací síly v rozmezí 100 až 140 MPa. V některých příkladech (příklady 1-9, 22) se prostředky stlačí při konkrétních stlačovacích silách, například 100, 120, 140 MPa. V jiných příkladech (příklady 10-21, 23-27) se prostředky stlačí při vhodné stlačovací síle v rozmezí 100 až 140 MPa s ohledem na použité složky a pevnost v tlaku a dobu rozpouštění požadovanou na hotovou tabletu.

## B. Měření vlastností tablet připravených v příkladech

### *1. Pevnost v tlaku N (Kp)*

Pevnost v tlaku je mírou tvrdosti tablet. Měřila se pomocí záznamu průměrné pevnosti v tlaku, kdy se tableta zničí mezi motorizovanými čelistmi testovacího zařízení pro pevnost v tlaku Schleuniger. Určil se rozsah pevnosti v tlaku pěti tablet připravených z prostředků z každého příkladu, a také se pro příklady 10 až 27 určila střední pevnost v tlaku.

### *2. Čas rozpadu (minuty)*

Čas rozpadu se měřil za použití rozpadového postupu popsaného v European Pharmacopoeia 1986, Ref. V.5.1.1 (aktualizováno v roce 1995) za použití vody z kohoutku jako kapaliny (pH přibližně 7). Způsobem se získá čas, za který šest tablet připravených z prostředků z každého příkladu rozpadne.

## C. Příklady tablet a jejich vlastností

Procentuální hodnoty jsou udány jako hmotnostní.

Pokud není uvedeno jinak, ibuprofen je racemický ibuprofen.

18.10.96

Příklady 1 až 3

| Složky | Příklad 1 | Příklad 2 | Příklad 3 |
|---|---|---|---|
| Množství léku v tabletě (mg) | 256 mg | 256 mg | 256 mg |
| Dihydrát sodné soli ibuprofenu | 51,2 % | 53,1 % | 51,2 % |
| Mikrokrystalická celulóza (PH101) | - | 13,3 % | 12,8 % |
| Mikrokrystalická celulóza (PH102) | 35,4 % | - | - |
| Laktóza NF (sušení spreje) | - | 14,9 % | 8,0 % |
| Bezvodý uhličitan sodný | 5,0 % | 10,4 % | 20,0 % |
| Sodná sůl kroskarmelózy | 7,2 % | 7,5 % | 7,2 % |
| Koloidní oxid křemičitý | 0,2 % | - | - |
| Kyselina stearová | 0,5 % | 0,8 % | 0,8 % |
| Stearát hořečnatý | 0,5 % | - | - |

| Vlastnosti tablet | Příklad 1 | | |
|---|---|---|---|
| Stlačovací síla (MPa) | 100 | 120 | 140 |
| Pevnost v tlaku N (Kp) | 104-107 (10,4-10,7) | 107-115 (10,7-11,5) | 103-112 (10,3-11,2) |
| Čas rozpadu (min) | 5,8 | 5,4 | 5,0 |

| Vlastnosti tablet | Příklad 2 | | |
|---|---|---|---|
| Stlačovací síla (MPa) | 100 | 120 | 140 |
| Pevnost v tlaku N (Kp) | 88-92 (8,8-9,2) | 72-108 (7,2-10,8) | 93-110 (9,3-11,0) |
| Čas rozpadu (min) | 3,5 | 3,5 | 4,5 |

| Vlastnosti tablet | Příklad 3 | | |
|---|---|---|---|
| Stlačovací síla (MPa) | 100 | 120 | 140 |
| Pevnost v tlaku N (Kp) | 85-95 (8,5-9,5) | 93-104 (9,3-10,4) | 111-117 (11,1-11,7) |
| Čas rozpadu (min) | 4,3 | 4,7 | 4,9 |

18.06.96

**Příklady 4 až 6**

| Složky | Příklad 4 | Příklad 5 | Příklad 6 |
|---|---|---|---|
| Množství léku v tabletě (mg) | 256 mg | 256 mg | 256 mg |
| Dihydrát sodné soli ibuprofenu | 53,1 % | 53,1 % | 51,2 % |
| Mikrokrystalická celulóza (PH101) | 13,3 % | 13,3 % | 12,8 % |
| Laktóza NF (sušení spreje) | 14,9 % | 14,9 % | 14,4 % |
| Bezvodý uhličitan sodný | 10,4 % | 10,4 % | 10,0 % |
| Sodná sůl kroskarmelózy | 7,5 % | 7,5 % | 7,2 % |
| Kyselina stearová | - | - | 0,8 % |
| Stearát hořečnatý | 0,8 % | - | - |
| Hydrogenovaný rostlinný olej | - | 0,8 % | - |
| Mastek | - | - | 3,6 % |

| Vlastnosti tablet | Příklad 4 | | |
|---|---|---|---|
| Stlačovací síla (MPa) | 100 | 120 | 140 |
| Pevnost v tlaku N (Kp) | 66-72 (6,6-7,2) | 83-102 (8,3-10,2) | 88-101 (8,8-10,1) |
| Čas rozpadu (min) | 4,7 | 5,4 | 5,3 |

| Vlastnosti tablet | Příklad 5 | | |
|---|---|---|---|
| Stlačovací síla (MPa) | 100 | 120 | 140 |
| Pevnost v tlaku N (Kp) | 66-69 (6,6-6,9) | 85-91 (8,5-9,1) | 90-107 (9,0-10,7) |
| Čas rozpadu (min) | 2,9 | 3,2 | 3,7 |

| Vlastnosti tablet | Příklad 6 | | |
|---|---|---|---|
| Stlačovací síla (MPa) | 100 | 120 | 140 |
| Pevnost v tlaku N (Kp) | 81-86 (8,1-8,6) | 97-105 (9,7-10,5) | 107-116 (10,7-11,6) |
| Čas rozpadu (min) | 3,5 | 3,9 | 4,5 |

18.08.98

Příklady 7 až 9

| Složky | Příklad 7 | Příklad 8 | Příklad 9 |
|---|---|---|---|
| Množství léku v tabletě (mg) | 256 mg | 256 mg | 256 mg |
| Dihydrát sodné soli ibuprofenu | 51,2 % | 51,2 % | 51,2 % |
| Mikrokrystalická celulóza (PH101) | 27,2 % | - | - |
| Mikrokrystalická celulóza (PH102) | - | 35,4 % | 29,6 % |
| Bezvodý uhličitan sodný | 10,0 % | 5,0 % | 10,0 % |
| Sodná sůl kroskarmelózy | 7,2 % | 7,2 % | 7,2 % |
| Koloidní oxid křemičitý | - | 0,2 % | 1,0 % |
| Kyselina stearová | 1,0 % | 1,0 % | 0,5 % |
| Stearát hořečnatý | - | - | 0,5 % |
| Mastek | 3,4 % | - | - |

| Vlastnosti tablet | Příklad 7 | | |
|---|---|---|---|
| Stlačovací síla (MPa) | 100 | 120 | 140 |
| Pevnost v tlaku N (Kp) | 70-74 (7,0-7,4) | 81-91 (8,1-9,1) | 79-104 (7,9-10,4) |
| Čas rozpadu (min) | 3 | 3,8 | 4,5 |

| Vlastnosti tablet | Příklad 8 | | |
|---|---|---|---|
| Stlačovací síla (MPa) | 100 | 120 | 140 |
| Pevnost v tlaku N (Kp) | 84-91 (8,4-9,1) | 101-106 (10,1-10,6) | 122-127 (12,2-12,7) |
| Čas rozpadu (min) | 3,1 | 4,1 | 4,8 |

| Vlastnosti tablet | Příklad 9 | | |
|---|---|---|---|
| Stlačovací síla (MPa) | 100 | 120 | 140 |
| Pevnost v tlaku N (Kp) | 58-62 (5,8-6,2) | 73-79 (7,3-7,9) | 92-98 (9,2-9,8) |
| Čas rozpadu (min) | 2,2 | 3,3 | 4,7 |

13.06.96

Příklad 10 a 11

| Složky | Příklad 10 | Příklad 11 |
|---|---|---|
| Množství léku v tabletě (mg) | 256 mg | 256 mg |
| Dihydrát sodné soli ibuprofenu | 49,7 % | 51,2 % |
| Mikrokrystalická celulóza (PH101) | - | 12,8 % |
| Mikrokrystalická celulóza (PH102) | 34,3 % | - |
| Laktóza | - | 8,0 % |
| Bezvodý uhličitan sodný | 7,8 % | - |
| Hydrogenuhličitan sodný BP | - | 20,0 % |
| Sodná sůl kroskarmelózy | 7,0 % | 7,2 % |
| Koloidní oxid křemičitý | 0,2 % | - |
| Kyselina stearová | 1,0 % | 0,8 % |

| Vlastnosti tablet | Příklad 10 | Příklad 11 |
|---|---|---|
| Stlačovací síla (MPa) | 100-140 | 100-140 |
| Pevnost v tlaku N (Kp) | 71-80 (7,1-8,0) | 82-92 (8,2-9,2) |
| Střední pevnost v tlaku N (Kp) | 75 (7,5) | 88 (8,8) |
| Čas rozpadu (min) | 4,3 | 6,0 |

Jádro tablety z příkladu 10 bylo potaženo následujícími povlaky (% jsou udána vzhledem k hmotnosti jádra):

První povlak: hydroxypropylmethylcelulóza 2910 (6Cps) (1,016 %), mastek (0,204 %), Opaspray White M-I-7111B (0,336 %).

Vnější povlak: hydroxypropylmethylcelulóza 2910 (5-0Cps) (0,437 %), polyethylenglykol 6000 (0,049 %), stearát vápenatý (0,002 %).

Čas rozpadu potažené tablety z příkladu 10 byl 5,5 minuty.

18·06·96

Příklad 12 až 14

| Složky | Příklad 12 | Příklad 13 | Příklad 14 |
|---|---|---|---|
| Množství léku v tabletě (mg) | 256 mg | 256 mg | 256 mg |
| Dihydrát sodné soli ibuprofenu | 51,7 % | 49,7 % | 49,7 % |
| Mikrokrystalická celulóza (PH102) | 35,7 % | 34,3 % | 34,3 % |
| Bezvodý uhličitan sodný | 4,0 % | - | 7,8 % |
| Hydrogenuhličitan sodný BP | - | 7,8 % | - |
| Sodná sůl kroskarmelózy | 7,3 % | 7,0 % | - |
| Sodná sůl škrobového glykolátu | - | - | 7,0 % |
| Koloidní oxid křemičitý | 0,3 % | 0,2 % | 0,2 % |
| Kyselina stearová | 1,0 % | 1,0 % | 1,0 % |

| Vlastnosti tablet | Příklad 12 | Příklad 13 | Příklad 14 |
|---|---|---|---|
| Stlačovací síla (MPa) | 100-140 | 100-140 | 100-140 |
| Pevnost v tlaku N (Kp) | 77-91 (7,7-9,1) | 87-96 (8,7-9,6) | 57-71 (5,7-7,1) |
| Střední pevnost v tlaku N (Kp) | 87 (8,7) | 91 (9,1) | 60 (6,0) |
| Čas rozpadu (min) | 3,5 | 4,5 | 5,8 |

Jádra tablet z příkladů 12 až 14 byla potažena stejným povlakem jako je popsáno v příkladu 10. Časy rozpadu byly 5,1 minuty, 5,5 minuty a 7,5 minuty pro příklady 12, 13 a 14 v tomto pořadí.

18.06.96

**Příklad 15 až 17**

| Složky | Příklad 15 | Příklad 16 | Příklad 17 |
|---|---|---|---|
| Množství léku v tabletě (mg) | 256 mg | 256 mg | 256 mg |
| Dihydrát sodné soli ibuprofenu | 51,7 % | 49,7 % | 51,2 % |
| Mikrokrystalická celulóza (PH102) | 35,7 % | 34,3 % | 35,4 % |
| Bezvodý hydrogenuhličitan sodný | 4,0 % | - | 5,0 % |
| Uhličitan sodný | - | 7,8 % | - |
| Sodná sůl kroskarmelózy | - | - | 7,2 % |
| Sodná sůl škrobového glykolátu | 7,3 % | 7,0 % | - |
| Koloidní oxid křemičitý | 0,3 % | 0,2 % | 0,2 % |
| Kyselina stearová | 1,0 % | 1,0 % | - |
| Stearylfumarát sodný | - | - | 1,0 % |

| Vlastnosti tablet | Příklad 15 | Příklad 16 | Příklad 17 |
|---|---|---|---|
| Stlačovací síla (MPa) | 100-140 | 100-140 | 100-140 |
| Pevnost v tlaku N (Kp) | 62-81 (6,2-8,1) | 64-72 (6,4-7,2) | 100-116 (10,0-11,6) |
| Střední pevnost v tlaku N (Kp) | 69 (6,9) | 67 (6,7) | 107 (10,7) |
| Čas rozpadu (min) | 5,5 | 4,9 | 4,8 |

**Příklady 18 až 20**

| Složky | Příklad 18 | Příklad 19 | Příklad 20 |
|---|---|---|---|
| Množství léku v tabletě (mg) | 256 mg | 256 mg | 256 mg |
| Dihydrát sodné soli ibuprofenu | 50,7 % | 51,2 % | 51,2 % |
| Mikrokrystalická celulóza (PH101) | - | 12,8 % | 12,8 % |
| Mikrokrystalická celulóza (PH102) | 35,0 % | - | - |
| Laktóza NF (sprejově sušená) | - | 14,4 % | 14,4 % |
| Bezvodý uhličitan sodný | 5,9 % | 10,0 % | 10,0 % |
| Sodná sůl kroskarmelózy | 7,1 % | 7,2 % | 7,2 % |
| Koloidní oxid křemičitý | 0,3 % | - | - |
| Kyselina stearová | 1,0 % | - | - |
| Hydrogenovaný rostlinný olej | - | 1,6 % | 1,0 % |
| Mastek | - | 2,8 % | 3,4 % |

| Vlastnosti tablet | Příklad 18 | Příklad 19 | Příklad 20 |
|---|---|---|---|
| Stlačovací síla (MPa) | 100-140 | 100-140 | 100-140 |
| Pevnost v tlaku N (Kp) | 85-94 (8,5-9,4) | 100-108 (10,0-10,8) | 91-103 (9,1-10,3) |
| Střední pevnost v tlaku N (Kp) | 89 (8,9) | 104 (10,4) | 97 (9,7) |
| Čas rozpadu (min) | 4,8 | 3,9 | 5,7 |

18.06.96

Příklady 21 až 23

| Složky | Příklad 21 | Příklad 22 | Příklad 23 |
|---|---|---|---|
| Množství léku v tabletě (mg) | 256 mg | 256 mg | 200 mg |
| Dihydrát sodné soli ibuprofenu | 51,2 % | 49,7 % | - |
| *Ibuprofen | - | - | 49,7 % |
| Mikrokrystalická celulóza (PH101) | 12,8 % | - | - |
| Mikrokrystalická celulóza (PH102) | - | 34,3 % | 34,3 % |
| Mannitol 300 | 14,4 % | - | - |
| Bezvodý uhličitan sodný | 10,0 % | 7,7 % | 7,8 % |
| Sodná sůl kroskarmelózy | 7,2 % | 7,0 % | 7,0 % |
| Koloidní oxid křemičitý | - | 0,3 % | 0,2 % |
| Kyselina stearová | 1,0 % | 0,5 % | 1,0 % |
| Stearát hořečnatý | - | 0,5 % | - |
| Mastek | 3,4 | - | - |

*velikost krystalů 50 μm

| Vlastnosti tablet | Příklad 21 |
|---|---|
| Stlačovací síla (MPa) | 100-140 |
| Pevnost v tlaku N (Kp) | 89-97 (8,9-9,7) |
| Střední pevnost v tlaku N (Kp) | 94 (9,4) |
| Čas rozpadu (min) | 4,0 |

| Vlastnosti tablet | Příklad 22 | | |
|---|---|---|---|
| Stlačovací síla (MPa) | 100 | 120 | 140 |
| Střední pevnost v tlaku N (Kp) | 102 (10,2) | 105 (10,5) | 105 (10,5) |
| Čas rozpadu (min) | 4,8 | 5,5 | 6,0 |

| Vlastnosti tablet | Příklad 23 |
|---|---|
| Stlačovací síla (MPa) | 100-140 |
| Pevnost v tlaku N (Kp) | 66-70 (6,6-7,0) |
| Střední pevnost v tlaku N (Kp) | 68 (6,8) |
| Čas rozpadu (min) | 0,6 |

Vzorky mohou být také připraveny podobným způsobem jako v příkladech 1 až 22 výše, přičemž mohou obsahovat sodnou sůl

18.06.96

racemického ibuprofenu v množství 64 mg, 128 mg, 192 mg, 384 mg, 512 mg za použití stejných poměrů složek jako je uvedeno v příkladech 1 až 22.

**Příklady 24 až 26**

| Složky | Příklad 24 | Příklad 25 | Příklad 26 |
|---|---|---|---|
| Množství léku v tabletě (mg) | 342,0 mg | 342,0 mg | 342,0 mg |
| Ibuprofen (dl sůl lysinu) | 68,4 % | 49,7 % | 49,7 % |
| Mikrokrystalická celulóza (PH102) | 20,35 % | - | - |
| Hydroxypropylmethylcelulóza | - | 34,3 % | - |
| Fosforečnan vápenatý | - | - | 34,3 % |
| Bezvodý uhličitan sodný | 5,0 % | 7,8 % | 7,8 % |
| Sodná sůl kroskarmelózy | 5,0 % | - | - |
| Zesítěný polyvinylpyrrolidon | - | 7,0 % | 7,0 % |
| Koloidní oxid křemičitý | 0,25 % | 0,2 % | 0,2 % |
| Kyselina stearová | 1,0 % | 1,0 % | 1,0 % |

| Vlastnosti tablet | Příklad 24 | | |
|---|---|---|---|
| Stlačovací síla (MPa) | 100 | 120 | 140 |
| Střední pevnost v tlaku N (Kp) | 60 (6,0) | 70 (7,0) | 80 (8,0) |
| Čas rozpadu (min) | 4,0 | 4,5 | 4,8 |

| Vlastnosti tablet | Příklad 25 | Příklad 26 |
|---|---|---|
| Stlačovací síla (MPa) | 100-140 | 100-140 |
| Pevnost v tlaku N (Kp) | 90-138 (9,0-13,8) | 105-108 (10,5-10,8) |
| Střední pevnost v tlaku N (Kp) | 113 (11,3) | 106 (10,6) |
| Čas rozpadu (min) | 8,0 | 7,5 |

Tablety mohou být také připraveny podobným způsobem jako v příkladech 24 až 26 výše, přičemž mohou obsahovat sodnou sůl dl lysinu s ibuprofenem v množství 171,0 mg, 256,5 mg a 513,0 mg za použití stejných poměrů složek jako je uvedeno v příkladech 24 až 26.

19.06.98

Příklad 27

| Složky | Příklad 27 |
|---|---|
| Množství léku v tabletě (mg) | 256 mg |
| Dihydrát sodné soli S(+)-ibuprofenu | 49,7 % |
| Mikrokrystalická celulóza (PH102) | 34,3 % |
| Bezvodý uhličitan sodný | 7,8 % |
| Sodná sůl kroskarmelózy | 7,0 % |
| Koloidní oxid křemičitý | 0,2 % |
| Kyselina stearová | 1,0 % |

| Vlastnosti tablet | Příklad 27 |
|---|---|
| Stlačovací síla (MPa) | 100-140 |
| Pevnost v tlaku N (Kp) | 73-87 (7,3-8,7) |
| Střední pevnost v tlaku N (Kp) | 79 (7,9) |
| Čas rozpadu (min) | 4,3 |

*Srovnávací příklady*

*A. Tablety obsahující 256 mg sodné soli racemického ibuprofenu* (ekvivalent 200 mg ibuprofenu)

| Složky | Srovnávací prostředek A (bez (hydrogen)uhličitanové složky % (hmotnostní) |
|---|---|
| Dihydrát sodné soli ibuprofenu | 53,9 % |
| Mikrokrystalická celulóza (PH102) | 37,2 % |
| Sodná sůl kroskarmelózy | 7,6 % |
| Koloidní oxid křemičitý | 0,3 % |
| Kyselina stearová | 0,5 % |
| Stearát hořečnatý | 0,5 % |

*B. Tablety obsahující 342,0 mg soli racemického ibuprofenu s lysinem* (ekvivalent 200 mg ibuprofenu)

| Složky | Srovnávací prostředek B (bez (hydrogen)uhličitanové složky % (hmotnostní) |
|---|---|
| Ibuprofen (dl sůl lysinu) | 69,9 % |
| Mikrokrystalická celulóza (PH102) | 23,4 % |
| Sodná sůl kroskarmelózy | 5,3 % |
| Koloidní oxid křemičitý | 0,4 % |
| Kyselina stearová | 1,0 % |

Obrázek 1 ukazuje srovnání časů rozpadu:

(a) stlačené dávkovací formy podle předkládaného vynálezu obsahující sodnou sůl ibuprofenu (příklad 22) ve srovnání s příkladem A (bez (hydrogen)uhličitanové složky); a

(b) stlačené dávkovací formy podle předkládaného vynálezu obsahující sůl lysinu s ibuprofenem (příklad 24) ve srovnání s příkladem B (bez (hydrogen)uhličitanové složky).

Časy rozpadu jsou uvedeny jako funkce lisovacího tlaku.

Obrázek 2 ukazuje srovnání rozpadových vlastností tablet obsahujících následující složky bez uhličitanu sodného (srovnávací příklad A) a s měnícím se množstvím uhličitanu sodného přidaného k těmto příkladům (jak je ukázáno níže). Časy rozpadu jsou uvedeny jako funkce lisovacího tlaku.

| Složka | Srovnávací prostředek A hmotn. (mg) | Příklad 28 hmotn. (mg) |
|---|---|---|
| Dihydrát sodné soli ibuprofenu | 256,00 | 256,00 |
| Mikrokrystalická celulóza (PH102) | 176,75 | 176,75 |
| Bezvodý uhličitan sodný | - | 12,50 |
| Sodná sůl kroskarmelózy | 36,00 | 36,00 |
| Koloidní oxid křemičitý | 1,25 | 1,25 |
| Kyselina stearová | 2,50 | 2,50 |
| Stearát hořečnatý | 2,50 | 2,50 |

| Složka | Příklad 29 hmotn. (mg) | Příklad 30 hmotn. (mg) | Příklad 31 hmotn. (mg) |
|---|---|---|---|
| Dihydrát sodné soli ibuprofenu | 256,00 | 256,00 | 256,00 |
| Mikrokrystalická celulóza (PH102) | 176,75 | 176,75 | 176,75 |
| Bezvodý uhličitan sodný | 25,00 | 37,50 | 50,00 |
| Sodná sůl kroskarmelózy | 36,00 | 36,00 | 36,00 |
| Koloidní oxid křemičitý | 1,25 | 1,25 | 1,25 |
| Kyselina stearová | 2,50 | 2,50 | 2,50 |
| Stearát hořečnatý | 2,50 | 2,50 | 2,50 |

Z obrázků 1 a 2 je zřejmé, že při standardních operačních lisovacích tlacích v rozmezí 100 až 140 MPa čas rozpadu tablet neobsahujících uhličitan sodný ostře roste, což odráží prudký vzrůst času rozpadu při malém vzrůstu lisovacího tlaku. Čas rozpadu proti gradientu stlačovací síly pro tablety obsahující uhličitan sodný je nečekaně daleko nižší, což naznačuje výhody zpracování popsaného v předkládaném vynálezu. Z obrázku 2 je vidět, že časy rozpadu při 100 MPa pro tablety obsahující uhličitan sodný jsou kratší než 300 sekund, zatímco při vynechání těchto složek jsou časy rozpadu vyšší než 420 sekund.

# P A T E N T O V É  N Á R O K Y

1. Pevná nešumivá dávkovací forma v y z n a č u j í c í  s e t í m , že obsahuje ibuprofenové léčivo a nosič obsahující stlačitelné plnivo kombinované se složkou usnadňující rozpad, kde ibuprofenové léčivo je přítomno v množství 35 % hmotnosti dávkovací formy nebo více, která je charakterizována tím, že nosič obsahuje uhličitan nebo hydrogenuhličitan alkalického kovu v takovém množství, že dávkovací forma má pevnost v tlaku v rozmezí 65 až 150 N (6,5 až 15 Kp) a čas rozpadu kratší než 10 minut, pod podmínkou, že ibuprofenové léčivo neobsahuje vápenatou sůl ibuprofenu v kombinaci se solí alkalického kovu ibuprofenu.

2. Dávkovací forma podle nároku 1 v y z n a č u j í c í  s e t í m , že ibuprofenové léčivo je ve formě soli ibuprofenu.

3. Dávkovací forma podle nároku 2 v y z n a č u j í c í  s e t í m , že ibuprofenové léčivo je ve formě sodné soli racemického ibuprofenu.

4. Dávkovací forma podle kteréhokoli z nároků 1 až 3 v y z n a č u j í c í  s e t í m , že obsahuje plnivo a samostatnou složku pro rozpad.

5. Dávkovací forma podle kteréhokoli z nároků 1 až 4 v y z n a č u j í c í  s e t í m , že obsahuje 5 až 15 % hmotnostních uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu.

6. Dávkovací forma podle kteréhokoli z nároků 1 až 5 v y z n a č u j í c í  s e t í m , že uhličitan nebo hydrogenuhličitan alkalického kovu zahrnuje uhličitan sodný nebo hydrogenuhličitan sodný.

7. Dávkovací forma podle nároku 6 v y z n a č u j í c í  s e t í m , že obsahuje uhličitan sodný nebo hydrogenuhličitan sodný v hmotnostním poměru k ibuprofenovému léčivu 1:2 až 1:10.

8. Dávkovací forma podle kteréhokoli z nároků 1 až 7 v y z n a č u j í c í s e t í m , že stlačitelné plnivo obsahuje jednu nebo více látek ze skupiny, kterou tvoří mikrokrystalická celulóza, laktóza a mannitol.

9. Dávkovací forma podle kteréhokoli z nároků 1 až 8 v y z n a č u j í c í s e t í m , že činidlo pro rozpad obsahuje jednu nebo více látek ze skupiny, kterou tvoří sodná sůl kroskarmelózy a sodná sůl škrobového glykolátu.

10. Dávkovací forma podle kteréhokoli z nároků 1 až 9 v y z n a č u j í c í s e t í m , že je ve formě stlačených tablet.

11. Použití uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu v nosiči obsahujícím stlačitelné plnivo v kombinaci s činidlem pro rozpad, jmenovaný nosič je upravený pro smísení s ibuprofenovým léčivem za značně suchých podmínek, a potom pro stlačení do pevné nešumivé dávkovací formy, kde ibuprofenové léčivo tvoří 35 % hmotnostních nebo více dávkovací formy, dávkovací forma má pevnost v tlaku v rozmezí 65 až 150 N (6,5 až 15 Kp) a čas rozpadu kratší než 10 minut.

12. Použití podle nároku 11, kde ibuprofenové léčivo je ve formě sodné soli.

13. Použití podle kteréhokoli z nároků 11 a 12, kde nosič je upraven pro přímé stlačení s ibuprofenovým léčivem do tablet.

14. Použití podle kteréhokoli z nároků 11 až 13, kde pevná dávkovací forma obsahuje sodnou sůl ibuprofenu společně s nosičem obsahujícím mikrokrystalickou celulózu a uhličitan nebo hydrogenuhličitan alkalického kovu.

15. Použití podle kteréhokoli z nároků 11 až 14, kde nosič obsahuje 45 až 60 % mikrokrystalické celulózy, 2 až 10 % sodné soli kroskarmelózy a 2 až 20 % uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu sodného.

16. Způsob získání analgetické a/nebo antipyretické odezvy s rychlým začátkem v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání nešumivé stlačené pevné dávkovací formy obsahující 35 % hmotnostních nebo více ibuprofenového léčiva společně s nosičem obsahujícím stlačitelné plnivo kombinované se složkou pro rozpad a uhličitan nebo hydrogenuhličitan alkalického kovu, dávkovací forma má pevnost v tlaku v rozmezí 65 až 150 N (6,5 až 15 Kp) a čas rozpadu kratší než 10 minut, pod podmínkou, že ibuprofenové léčivo neobsahuje vápenatou sůl ibuprofenu v kombinaci se solí alkalického kovu ibuprofenu.

17. Způsob podle nároku 16 v y z n a č u j í c í s e t í m , že dávkovací forma má pevnost v tlaku 80 až 120 N (8 až 12 Kp), a stlačovací sílu v rozmezí 100 až 140 MPa.

18. Způsob podle kteréhokoli z nároků 15 a 16 v y z n a - č u j í c í s e t í m , že pevná dávkovací forma má čas rozpadu v rozsahu 1 až 5 minut.

19. Způsob podle kteréhokoli z nároků 16 až 19 v y z n a - č u j í c í s e t í m , že dávkovací forma je ve formě přímo stlačené tablety obsahující 40 až 85 % hmotnostních sodné soli ibuprofenu a 5 až 15 % hmotnostních uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu sodného.

20. Způsob přípravy nešumivé pevné dávkovací formy obsahující ibuprofenové léčivo přítomné v množství 35 % hmotnosti dávkovací formy a více a nosič obsahující stlačitelné plnivo v kombinaci s činidlem pro rozpad v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje spojení nosiče obsahujícího uhličitan nebo hydrogenuhličitan alkalického kovu s ibuprofenovým léčivem za vzniku homogenní pevné směsi za značně suchých podmínek, popřípadě s jinou tabletovací přísadou, a stlačení směsi do jedné nebo více dávkovacích forem, které mají pevnost v tlaku v rozmezí 65 až 150 N (6,5 až 15 Kp) a čas rozpadu kratší než 10 minut.

21. Způsob podle nároku 20 v y z n a č u j í c í s e t í m, že ibuprofenové léčivo je solí racemického ibuprofenu.

22. Způsob podle kteréhokoli z nároků 20 a 21 v y z n a č u j í c í s e t í m, že nosič obsahuje jako složku inertní ředidlo.

23. Způsob podle kteréhokoli z nároků 20 až 22 v y z n a č u j í c í s e t í m, že dávkovací forma se připraví přímým stlačením práškové směsi složek a nezahrnuje jakýkoli stupeň granulace.

24. Způsob podle kteréhokoli z nároků 20 až 23 v y z n a č u j í c í s e t í m, že poměr uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu ku stlačitelnému plnivu je v rozmezí 2:1 až 1:10 hmotnostním dílům.

25. Způsob podle kteréhokoli z nároků 19 až 24 v y z n a č u j í c í s e t í m, že poměr ibuprofenového léčiva k nosiči je v rozmezí 2:1 až 1:2 hmotnostním dílům a nosič obsahuje 5 až 20 % hmotnostních uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu.

26. Pevný prostředek obsahující vrstvu, která se skládá z prostředku obsahujícího ibuprofenové léčivo společně s nosičem, ibuprofenové léčivo je přítomno v množství 35 % hmotnosti prostředku nebo více a nosič obsahuje stlačitelné plnivo v kombinaci s činidlem pro rozpad v y z n a č u j í c í s e t í m, že nosič obsahuje uhličitan nebo hydrogenuhličitan alkalického kovu v takovém množství, že je prostředek schopen stlačení za vzniku vrstvy, která má pevnost v tlaku v rozmezí 65 až 150 N (6,5 až 15 Kp) a čas rozpadu kratší než 10 minut.