

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 64165 B1



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

7(51) A 61 K 9/20

A 61 K 31/19

A 61 P 29/00

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 102744
(22) Заявено на 02.09.98
(24) Начало на действие
на патента от: 19.02.97

Приоритетни данни

(31) 9603699 (32) 21.02.96 (33) GB

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 5 на 31.05.99
(45) Отпечатано на 31.03.2004
(46) Публикувано в бюлетин № 3
на 31.03.2004
(56) Информационни източници:
DE 3922441; JP 63198620;
US 4834966; US 4873231

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприетател(и):
THE BOOTS COMPANY P.L.C.,
NOTTINGHAM, 1 THANE
ROAD WEST (GB)

(72) Изобретател(и):
Ian Ashley Price
Nottingham (GB)

(74) Представител по индустриална
собственост:
Румяна Стефанова Слабова, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на РСТ заявка:
PCT/EP97/00841, 19.02.97

(87) № и дата на РСТ публикация:
WO97/30699, 28.08.97

(54) ДОЗИРАНА ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА НА ИБУПРОФЕН

(57) Твърдата дозирана лекарствена форма е приложима при лечението на болки и температура. Тя съдържа ибупрофеново производно и носител, включващ компримируем пълнител, комбиниран с дезинтегрираща съставка. Ибупрофеновото производно е 35% тегл. или повече от дозираната форма. Носителят съдържа още алканометален карбонат или бикарбонат в такова количество, че дозиращата форма да има сила на счупване от 6,5 до 15 Кр и време на дезинтегриране, по-малко от 10 min.

24 претенции, 2 фигури

BG 64165 B1

(54) ДОЗИРАНА ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА НА ИБУПРОФЕН

Изобретението се отнася до твърда дозирана форма за орално приложение, до метод за получаването на тази дозирана форма и до лечебното ѝ използване.

Ибупрофен, 2-(4-изобутилфенил)пропионова киселина, е добре известно лекарство с аналгетични, противовъзпалителни и антипиретични свойства. Обикновено то се продава под формата на рацемичен ибупрофен (равни количества от S(+)-ибупрофен и R(-)-ибупрофен енантиомери). Той може да бъде също като пречистена форма на всеки от енантиомерите, по-специално S(+)-ибупрофен, за която е признато, че е активната форма от рацемичния ибупрофен. Ибупрофен е достъпен също под формата на сол, например натриева сол на ибупрофен. Ибупрофен съгласно предписанието на UK (например Бруфен (RMT)) се използва по рецепта най-вече за лечение на болезнени и възпалителни състояния, включително ревматоиден артрит, анкилозен спондилит, остеоартрит, болки след операция, болки след раждане и наранявания на меките тъкани, обикновено при дози до 3200 mg дневно. Ибупрофен също така може да се закупи съгласно UK и без рецепта (например Нурофен (RMT)) най-вече за лечение на симптоми на болка и температура, включително главоболие, мигрена, ревматична болка, мускулни болки, болки в гърба, невралгия, дисменорея, зъбобол, простуда и грип, обикновено в дози до 1200 mg/дневно. Единичната доза от ибупрофен или негово производно обикновено е 200, 400, 600 или 800 mg рацемичен ибупрофен.

Във връзка с посочените проблеми, главна задача е да се ускори настъпването на действие на ибупрофена, особено при лечението на болка. Смята се, че бързото дезинтегриране (разпадане) на формулировката бързо освобождава лекарството в тялото, което води до по-бързо настъпване на лечебния ефект в сравнение със стандартната дозирана форма. Необходимо е да се получи твърда дозирана форма за орално приложение, която да е пригодена за бързо разпадане в стомашно-чревния тракт. Предпочита се също така дозираната форма да се произ-

вежда чрез компримиране на стандартни таблетиращи машини с евентуално гранулиране и етап на сушене преди таблетирание. Обаче има редица проблеми при формулирането, свързани с осигуряване на бързо дезинтегрираща се твърда дозирана форма, съдържаща ибупрофеново лекарство. Един от проблемите е, че с оглед да се постигне лечебна доза, твърдите състави обикновено съдържат голяма доза от лекарството, например 200-800 mg ибупрофен, което представлява голяма част от дозираната форма, т.е. по-голяма от 35% тегл. Така, проблем е да се включи лекарството ибупрофен, заедно с използваните за формулирането на таблетката пълнители и тези, осигуряващи бързото ѝ разпадане, като същевременно осигуряват таблетка, която не е много голяма за приемане от пациентите и която може да се формулира съгласно стандартните методи. Нещо повече, твърдата дозирана форма трябва да е достатъчно твърда, за да устои на сътресенията на производствения процес, например тези в етапа на покриването с филм в перфориран въртящ се барабан, при пакетирането и т.н., като същевременно има съответните дезинтегриращи характеристики, осигуряващи бързото освобождаване на лекарството от формулировката. Друга желана характеристика е съставът, съдържащ сместа от желаните съставки, да може да се компримира, без да залепва към формите на таблетиращата машина.

По-рано е установено, че малко увеличаване на налягането при компримирането на таблетките, за да се подобрят свойствата на твърдост, води до значително увеличаване на времето на дезинтегриране в получаващите се таблетки. Така при компримирането на съставките е трудно да се използва стандартно налягане на таблетиращата машина, за да се постигне подходящо време за разпадане на таблетките, като се поддържа приемлив размер на таблетка с достатъчна твърдост.

В DE 3922441 A се търси начин да се подобри таблетиращата способност на състави от ибупрофен и се описва, че това може да се постигне чрез превръщането на ибупрофен, цялостно или частично, в неговата калциева сол и тя да се използва за таблетирание. Съставът може евентуално да

съдържа ибупрофен, S(+)-ибупрофен или техните амониева, натриева или калиева соли. Калциевата сол и евентуални други ибупрофенови активни вещества могат да се включат в таблетката като отделно получени съединения или солите могат да се образуват на място при получаването на таблетката чрез реакцията между ибупрофен (кисело лекарство) с разтвор или суспензия на реактив, съдържащ едно или повече от съединенията CaO , Ca(OH)_2 , CaCO_3 , NaOH , KOH , NH_4OH , Na_2CO_3 , NaHCO_3 , K_2CO_3 , KHCO_3 , $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, NH_4HCO_3 (в количество 25% до 110% от еквивалентното количество ибупрофен). Така получената смес след това се гранулира, ако е необходимо се суши и след това се таблетира след евентуално включване на други пълнители. В патента е казано, че в зависимост от използвани заедно с калциевата други соли, амониевата и алкалните соли подобряват разтворимостта на състава, съдържащ калциева сол и по този начин се контролира биодостъпността, но те също увеличават хигроскопичността и лепливостта. В патента не се търси начин за подобряване на времето на дезинтегриране.

Сега е установено, че чрез включване на алкалнометален карбонат или бикарбонат в състава за компримиране може да се получи твърда дозирана форма, съдържаща лекарството ибупрофен с приемлив размер, която бързо се разпада и има задоволителна твърдост.

Изобретението се основава на факта, че прибавянето на алкалнометален карбонат или бикарбонат подобрява компримируемостта на състава, съдържащ компримируем пълнител в комбинация с дезинтегрираща съставка, водеща до твърда дозирана форма с ценни характеристика за твърдост и разпадане. Описаните в DE 3922441 А състави, съдържащи калциева сол евентуално с ибупрофенова натриева или калиева сол, образувани на място в присъствието на течност при формоването на таблетки, е извън обхвата на изобретението.

Изобретението осигурява твърда нефервесцентна компримирана дозирана форма, съдържаща ибупрофеново лекарство и носител, съдържащ компримируем пълнител, комбиниран с дезинтегрираща съставка, в

която ибупрофеновото лекарство присъства в количество 35 и повече тегловни % от дозираната форма, характеризираща се с това, че носещият материал включва алкалнометален карбонат или бикарбонат в такова количество, че дозираната форма да има сила на счупване от 6,5 до 15 Кр и време за дезинтегриране, по-малко от 10 min, при условие че ибупрофеновото лекарство не съдържа калциева сол на ибупрофена в комбинация с алкалнометална сол на ибупрофен.

Терминът "ибупрофеново лекарство" включва ибупрофен, неговите S(+) и R(-)-енантиомери и смеси от тях, соли, хидрати и други производни.

Силата на счупване е мярка за твърдостта на компримираната дозирана форма. Тя представлява налягането, което е необходимо за разчупване на таблетката. Силата на счупване на твърдата дозирана форма може да се измери с всяка пригодена за тази цел машина, т.е. чрез натискане на дозираната форма между две челюсти и измерване на необходимата сила за диаметрично разчупване на таблетката. Подходящи измервателни на силата на счупване могат да се закупят от Monsanto, Erweka и Schleuniger (работещи ръчно или автоматично). Времето за дезинтегриране представлява времето, необходимо на таблетката да се разпадне във водна среда при опитните условия, определени в European Pharmacopoeia 1986 Ref V.5.1.1 (актуализирана 1995).

Алкалнометалните карбонати и бикарбонати обикновено не се използват като компримируеми вещества. Не се очаква, че заместване на част от компримируемия пълнител в състава с част от практически некомпримируем алкалнометален карбонат или бикарбонат ще доведе до твърда дозирана форма, която има както добри показатели за сила на счупване, така и добри дезинтегриращи свойства. Намерено е също, че други разтворими материали, като лактоза, захароза, манитол, натриев цитрат и натриев хлорид, не водят до таблетки, притежаващи комбинация от задоволителна компримируемост, сила на счупване и дезинтегриращи свойства и приемлив размер, каквато се постига при използване на алкалнометални карбонати или бикарбонати в дозираната форма съгласно изобретението.

Алкалнометалните карбонати или бикарбонати са разтворими вещества, които по-рано са предлагани за използване в ефервесцентни таблетки, например да взаимодействат с киселия компонент в ефервесцентната двойка (например WO 94/10994) или за да предпазят от започване на ефервесцентна реакция например при съхранение. Ефервесцентните таблетки дезинтегрират чрез реакцията между киселина и основа особено в присъствие на вода, което води до получаването на въглероден диоксид. Системата на дезинтегриране на нефервесцентни дозирани форми съгласно изобретението, които се има предвид да се гълтат и за които ефервесцентна реакция не е желателна, е различна от тази на ефервесцентната система. Настоящата дозирана форма не съдържа разтворими кисели съставки, с които алкално-металният карбонат или бикарбонат да може да реагира в ефервесцентна реакция.

Известно е също натриев бикарбонат да се използва като антикиселинно средство и по-рано е бил комбиниран с ибупрофен в таблетъчна формулировка заради антикиселинните си свойства, например JP 63198620 A. Обаче в този документ не се описва влагането на ибупрофен и натриев бикарбонат в таблетка с компримируем пълнител комбиниран с дезинтегриращ компонент или образуването на твърда дозирана форма, притежаваща сила на счупване и дезинтегриращи свойства, които са характерни за изобретението.

Натриев бикарбонат е използван също така за водноразтворим състав, който образува приемлива на вкус напитка и съдържа ибупрофен (33-46 % т/т), L-аргинин (34-51 %) и натриев бикарбонат (9-20 %) (US 4 834 966). Обаче това описание на дава другите съставки при формулирането, които осигуряват силата на счупване и дезинтегриращите характеристики от изобретението.

US 4 873 231 се отнася до намаляване на токсичността на ибупрофенова сол чрез комбиниране на солта с един до петкратен моларен излишък на бикарбонат или карбонат. Пример 13 описва, че натриев ибупрофен се пресова в таблетка с един еквивалент натриев или калиев бикарбонат, за да се осигури дозировка от 200 или 400 mg ибупрофен. Не са дадени други подробности за формулирането и поради това не са дадени дан-

ни за получаване на твърда дозирана форма, която да има силата на счупване и дезинтегриращите свойства, които характеризират изобретението.

В EP 418043 A се описва, че въпреки, че съединенията, подбрани между алкално-метални бикарбонати, алкалнометални монохидроген фосфати и алкалнометални триосновни цитрати, могат да се използват за прикриване на вкуса на водноразтворима ибупрофенова сол в разтвор, други вещества, включително алкалнометални карбонати, не могат да се използват, тъй като в количествата, в които се използват за замаскиране на вкуса, полученият в резултат на тях воден разтвор има неприемливо високо рН за орално приложение. Използваните състави обикновено са под формата на течлив прах, съдържащ се в подходяща единична доза в сашета. Описано е също така, че съставът може да бъде във всяка друга форма като водноразтворима таблетка, подходяща за разтваряне във вода, която да съдържа малко количество ефервесцентна двойка, за да се подпомогне диспергирането на таблетката при прибавянето на водата. Не е описана обаче нефервесцентна твърда дозирана форма, охарактеризирана със силата на счупване и дезинтегриращите свойства съгласно изобретението.

Изобретението дава възможност всяко ибупрофеново лекарство да се формулира в твърда дозирана форма чрез използване на носител, общ за всички ибупрофенови лекарства. Поради различните свойства на различните ибупрофенови лекарства, като точка на топене, кристална форма, размер на частичките, налягане и т.н., трудно е да се намери общ носител, който да позволи всички форми на ибупрофен да се компримират в твърда дозирана форма. Поради това където описанията от нивото на техниката се отнасят до изискуеми характеристики при формулирането на ибупрофенова дозирана форма и/или до компримиране в твърда дозирана форма, в много от случаите описанието има предвид ибупрофен или ибупрофенова сол. Например EP 298666 A, WO 89/02266 и US 4609675 се отнасят до директно компримируема формулировка, съдържаща ибупрофен като активно вещество, но не се разпростират до солите. Поради

това, особено предимство е, че дозираната форма съгласно изобретението може да включва както ибупрофен и негови соли, така и особени соли като натриевата сол, където компримирането в дозирана форма е особено трудно.

Алкалнометалните карбонати или бикарбонати подобряват компримируемостта на компримируемия пълнител в комбинация с ибупрофеновото лекарство. Така използването на алкалнометален карбонат или бикарбонат позволява намаляване на количеството компримируем пълнител, което нормално се изисква в състава, за да се постигне задоволително компримиране. Това е предимство, тъй като нормално ибупрофеновите лекарства се прилагат в големи дози. Така свеждането до минимум на количеството на формулиращите пълнители е ценно, тъй като позволява приемлив размер на произвежданата дозирана форма. Съгласно изобретението общото количество от компримируем пълнител и алкалнометален карбонат или бикарбонат, което може да се използва, е по-малко от количеството компримируем пълнител заедно с дезинтегриращата съставка, което се изисква в отсъствието на алкалнометалния карбонат или бикарбонат, за да се постигне дозирана форма със задоволителна твърдост и дезинтегриращи характеристики.

Твърдите дозирани форми съгласно изобретението са пригодени за директно приложение към пациента, за да се получи желаният лечебен ефект. Не се предвижда те да се разтварят или диспергират във вода преди приемане. Нещо повече, компримираните дозирани форми съгласно изобретението не се нуждаят от по-нататъшно обработване след компримиране на състава, съдържащ смес от съставките, за да се получи твърдата дозирана форма.

Ибупрофеновата молекула съществува в две енантиомерни форми и терминът ибупрофеново лекарство, както се използва тук, обхваща отделните енантиомери, по-специално S(+)-ибупрофен, и смеси от тях във всяко съотношение, включително 1:1 смес, която тук се означава като рацемичен ибупрофен. Ибупрофеновото лекарство може да присъства също така под формата на някаква сол или друго производно на ибупрофен и

на неговите енантиомери. Ако е необходимо, ибупрофеновото лекарство може да съдържа едно или повече ибупрофенови активни съставки като рацемичен ибупрофен и S(+)-ибупрофен в комбинация. Предпочита се ибупрофеновото лекарство да съдържа една единствена ибупрофенова активна съставка. Ибупрофеновото лекарство може да присъства и в различна степен на хидриране. Изобретението се отнася както до безводна, така и до хидрирани форми, например като монохидрат или дихидрат. Обикновено се използват най-стабилната безводна или хидрирана форма. Предпочита се ибупрофеновото лекарство да е под формата на сол на рацемичния S(+)-ибупрофен. Представителни примери са алкалнометални соли, например натриеви или калиеви соли на ибупрофен; соли на алкалоземните метали, например калциеви или магнезиеви соли на ибупрофен; метални соли, например алуминиева сол на ибупрофен, соли на аминокиселини, например лизинова или аргининова соли на ибупрофен; или аминосоли, например меглуминова сол на ибупрофен. Предпочита се ибупрофеновото лекарство да е единична сол, подбрана от алкалнометална сол, сол на аминокиселина или аминосол. Поголеми предимства се получават съгласно изобретението при използване на разтворими соли на ибупрофен, например алкалнометални соли като натриева и калиева, тъй като тези вещества са трудно компримируеми. Например натриевата сол е парцалесто, меко и лепливо вещество. То не се поддава на формулиране в дозирана форма, тъй като е особено трудно за компримиране. Трудно е също така предварителното гранулиране на натриевата сол преди компримирането с други пълнители в таблетки. Поради това, за да се получат задоволителни таблетки, обикновено се изисква един първоначален етап на обработване като смилане. Съгласно изобретението обаче не се изисква такава предварително обработване на натриевата сол. Така друго предимство е, че може да се използва натриев ибупрофен, взет направо от производствения процес като суров продукт. Тези разтворими ибупрофенови соли също имат предимството, че като са разтворими във водна среда, при освобождаване от формулировката те по-добре се адсор-

бират, което води до ускорено настъпване на действието в сравнение с практически неразтворимите форми на ибупрофен. Натриевата сол на ибупрофен е особено предпочитана, по-специално натриевата сол на рацемичния ибупрофен. Установено е, че дихидратът на натриевата сол на рацемичния ибупрофен е особено стабилна хидрирана форма и поради това се предпочита използване на натриевата сол дихидрат в компримираните дозирани форми съгласно изобретението.

Размерът на частичките на ибупрофеновото лекарство трябва да е такъв, че да улесни производствения процес, например да позволи течливост при производствения процес и така да подпомогне процеса на компримиране. Предпочитаният среден размер на частичките е в границите 25-600 μm , по-добре 50-300 μm и най-добре 150-250 μm .

Общовалидно е, че в дозираната форма се предпочита да има възможно най-голямо количество ибупрофеново лекарство, за да се намали размерът на твърдата дозирана форма. Представителни дозирани форми най-често съдържат ибупрофеново лекарство в количество, представляващо 35-90% тегл. ибупрофен от формулировката, за предпочитане 35-75% тегл. и по-добре 40-60% тегл. и най-добре 45-55% тегл. Единични дозировки могат да съдържат ибупрофеново лекарство в количество 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 500, 600 и 800 mg. Когато се използват соли или други производни, обикновено отделните единични дози се подбират така, че да дадат еквивалентните ибупрофенови дози, описани по-горе, например 256 mg натриева сол дихидрат или 342 mg от dl лизиновата сол дават еквивалентна доза от 200 mg ибупрофен.

Алкалнометалният карбонат или бикарбонат предава на формулировката от твърда дозирана форма силата на счупване и дезинтегриращите характеристики, описани по-горе. Алкалнометалният карбонат или бикарбонат се включва в дозираната форма в твърда форма. При етап на гранулиране преди компримиране в твърда дозирана форма не е необходимо да се разтваря в разтворител, например вода. Свойствата сила на счупване и дезинтегриране на дозираната форма се постигат от присъствието на твърд алкалнометален карбонат или бикарбонат в хомо-

генна смес с ибупрофеновото лекарство и компримируемия пълнител с дезинтегриращата съставка. Особено е желателно частичките на ибупрофеновото лекарство и алкалнометалния карбонат или бикарбонат да са добре смесени.

Алкалнометалният карбонат или бикарбонат, използвани съгласно изобретението, могат да бъдат натриев карбонат или бикарбонат, или калиев карбонат, или бикарбонат било самостоятелно или смесени заедно. Предпочита се алкалният метал да е натрий, така натриев карбонат или натриев бикарбонат са предпочитаните съставки. Алкалнометалните карбонати могат да бъдат безводни или в различна степен на хидриране, например монохидрат или дехидрат. Могат да се ползват и двете форми. Предпочита се да се използва безводната форма. Така предпочитаният карбонат съгласно изобретението е безводният натриев карбонат.

Алкалнометалният карбонат или бикарбонат присъства, за да подпомогне образуването на ибупрофеновата лекарствена дозирана форма и да осигури твърда дозирана форма със сила на счупване в границите 6,5-15 Кра и време на дезинтегриране, по-малко от 10 min. Подходящо е алкалнометалният карбонат или бикарбонат да участва в количество 3-20% тегл. от дозираната форма, за предпочитане 4-16% тегл., по-добре 5-15% тегл. и най-добре 6-10% тегл. от дозираната форма. Алкалнометалният карбонат или бикарбонат има за предпочитане размер на частичките в границите 25-60 μm , по-добре 50-100 μm . В предпочитани дозирани форми теглото на натриевия карбонат или бикарбонат по отношение на ибупрофеновото лекарство е от 1:2 до 1:10 тегловни части. В особено предпочитан аспект на изобретението дозираната форма е под формата на директно компримирана таблетка, съдържаща 40-85% т/т натриева сол на ибупрофен и 5-15% т/т натриев карбонат или бикарбонат.

Носещият материал представлява до 65% тегл. от дозираната форма. Предпочитани дозирани форми съдържат 25-65% тегл. носител, по-добре 40-60% тегл. и най-добре 45-55% тегл. носител. В по-предпочитана дозирана форма съотношението на

ибупрофеновото лекарство към носителя е от 2:1 до 1:2 тегл. части и носителят представлява 5-20% т/т натриев карбонат или бикарбонат.

Носителят съдържа компримируем пълнител, който се използва в достатъчно количество заедно с алкалнометалния карбонат или бикарбонат, за да осигури на състава, съдържащ ибупрофеновото лекарство, възможност да се формова, за предпочитане чрез директно компримиране, в твърда дозирана форма, притежаваща сила на счупване в границите 6,5-15 Кр и време на дезинтегриране, по-малко от 10 min. Съставките обикновено се компримират от суха прахообразна смес. Сместа може да съдържа предварително гранулиран продукт, например формован чрез мокро или сухо гранулиране и евентуално съдържащ ибупрофеново лекарство и получената суха гранула при необходимост може да се съедини с другите прахообразни съставки и да се компримира в твърда дозирана форма. Обикновено при етап на мокро предварително гранулиране, ибупрофеновото лекарство присъства в гранулата. Алкалнометалният карбонат или бикарбонат се прибавя към формована гранула с евентуални други пълнители, като смазващо вещество, преди компримирането. Предпочита се обаче да не се прибавя течност (т.е. вода) във формулировката при евентуален етап на предварително гранулиране или преди компримиране. Трябва да се разбира, че директното компримиращо формулиране има предимства, тъй като то представлява по-ефективен таблетиращ процес, а именно само смесване на съставките и след това компримирането им, при което отпада нуждата от етапите на междинно гранулиране и сушене, необходими при други методи на таблетирание.

Компримируемият пълнител присъства в количество 10-50% тегл. от дозираната форма, за предпочитане 20-50% тегл. от дозираната форма, по-добре 27-45% тегл., най-добре 30-40% тегл. от дозираната форма. Съотношението на алкалнометален карбонат или бикарбонат към компримируемия пълнител е за предпочитане от 2:1 до 1:10 тегловни части.

Примери на компримируеми пълнители включват едно или повече целулозни про-

изводни, нишесте и техни производни (например предварително желатинирано нишесте), разтворими захари (например лактоза, захароза, декстрин), натриев хлорид, калциев фосфат, калциев сулфат, манитол, сорбитол, циклодекстрин и малтодекстрин. Предпочита се компримируемият пълнител да е целулозно производно. Примери на подходящи целулозни производни са метилцелулоза, хидроксиметилцелулоза, хидроксиетилцелулоза, хидроксипропилцелулоза, хидроксипропилметилцелулоза, хидроксипропилметилцелулоза фталат и микрокристална целулоза. Предпочитаното целулозно производно, използвано съгласно изобретението, е микрокристална целулоза. Предпочита се целулозното производно да има размер на частичките над 100 μm , например в границите 100-150 μm .

В предпочитани дозирани форми целулозното производно образува 50-100% тегл. от компримируемия пълнител, за предпочитане 70-100 и най-добре 90-100% тегл. Остатъкът от компримируемия пълнител може да бъде друг пълнител, известен в областта, включително тези, изброени по-горе. Предпочитани компримируеми пълнители включват едно или повече от веществата микрокристална целулоза, лактоза и манитол. В предпочитан аспект от изобретението компримируемият пълнител представлява 50-100% тегл. целулозно производно, съотношението на алкалнометалния карбонат или бикарбонат към целулозното производно е от порядъка на 2:1 до 1:10, по-добре 1:1 до 1:9, по-специално 1:3 до 1:8 тегл. части. Съгласно друг предпочитан аспект комбинираното тегловно съотношение на целулозното производно и алкалнометалния карбонат или бикарбонат към ибупрофеновото лекарство е 1:10 до 2:1 тегл. части, по-добре 1:4 до 2:1 тегл. части и най-добре 1:1 до 1:2 тегл. части.

Компримируемият пълнител е комбиниран с дезинтегрираща съставка. Примери на дезинтегрираща съставка са пшенично нишесте, царевично нишесте, картофено нишесте, натриев нишестен гликолат, нисшо-заместени хидроксипропилцелулоза, алгинова киселина, напречно свързан поливинилпиролон, магнезиев алуминиев силикат и натриева кроскармелоза. Предпочитани дезин-

тегратори са едно или повече от веществата натриева кроскармелоза и натриев нишестен гликолат. Тези дезинтегриращи средства, ако се използват, могат да бъдат до 15% тегл. от дозираната форма, например 1-10% тегл., по-добре 5-15% тегл. от дозираната форма. Някои компримируеми пълнители имат дезинтегриращи свойства, например микрокристална целулоза и/или хидроксипропилметил целулоза и поради това не е необходим отделен дезинтегратор, тъй като компримируемият пълнител изпълнява ролята и на дезинтегратор. Предпочита се да се използват компримируем пълнител (който може да притежава дезинтегриращи свойства) и дезинтегрираща съставка, които да са отделни съставки, смесени в състава.

В предпочитана дозирана форма носещият материал съдържа в тегл. %: 8-80 компримируем пълнител (по-добре 50-75), 8-40 алкалнометален карбонат или бикарбонат (по-добре 10-20), 10-20 дезинтегратор (по-добре 12-18). Особено предпочитан е съдържащ 50-75% тегл. микрокристална целулоза носител, 12-18% тегл. натриева кроскармелоза и 8-20% тегл. натриев карбонат или бикарбонат. Желателно е съотношението на компримируемия пълнител към алкалнометалния карбонат или бикарбонат към дезинтегриращата съставка да е 1-9:1:0,5-2 тегл. части, за предпочитане 2,5-6:1:0,8-1,4 тегл. части.

Компримираната дозирана форма може да съдържа също така един или повече разредители (които не са охарактеризирани чрез свойството компримируемост) според желанието на специалиста от областта. Инертният пълнител може да присъства в количество до 20% тегл. от формулировката, подходящо е 0-10% тегл.

Твърдата дозирана форма може да съдържа също подпомагача течливостта добавка като талк или колоидален силициев диоксид, която може да се използва в количество до 4% тегл. от формулировката, например 0,5-2,0% тегл. от формулировката. В дозираната форма могат да се включат и смазващи вещества като стеаринова киселина, натриев лаурил сулфат, полиетиленгликолат, хидрирано растително масло, калциев стеарат, натриев стеарил фумарат или магнезиев стеарат. Те могат да се ползват в количество до 4% тегл. от формулировката, например 0,5-

2,0% тегл. от формулировката. Антиатхезиви като талк могат освен това също да се включат в количество до 4% тегл. от формулировката, например 0,5-2,0% тегл. от формулировката.

Твърдата дозирана форма от изобретението може да се покрие например със захар или филмово покритие, което минимално се отразява върху дезинтегриращото време. Предпочитаната твърда дозирана форма съгласно изобретението, т.е. таблетката, е покрита с филм, например чрез напръскване на таблетките с разтвор, съдържащ хидроксипропилметилцелулоза и пластификатор като пропиленгликол, полиетиленгликол и/или талк в едно или повече покрития.

Предпочитаната дозирана форма съдържа:

а) 40-60% тегл. натриева сол на ибупрофен (по-добре 45-55% тегл.);

б) 20-50% тегл. компримируем пълнител, например микрокристална целулоза (по-добре 30-40% тегл.);

в) 4-16% тегл. натриев карбонат или натриев бикарбонат (по-добре 5-10% тегл.);

г) до 10% тегл. дезинтегратор, например натриева кроскармелоза или натриев нишестен гликолат (по-добре 5-10% тегл.);

д) до 4% тегл. смазващо средство, например стеаринова киселина (по-добре 0,5-2,0% тегл.), и

е) до 2% тегл. спомагачо течливостта средство, например колоидален силициев диоксид (по-добре 0,5-1% тегл.).

В друга предпочитана дозирана форма съотношението на ибупрофеновото лекарство към носителя е в границите 1:2 тегл. части, за предпочитане 2:3 до 3:2 тегл. части и съотношението на компримируемия пълнител целулозно производно към алкалнометалния карбонат или бикарбонат е 9:1 до 1:1, за предпочитане 5:1 до 3:1 тегловни части.

Твърдата дозирана форма, произведена съгласно изобретението, може да бъде компримирана, за предпочитане директно компримирана, за да има сила на счупване в границите 6,5-15 Кр, по-добре 8-12 Кр. Това може да се постигне например, като се използва стандартна единична или ротираща таблетираща машина със сила на компримиране от 100 до 140 Мра.

За специалистите в областта е ясно, че поради различните използвани във формулировката пълнители и вариращите количества от тях, при различните налягания на компримиране отделните формулировки имат различна сила на счупване и дезинтегриращо време. Предпочитаните дозирани форми проявяват сила на счупване 6,5-15 Кр и време на дезинтегриране, по-малко от 10 min при сила на компримиране над 80 Мра. По-предпочитани формулировки проявяват сила на счупване 6,5-15 Кр и време на дезинтегриране, по-малко от 10 min, когато са компримирани с компримираща сила в границите 100-140 МРа, каквато е при стандартната таблетираща машина, например ротационна таблетираща машина. Такива компримиращи налягания са 110, 120 и 130 МРа. Особено предпочитани дозирани форми проявяват сила на счупване от 6,5 до 15 Кр и време на дезинтегриране, по-малко от 10 min, когато са компримирани с компримираща сила в границите 100-140 МРа.

Както е описано по-горе, необходимо е дозираната форма да има подходяща сила на счупване. Това е необходимо, за да може дозираната форма да запази цялостта си и да не се разпада и/или счупва в процеса на получаване, при опаковане и транспортиране на произведените опаковки. Необходимо е обаче също така да се осигури дозираната форма да не е прекалено твърда и лекарството да може да се освободи бързо от формулировката. Предпочитаните дозирани форми имат сила на счупване в границите 6,5-12 Кр, по-добре 8-12 Кр. Предпочита се дозираната форма да има сила на счупване в границите 8-12 Кр при сила на компримиране в граници 100-140 МРа.

Времето за дезинтегриране на таблетката съгласно изобретението е по-малко от 10 min, измерено по метода, описан в European Pharmacopoeia 1986, Ref V.5.1.1 (updated 1995) (A Disintegration Test for Tablets and Capsules). Предпочитаното време за дезинтегриране е по-малко от 6 min (например 1-6 min), по-добре по-малко от 5 min (например 1-5 min) и най-добре 3 min или по-малко (например 1-3 min).

Дозираната форма съгласно изобретението може да бъде или да не бъде разтворима във вода. Установи се, че водоразтво-

римостта на дозираната форма не е от решаващо значение. Някои от материалите, които са най-добре приложими съгласно изобретението, са неразтворими. Съответно, ако едно или повече от веществата не са разтворими, дозираната форма е водонеразтворима и представлява предпочитаната дозирана форма.

Дозираните форми съгласно изобретението се получават чрез компримиране. Носителите се комбинират с ибупрофеновото лекарство и се компримират (за предпочитане чрез директно компримиране) в твърда дозирана форма. Крайният етап на получаване на твърдата дозирана форма (например компримирането) може да се предхожда от етап на предварително гранулиране, като мокро или сухо гранулиране. В етапа на мокро гранулиране ибупрофеновото лекарство най-често се гранулира предварително със свързващо вещество като поливинилпиролон в разтворител, като вода или въглеродороден разтворител и след това гранулите се сушат. Гранулираният материал след това се смесва с другите необходими пълнители и се формова в твърда дозирана форма съгласно изобретението. Във всеки предварителен етап на гранулиране няма изисквания да се прибавя разтворител (например вода) в който и да е етап от производствения процес и поради това съгласно предпочитано изпълнение на изобретението не е необходим етап на сушене. В сух предварителен етап на гранулиране някои от съставките могат да се компримират заедно например чрез каландров валак или свързване на частичките на насипния материал. След това гранулите се смесват с останалите пълнители и се компримират в твърда дозирана форма. Дозираните форми могат да се формоват също така чрез пресяване на прахообразните съставки в контейнер и след това смесване на всички съставки, за да се получи хомогенна смес. След това сместа може направо да се компримира, за да образуват таблетки. Този процес представлява друг аспект на изобретението.

Така е осигурен метод за получаване на неефервесцентна твърда дозирана форма, съдържаща ибупрофеново лекарство в количество 35 и повече тегловни % от дозираната форма и носител, съдържащ комприми-

руем пълнител, комбиниран с дезинтегрираща съставка, характеризира се с това, че се комбинира носителя, съдържащ алкалометален карбонат или бикарбонат с ибупрофеновото лекарство, за да образува хомогенна 5 твърда смес при практически сухи условия, и евентуално с други таблетирани пълнители, и компримиране на сместа в една или повече дозирани форми, притежаващи сила на счупване в граници 6,5-15 Кр и време за дезинтегриране, по-малко от 10 min. 10

Съгласно по-предпочитан метод дозираната форма се получава чрез директно компримиране на прахообразна смес от съставките и не включва етап на предварително 15 гранулиране. При такъв процес ибупрофеновото лекарство може да се комбинира с компримируема пълнител, отделна дезинтегрираща съставка и алкалометален карбонат или бикарбонат. Другият евентуален носител, като 20 вещество, подобряващо течливостта, или смазващо средство, може също да се прибави и да се смеси, така че всички прахообразни частички са в хомогенна смес и накрая сместа се компримира директно в твърда дозирана 25 форма съгласно изобретението.

Съгласно предпочитан метод се получава дозирана форма, съдържаща натриевата сол на ибупрофен заедно с носещ материал, съдържащ микрокристална целулоза и натриев карбонат или бикарбонат. 30

За лечебни цели дозираните форми на изобретението се прилагат орално, така лечебните дозирани форми са твърди дозирани форми, за предпочитане таблетки. Дозираните форми могат да са покрити със захар или с филм, който практически се разтваря веднага и дозираната форма идва в контакт с водна среда. Съставът може да се компримира в твърда сърцевина от друг материал, 40 за да образува твърда формулировка с бързо освобождаващо се външно покритие. Алтернативно компримираният състав може да бъде в един или повече слоя на многослойна твърда дозирана форма. В такива формулировки останалите слоеве или сърцевината могат да съдържат стандартни пълнители, за да се осигури обичайно, бързо или бавно освобождаване и това е в компетентността на специалист от областта (например Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, Ed Gennaro et al.). 50

Друг предпочитан аспект на изобретението също осигурява твърда формулировка, имаща слой, съдържащ състав, включващ ибупрофеново лекарство заедно с носещ материал, ибупрофеновото лекарство присъства в количество 35 или повече тегловни % от състава и носителът съдържа компримируем пълнител, комбиниран с дезинтегрираща съставка, характеризира се с това, че носителът съдържа алкалометален карбонат или бикарбонат в количество, което прави състава да може да се компримира, за да се осигури слой, притежаващ сила на счупване в границите 6,5-15 Кр и време на дезинтегриране, по-малко от 10 min.

Дозираните форми от изобретението могат при желание да съдържат и други съвместими фармакологично активни съставки (например централнодействащи аналгетици, например кодеин) и/или подобряващи средства. Така например дозираната форма може да включва всяка обичайно използвана съставка при противокашлящо, противопростудно или противогрипно лекарство, например кафеин или друго ксантиново производно и/или друг аналгетик, и/или релаксант на скелетната мускулатура, и/или антихистаминно средство, и/или деконгестивно средство, и/или потискащо кашлицата средство, и/или откашлящо средство.

Подходящи антихистаминни средства са акривастин, астемизол, азатадин, азеластин, бромодифенилхидрамин, бромфенирамин, карбиноксамин, цетиризин, хлорфенирамин, ципрохептадин, дексбромфенирамин, бексхлорфенирамин, дифенхидрамин, ебастин, кетотифен, лодоксамид, лоратидин, левокабастин, мекуитазин, оксатомид, фениндамин, фенилтолоксамин, пириламид, сетастин, тазифилин, темеластин, терфенадин, трипеленнамин или трипролидин. Предпочита се използването на неседативни антихистамини. Подходящи потискащи кашлицата средства са карамифен, кодеин или декстометорфан. Подходящи деконгестанти са псевдоефедрин, фенилпропаноламин и фенилефрин. Подходящи откашлящи средства са гуаифенезин, калиев цитрат, калиев гуаколсулфонат, калиев сулфат и терпин хидрат.

Ибупрофен и неговите производни са на първо място противовъзпалителни, анал-

гетични и антипиретични средства, но също са предложени и за други терапевтични цели, включително при лечението на периодонтална загуба на кост, пруритус и болестта на Алцхаймер. Поради това дозираните форми на изобретението са предвидени за използване при лечението на всички заболявания, при които ибупрофен е ефективен, включително ревматоиден артрит, остеоартрит, анкилозен спондилит, серонегативен артропатит, периартикуларни смущения и увреждания на меките тъкани. Те могат да се използват също така при лечението на следоперативна болка, ревматична болка, мускулна болка, болки в гърба, невралгия и/или мускулноскелетни болки или при болки, или дискомфорт, свързани с дихателни инфекции, простуди или грип, подагра или сутрешно схващане.

В друг аспект изобретението осигурява метод за получаване на аналгетик с бързо начално действие и/или с бърза антипиретична реакция, състоящ се в прилагане на неефервесцентна компримирана твърда дозирана форма, съдържаща 35 или повече тегловни % ибупрофеново лекарство заедно с носител, съдържащ компримируем пълнител, комбиниран с дезинтегрираща съставка и алкалнометален карбонат или бикарбонат, дозираната форма притежава сила на счупване в границите 6,5-15 Кр и време на дезинтегриране, по-малко от 10 min при условие, че ибупрофеновото лекарство не включва калциева сол на ибупрофен в комбинация с алкалнометална сол на ибупрофен.

В още един предпочитан аспект изобретението осигурява използването на алкалнометален карбонат или бикарбонат в носител, включващ компримируем носител, комбиниран с дезинтегрираща съставка, като този носител се смесва с ибупрофеновото лекарство при практически сухи условия и след това се компримира в твърда неефервесцентна дозирана форма, в която ибупрофеновото лекарство представлява 35 или повече тегловни % от дозираната форма и дозираната форма има сила на счупване в границите 6,5-15 Кр и време на дезинтегриране, по-малко от 10 min.

Получаването на компримирани таблетки от формулировки на изобретението се илюстрират със следните примери.

В примерите рацемичният ибупрофен и натриевата сол на рацемичния/S(+)-ибупрофенов са доставени от Knoll Pharma, Nottingham, GB; микрокристалната целулоза е доставена от FMC Corporation, Brussels, BE с търговски наименования Авицел PH101 и PH102; натриевата кроскармелоза е производство на FMC Corporation, Brussels, BE с търговско наименование Ac-Di-Sol; колоидалният силициев диоксид е от Degussa, Frankfurt, DE с търговска марка аеросил 200; хидрираното растително масло е от Karlshamn, SE с търговска марка Stertex; хидроксипропилметилцелулозата 2910 (50CPs) е доставена от Colorcon, Kent, GB; хидроксипропилметилцелулозата 2910 (6CPs) е от Shin-etsu, Japan и Opaspray е производство на Colorcon, Kent, GB; натриевият нишестен гликолат е производство на Edward Mendell, Reigate, GB, с търговско наименование Explotab; натриевият стеарил фумарат е от Forum Chemicals, Surrey, GB, с търговско наименование Pruv; манитол е доставен от Roquette Freres, Lestrem, France, с търговско наименование Pearlitol, напречно свързаният поливинилпиролон е производство на BASF, Ludwigshaven, Germany, с търговско наименование Kollidon CL.

А. Метод за получаване на таблетки в примерите

Таблетките се получават чрез пресяване на всички съставки и смесването им до получаване на хомогенна смес при използване на обичайни смесителни машини. След това формулировката захранва и се компримира в таблетираща машина с единична матрица (Manesty F), като се използва сила на компримиране от 100 до 140 МПа. В някои примери (примери 1-9, 22) съставите се компримират при специфични компримиращи сили например 100, 120, 140 МПа. При други примери (примери 10-21, 23-27) съставите се компримират при подходяща компримираща сила в границите 100-140 МПа, като се взимат под внимание използваните съставки, силата на счупване и времето на дезинтегриране, изискващи се за крайната таблетка.

Б. Измерване на свойствата на получените в примерите таблетки

1. Сила на счупване (Кр)

Силата на счупване е мярка за твър-

достта на таблетката. Тя се измерва чрез отчитане на силата за диаметрално счупване, когато таблетката се счупва между механични челюсти в Schleuninger crushing strenght tester. Дадени са границите на силите на счупване на получени съгласно всяка примерна формулировка пет таблетки, както и средната сила на счупване за примери 10-27.

2. Време на дезинтегриране (min)

Времето на дезинтегриране се измерва, като се използва дезинтеграционният метод, описан в European Pharmacopoeia 1986, Ref V.5.1.1 (актуализиран 1995), като се използва чешмяна вода (рН приблизително 7) като течност. Методът осигурява времето, за което всички шест таблетки, получени от всяка от примерните формулировки, се дезинтегрират.

В. Примерни таблетки и техните свойства

% са тегловни, ибупрофен е рацемичен ибупрофен, ако не е посочено друго.

Примери 1-3

Съставки	Пример 1	Пример 2	Пример 3
Съдържание на лекарство в таблетка, mg	256	256	256
Ибупрофен натриева сол дихидрат, %	51,2	53,1	51,2
Микрокристална целулоза (рН 101), %	-	13,3	12,8
Микрокристална целулоза (рН 102), %	35,4	-	-
Лактоза NF (въздухоструйно сушена), %	-	14,9	8,0
Безводен натриев карбонат, %	5,0	10,4	20,0
Натриева кроскармелоза, %	7,2	7,5	7,2
Колоидален силициев диоксид, %	0,2	-	-
Стеаринова киселина, %	0,5	0,8	0,8
Магнезиев стеарат, %	0,5	-	-
Свойства на таблетката		Пример 1	
Сила на компримиране, МРа	100	120	140
Сила на счупване граници, Кр	10,4-10,7	10,7-11,5	10,3-11,2
Време за дезинтегриране, min	5,8	5,4	5,0
Свойства на таблетката		Пример 2	
Сила на компримиране, МРа	100	120	140
Сила на счупване граници, Кр	8,8-9,2	7,2-10,8	9,3-11,0
Време за дезинтегриране, min	3,5	3,5	4,5
Свойства на таблетката		Пример 3	
Сила на компримиране, МРа	100	120	140
Сила на счупване граници, Кр	8,5-9,5	9,3-10,4	11,1-11,7
Време за дезинтегриране, min	4,3	4,7	4,9

Примери 4-6

Съставки	Пример 4	Пример 5	Пример 6
Съдържание на лекарство в таблетка, mg	256	256	256
Ибупрофен натриева сол дихидрат, %	53,1	53,1	51,2

64165

Микрокристална целулоза (рН 101), %	13,3	13,3	12,8
Лактоза NF (въздухоструйно сушена), %	14,9	14,9	14,4
Безводен натриев карбонат, %	10,4	10,4	10,0
Натриева кроскармелоза, %	7,52	7,5	7,2
Стеаринова киселина, %	-	-	0,8
Магнезиев стеарат, %	0,8	-	-
Хидрирано растително масло, %	-	0,8	-
Талк, %	-	-	3,6

Свойства на таблетката

Пример 4

Сила на компримиране, МРа	100	120	140
Сила на счупване граници, Кр	6,6-7,2	8,3-10,2	8,8-10,1
Време за дезинтегриране, min	4,7	5,4	5,3

Свойства на таблетката

Пример 5

Сила на компримиране, МРа	100	120	140
Сила на счупване граници, Кр	6,6-6,9	8,5-9,1	9,0-10,7
Време за дезинтегриране, min	2,9	3,2	3,7

Свойства на таблетката

Пример 6

Сила на компримиране, МРа	100	120	140
Сила на счупване граници, Кр	8,1-8,6	9,7-10,5	10,7-11,6
Време за дезинтегриране, min	3,5	3,9	4,5

Примери 7-9

Съставки	Пример 7	Пример 8	Пример 9
Съдържание на лекарство в таблетка, mg	256	256	256
Ибупрофен натриева сол дихидрат, %	51,2	51,2	51,2
Микрокристална целулоза (рН 101), %	27,2	-	-
Микрокристална целулоза (рН 102), %	-	35,4	29,6
Безводен натриев карбонат, %	10,0	5,0	10,0
Натриева кроскармелоза, %	7,2	7,2	7,2
Колоидален силициев диоксид, %	-	0,2	1,0
Стеаринова киселина, %	1,0	1,0	0,5
Магнезиев стеарат, %	-	-	0,5
Хидрирано растително масло, %	-	0,8	-
Талк, %	3,4	-	-

Свойства на таблетката

Пример 7

Сила на компримиране, МРа	100	120	140
Сила на счупване граници, Кр	7,0-7,4	8,1-9,1	7,9-10,4
Време за дезинтегриране, min	3	3,8	4,5

Свойства на таблетката		Пример 8	
Сила на компримиране, МРа	100	120	140
Сила на счупване граници, Кр	8,4-9,1	10,1-10,6	12,2-12,7
Време за дезинтегриране, min	3,1	4,1	4,8

Свойства на таблетката		Пример 9	
Сила на компримиране, МРа	100	120	140
Сила на счупване граници, Кр	5,8-6,2	7,3-7,9	9,2-9,8
Време за дезинтегриране, min	2,2	3,3	4,7

Примери 10 и 11

Съставки	Пример 10	Пример 11
Съдържание на лекарство в таблетка, mg	256	256
Ибупрофен натриева сол дихидрат, %	49,7	51,2
Микрокристална целулоза (pH 101), %	-	12,8
Микрокристална целулоза (pH 102), %	34,3	-
Лактоза, %	-	8,0
Безводен натриев карбонат, %	7,8	-
Натриев бикарбонат ВР, %	-	20,0
Натриева кроскармелоза, %	7,0	7,2
Колоидален силициев диоксид, %	0,2	-
Стеаринова киселина, %	1,0	0,8

Свойства на таблетката	Пример 10	Пример 11
Сила на компримиране, МРа	100-140	100-140
Сила на счупване граници, Кр	7,1-8,0	8,2-9,2
Средна сила на счупване, Кр	7,5	8,8
Време за дезинтегриране, min	4,3	6,0

Сърцевината на таблетката от пример 10 се покрива със следните покрития (% са дадени по отношение теглото на сърцевината).

Първо покритие: хидроксипропилметилцелулоза 2910 (6 Cps) (1,016%), талк (0,204%), Opargray White M-I-7111B (0,336%).

Външно покритие: хидроксипропилметилцелулоза 2910 (5-0 Cps) (0,437%), полиетиленгликол 6000 (0,049%), калциев стеарат (0,002%).

Времето за дезинтегриране на покритата таблетка от пример 10 е 5,5 min.

Примери 12-14

Съставки	Пример 12	Пример 13	Пример 14
Съдържание на лекарство в таблетка, mg	256	256	256
Ибупрофен натриева сол дихидрат, %	51,7	49,7	49,7
Микрокристална целулоза (pH 102), %	35,7	34,3	34,3

64165

Безводен натриев карбонат, %	4,0	-	7,8
Натриев бикарбонат - ВР, %	-	7,8	-
Натриева кроскармелоза, %	7,3	7,0	-
Натриев нишестен гликолат, %	-	-	7,0
Колоидален силициев диоксид, %	0,3	0,2	0,2
Стеаринова киселина, %	1,0	1,0	1,0

Свойства на таблетката	Пример 12	Пример 13	Пример 14
Сила на компримиране, МРа	100-140	100-140	100-140
Сила на счупване граници, Кр	7,7-9,1	8,7-9,6	5,7-7,1
Средна сила на счупване, Кр	8,7	9,1	6,0
Време за дезинтегриране, min	3,5	4,5	5,8

Сърцевината на таблетките от примери 12-14 имат същите покрития, както са описани в пример 10. Времето за дезинтегриране съответно за примерите 12, 13 и 14 е 5,1, 5,5 и 7,5 min.

Примери 15-17

Съставки	Пример 15	Пример 16	Пример 17
Съдържание на лекарство в таблетка, mg	256	256	256
Ибупрофен натриева сол дихидрат, %	51,7	49,7	51,2
Микрокристална целулоза (pH 102), %	35,7	34,3	35,4
Безводен натриев карбонат, %	4,0	-	5,0
Натриев бикарбонат - ВР, %	-	7,8	-
Натриева кроскармелоза, %	-	-	7,2
Натриев нишестен гликолат, %	7,3	7,0	-
Колоидален силициев диоксид, %	0,3	0,2	0,2
Стеаринова киселина, %	1,0	1,0	-
Натриев стеарил фумарат, %	-	-	1,0

Свойства на таблетката	Пример 15	Пример 16	Пример 17
Сила на компримиране, МРа	100-140	100-140	100-140
Сила на счупване граници, Кр	6,2-8,1	6,4-7,2	10,0-11,6
Средна сила на счупване, Кр	6,9	6,7	10,7
Време за дезинтегриране, min	5,5	4,9	4,8

Примери 18-20

Съставки	Пример 18	Пример 19	Пример 20
Съдържание на лекарство в таблетка, mg	256	256	256
Ибупрофен натриева сол дихидрат, %	50,7	51,2	51,2
Микрокристална целулоза (pH 101), %	-	12,8	12,8
Микрокристална целулоза (pH 102), %	35,0	-	-
Лактоза NF (въздухоструйно сушена), %	-	14,4	14,4
Безводен натриев карбонат, %	5,9	10,0	10,0

64165

Натриева кроскармелоза, %	7,1	7,2	7,2
Колоидален силициев диоксид, %	0,3	-	-
Стеаринова киселина, %	1,0	-	-
Хидрирано растително масло, %	-	1,6	1,0
Талк, %	-	2,8	3,4
Свойства на таблетката	Пример 18	Пример 19	Пример 20
Сила на компримиране, МРа	100-140	100-140	100-140
Сила на счупване граници, Кр	8,5-9,4	10,0-10,8	9,1-10,3
Средна сила на счупване, Кр	8,9	10,4	9,7
Време за дезинтегриране, min	4,8	3,9	5,7
Примери 21-23			
Съставки	Пример 21	Пример 22	Пример 23
Съдържание на лекарство в таблетка, mg	256	256	250
Ибупрофен натриева сол дихидрат, %	51,2	49,7	-
* ибупрофен, %	-	-	49,7
Микрокристална целулоза (pH 101), %	12,8	-	-
Микрокристална целулоза (pH 102), %	-	34,3	34,3
Манитол 300, %	14,4	-	-
Безводен натриев карбонат, %	10,0	7,7	7,8
Натриева кроскармелоза, %	7,2	7,0	7,0
Колоидален силициев диоксид, %	-	0,3	0,2
Стеаринова киселина, %	1,0	0,5	1,0
Магнезиев стеарат, %	-	0,5	-
Талк, %	3,4	-	-
* 50 µm размер на кристалите			
Свойства на таблетката		Пример 21	
Сила на компримиране, МРа		100-140	
Сила на счупване граници, Кр		8,9-9,7	
Средна сила на счупване, Кр		9,4	
Време за дезинтегриране, min		4,0	
Свойства на таблетката		Пример 22	
Сила на компримиране, МРа	100	120	140
Средна сила на счупване, Кр	10,2	10,5	10,5
Време за дезинтегриране, min	4,8	5,5	6,0
Свойства на таблетката		Пример 23	
Сила на компримиране, МРа		100-140	
Сила на счупване граници, Кр		6,6-7,0	
Средна сила на счупване, Кр		6,8	
Време за дезинтегриране, min		0,6	

Могат да се приготвят проби по аналогичен начин на получените в примери 1-22, които да съдържат натриевата сол на рацемичния ибупрофен в количество 64, 128, 192, 384, 512 mg, като се използват същите съотношения на съставките, дадени в примери 1-22.

Примери 24-26

Съставки	Пример 24	Пример 25	Пример 26
Съдържание на лекарство в таблетка, mg	342,0	342,0	342,0
Ибупрофен (dl лизинова сол), %	68,4	49,7	49,7
Микрокристална целулоза (pH 102), %	20,35	-	-
Хидроксипропилметилцелулоза, %	-	34,3	-
Трикалциев фосфат, %	-	-	34,3
Безводен натриев карбонат, %	5,0	7,8	7,8
Натриева кроскармелоза, %	5,0	-	-
Напречносвързан поливинилпирилодон, %	-	7,0	7,0
Колоидален силициев диоксид, %	0,25	0,2	0,2
Стеаринова киселина, %	1,0	1,0	1,0
Свойства на таблетката	Пример 24		
Сила на компримиране, МРа	100	120	140
Средна сила на счупване, Кр	6,0	7,0	8,0
Време за дезинтегриране, min	4,0	4,5	4,8
Свойства на таблетката	Пример 25	Пример 26	
Сила на компримиране, МРа	100-140	100-140	
Сила на счупване граници, Кр	9,0-13,8	10,5-10,8	
Средна сила на счупване, Кр	11,3	10,8	
Време за дезинтегриране, min	8,0	7,5	

Таблетки могат да се получат по подобен начин на примери 24-26, съдържащи ибупрофен dl лизинова сол в количество 171,0, 256,5 и 513,0 mg, като се използват същите съотношения на съставките, както са дадени в примери 24-26.

Пример 27

Съставки	Пример 27
Съдържание на лекарство в таблетка, mg	256
S(+)-ибупрофен натриева сол дихидрат, %	49,7
Микрокристална целулоза (pH 102), %	34,3
Безводен натриев карбонат, %	7,8
Натриева кроскармелоза, %	7,0
Колоидален силициев диоксид, %	0,2
Стеаринова киселина, %	1,0

Свойства на таблетката

Пример 27

Сила на компримиране, МРа	100-140
Сила на счупване граници, Кр	7,3-8,7
Средна сила на счупване, Кр	7,9
Време за дезинтегриране, min	4,3

Сравнителни примери

А. Таблетки, съдържащи 256 mg натриева сол на рацемичен ибупрофен (еквивалентно на 200 mg ибупрофен)

Сравнителна формулировка А (без (би)карбонатна съставка)

Съставка	тегл. %
----------	---------

Ибупрофен натриева сол дихидрат	53,9
Микрокристална целулоза (pH 102)	37,2
Натриева кроскармелоза	7,6
Колоидален силициев диоксид	0,3
Стеаринова киселина	0,5
Магнезиев стеарат	0,5

Б. Таблетки, съдържащи 342,0 mg лизинова сол на рацемичен ибупрофен (еквивалентно на 200 mg ибупрофен)

Сравнителна формулировка Б (без (би)карбонатна съставка)

Съставка	тегл. %
----------	---------

Ибупрофен (dl лизинова сол)	69,9
Микрокристална целулоза (pH 102)	23,4
Натриева кроскармелоза	5,3
Колоидален силициев диоксид	0,4
Стеаринова киселина	1,0

На фиг. 1 е показано сравнение на времената на дезинтегриране на:

а) компримирана дозирана форма съгласно изобретението, съдържаща натриева сол на ибупрофен (пример 22) в сравнение с пример А (без(би)карбонатна съставка);

б) компримирана дозирана форма съгласно изобретението, съдържаща лизиновата сол на ибупрофен (пример 24) в сравнение с пример В (без(би)карбонатна съставка).

Показани са времената на дезинтегри-

ране като функция на налягането при компримирането.

На фиг. 2 са показани в сравнение дезинтегриращите свойства на таблетките, имащи следните съставки, без натриев карбонат (сравнителна формулировка А) и вариращи количества от допълнително включен в този пример натриев карбонат (както е показано по-долу). Времето на дезинтегриране е показано като функция на налягането при компримирането.

Съставка	Сравнителна формулировка А Тегло, mg	Пример 28 Тегло, mg		
Ибупрофен натриева сол дихидрат	256,00	256,00		
Микрокристална целулоза (pH 102)	176,75	176,5		
Безводен натриев карбонат	-	12,50		
Натриева кроскармелоза	36,00	36,00		
Колоидален силициев диоксид	1,25	1,25		
Стеаринова киселина	2,50	2,50		
Магнезиев стеарат	2,50	2,50		
Съставка	Пример 29 Тегло, mg	Пример 30 Тегло, mg	Пример 31 Тегло, mg	
Ибупрофен натриева сол дихидрат	256,00	256,00	256,00	
Микрокристална целулоза (pH 102)	176,75	176,75	176,75	
Безводен натриев карбонат	25,00	37,00	50,00	
Натриева кроскармелоза	36,00	36,00	36,00	
Колоидален силициев диоксид	1,25	1,25	1,25	
Стеаринова киселина	2,50	2,50	2,50	
Магнезиев стеарат	2,50	2,50	2,50	

Както се вижда от фиг. 1 и 2, при работа със стандартно налягане при компримиране в границите 100-140 МРа, времето на дезинтегриране на несъдържаща натриев карбонат таблетка рязко се повишава, като само при малко увеличаване на налягането при компримиране се получава силно увеличение на времето на дезинтегриране. Промените на времето на дезинтегриране по отношение на градиента сила на компримиране са много по-незначителни за съдържащите натриев карбонат таблетки, което води до посочените предимства при работа. На фиг. 2 може да се види, че времената за дезинтегриране при 100 МРа за съдържащи натриев карбонат таблетки е по-малко от 300 s, докато при отсъствие на съставката се стига до време за дезинтегриране, по-продължително от 420 s.

Патентни претенции

1. Твърда дозирана форма, включваща рацемично ибупрофеново лекарство и носител, включващ компримируем пълнител, комбиниран с дезинтегрираща съставка, в която ибупрофеновото лекарство присъства в количество от 35% тегл. или повече от дози-

раната форма, характеризираща се с това, че носещият материал включва твърд алкалнометален карбонат или бикарбонат в количество 3-20% тегл. от дозираната форма, алкалнометалният карбонат или бикарбонат е в хомогенна смес с ибупрофеновото лекарство и компримируемият пълнител е комбиниран с дезинтегратор така, че дозираната форма да има сила на счупване в граници 6,5-15 Кр (63,7-147 N) и време на дезинтегриране, по-малко от 10 min, при условие че от ибупрофеновото лекарство е изключена калциевата сол на ибупрофена в комбинация с алкалнометална сол на ибупрофена.

2. Дозирана форма съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че ибупрофеновото лекарство е под формата на сол на рацемичния ибупрофен.

3. Дозирана форма съгласно претенция 2, характеризираща се с това, че ибупрофеновото лекарство е натриева сол на рацемичния ибупрофен.

4. Дозирана форма съгласно всяка от претенциите от 1 до 3, характеризираща се с това, че съдържа 10-50% тегл. от дозираната форма компримируем пълнител, до 15% тегл. дезинтегрираща съставка, подбрана от

една или повече от групата от: пшеничено нишесте, царевично нишесте, картофено нишесте, натриев нишестен гликолат, нискозаместена хидроксипропилцелулоза, алгинова киселина, омрежен поливинилпирилон, 5 магнезиев алуминиев силикат и натриева кроскармелоза и 0,10% тегл. от дозираната форма инертен разредител.

5. Дозирана форма съгласно всяка от претенциите от 1 до 4, характеризираща се с това, че съдържа 5-15% тегл. алкалометален карбонат или бикарбонат от дозираната форма. 10

6. Дозирана форма съгласно всяка от претенциите от 1 до 5, характеризираща се с това, че алкалометалният карбонат или бикарбонат е натриев карбонат или натриев бикарбонат. 15

7. Дозирана форма съгласно претенция 6, характеризираща се с това, че натриевият карбонат или бикарбонат представлява по отношение на ибупрофеновото лекарство 1:2 до 1:10 тегловно. 20

8. Дозирана форма съгласно всяка от претенциите от 1 до 7, характеризираща се с това, че компримируемият пълнител представлява една или повече съставки като микрорекристална целулоза, лактоза и манитол. 25

9. Дозирана форма съгласно всяка от претенциите от 1 до 8, характеризираща се с това, че дезинтегриращата съставка представлява едно или повече вещества като натриева кроскармелоза и натриев нишестен гликолат. 30

10. Дозирана форма съгласно всяка от претенциите от 1 до 9, характеризираща се с това, че дозираната форма представлява таблетка. 35

11. Използване на твърдата дозирана форма при производство на медикамент за лечение на болка и/или температура, тази компримирана твърда дозирана форма включва 35% тегл. натриева сол на рацемичен ибупрофен заедно с носител, включващ компримируем пълнител, комбиниран с дезинтегратор и алкалометален карбонат или бикарбонат, присъстващ в количество от 3-20% тегл. от дозираната форма, дозираната форма има сила на счупване в граници 6,5-15 Кр (63,7-147 N) и време на дезинтегриране, 50 по-малко от 10 min, при условие че от ибупрофеновото лекарство е изключена калцие-

ва сол на ибупрофена.

12. Използване съгласно претенция 11, при което носителът е пригоден за директно компримиране с ибупрофеновото лекарство в таблетка.

13. Използване съгласно претенции 11 или 12, при което твърдата дозирана форма включва натриевата сол на ибупрофен заедно с носител, включващ микрорекристална целулоза и натриев карбонат или бикарбонат.

14. Използване съгласно претенции 11 до 13, при което носителът включва 45-60% тегл. микрорекристална целулоза, 2-10% тегл. натриева кроскармелоза и 2-20% тегл. натриев карбонат или бикарбонат.

15. Използване съгласно претенция 11, при което дозираната форма има сила на счупване от 8 до 12 Кр (78,4-117,6 N) при сила на компримиране в границите 100-140 МПа.

16. Използване съгласно всяка от претенциите 11 и 15, при което твърдата дозирана форма има време на дезинтегриране в границите 1-5 min.

17. Използване съгласно всяка от претенциите 11, 15 и 16, при което дозираната форма е под формата на директно компримирана таблетка, включваща 40-85% тегл. натриева сол на ибупрофен и 5-15% тегл. натриев карбонат или бикарбонат.

18. Метод за получаване на твърда дозирана форма, включваща рацемично ибупрофеново лекарство в количество 35 и повече тегл. % от дозираната форма, характеризиращ се с това, че носителът, включващ компримируем пълнител, смесен с дезинтегратор, и 3-20% тегл. от дозираната форма алкалометален карбонат или бикарбонат се смесва с ибупрофеновото лекарство, за да се образува хомогенна твърда смес при практически сухи условия, евентуално с други таблетиращи пълнители и компримиране на сместа в една или повече твърди дозирани форми, притежаващи сила на счупване в граници 6,5-15 Кр (63,7-147 N) и време на дезинтегриране, по-малко от 10 min.

19. Метод съгласно претенция 18, характеризиращ се с това, че ибупрофеновото лекарство е сол на рацемичен ибупрофен.

20. Метод съгласно претенции 18 и 19, характеризиращ се с това, че носителът включва инертна разреждаща съставка.

21. Метод съгласно претенции от 18 до 20, характеризиращ се с това, че дозираната форма се получава чрез директно компримиране на прахообразна смес на съставките и не включва предварителен етап на гранулиране.

22. Метод съгласно всяка от претенциите от 19 до 21, характеризиращ се с това, че съотношението на алкалнометален карбонат или бикарбонат към компримируем носител е в границите от 2:1 до 1:10 тегл. части.

23. Метод съгласно всяка от претенциите от 19 до 22, характеризиращ се с това, че съотношението на ибупрофен лекарство към носител е в границите от 2:1 до 1:2 тегл. части и носителят включва 5-20% тегл. натриев карбонат или бикарбонат.

24. Твърда формулировка, притежаваща слой, съдържащ състав, включващ раце-

мично ибупрофеново лекарство заедно с носител, рацемичното ибупрофеново лекарство присъства в количество 35 или повече тегловни % от състава и носителят съдържа компримируем пълнител, комбиниран с дезинтегрираща съставка, характеризираща се с това, че носителят съдържа твърд алкалнометален карбонат или бикарбонат в количество 3-20% тегл. от състава, твърдият алкалнометален карбонат или бикарбонат е в хомогенна смес с ибупрофеновото лекарство и компримируемият пълнител, комбиниран с дезинтегратора, дават състав, който е способен на компримиране, за да се осигури слой, който има сила на счупване в граници 6,5-15 Кр (63,7-147 N) и време на дезинтегриране, по-малко от 10 min.

Приложение: 2 фигури

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: М. Станкова

Редактор: А. Семерджиева

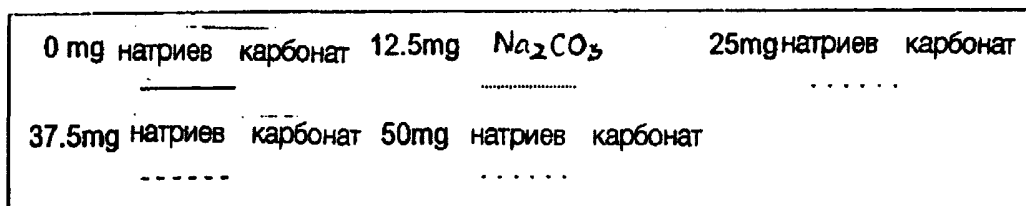
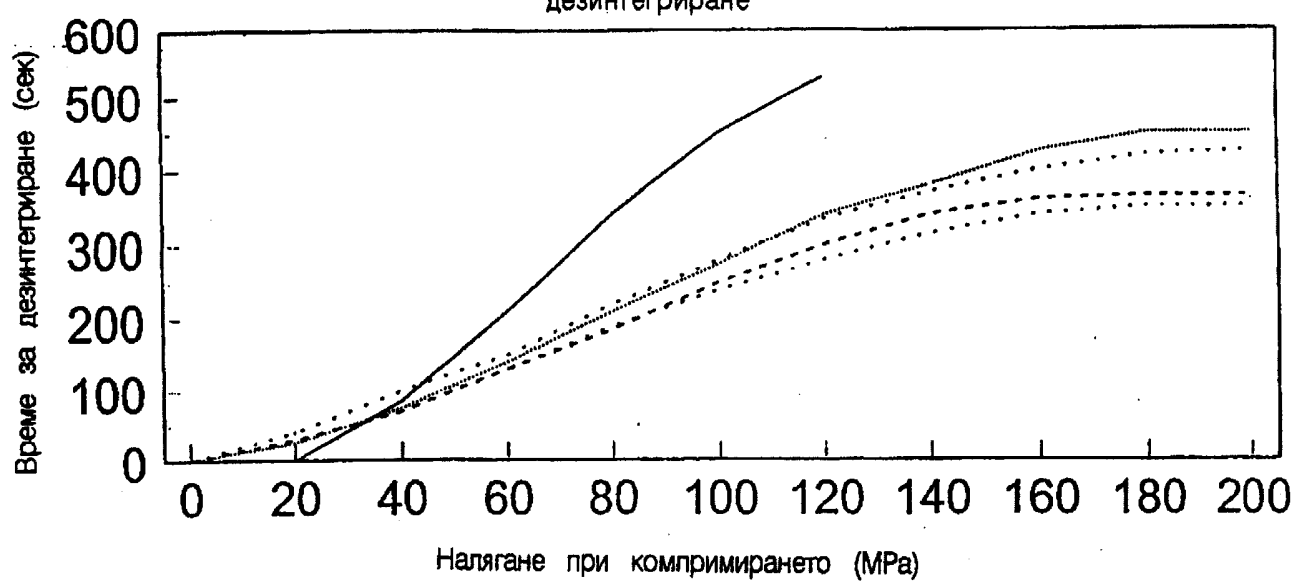
Пор. № 42209

Тираж: 40 СР

Фигура 1

Натриева сол на ибупрофен

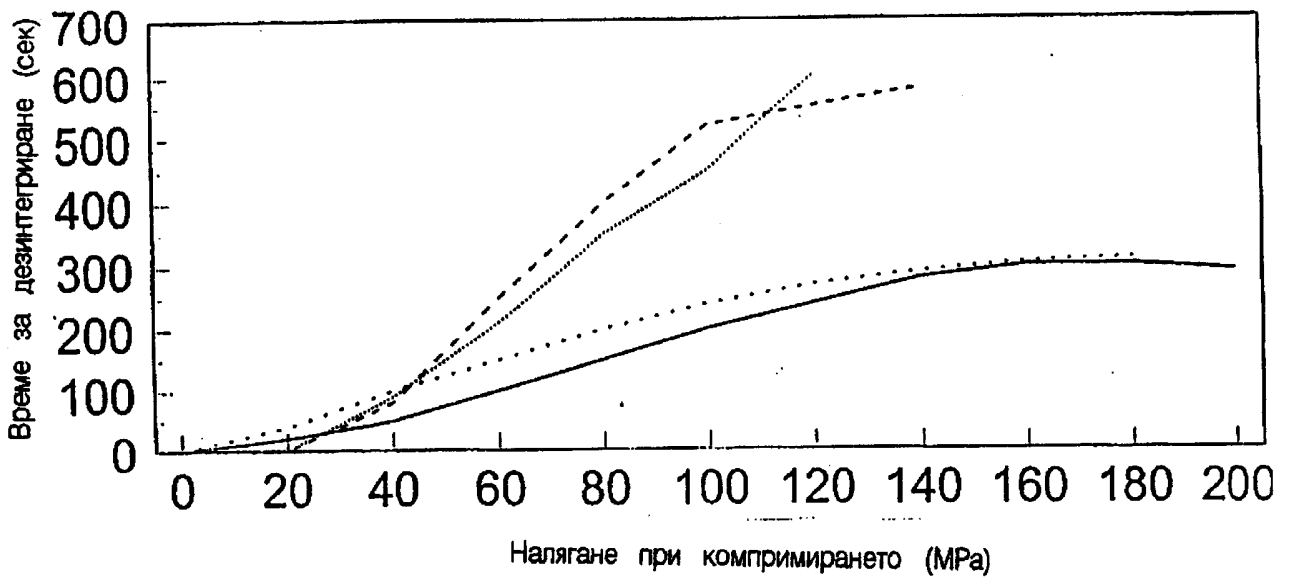
Ефект на съдържанието на натриев карбонат върху времето на дезинтегриране



Фигура 2

Ибупрофен соли

Ефект на натриевия карбонат върху времето за дезинтегриране



Na ибупрофен - 40mg Na ₂ CO ₃	Na ибупрофен - 0mg Na ₂ CO ₃
———
лизин ибупрофен - 26mg Na ₂ CO ₃	лизин ибупрофен - 0mg Na ₂ CO ₃
-----	-----