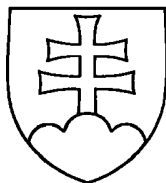


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU**

(21) Číslo dokumentu:

1142-98

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶ :

A 61K 9/20

- (22) Dátum podania: 19.02.97
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9603699.1
(32) Dátum priority: 21.02.96
(33) Krajina priority: GB
(40) Dátum zverejnenia: 11.01.99
(86) Číslo PCT: PCT/EP97/00841, 19.02.97

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

(72) Pôvodca vynálezu: Price Ian Ashley, Nottingham, GB;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Dávkovacia forma ibuprofénu**

(57) Anotácia:

Pevná nešumivá dávkovacia forma obsahuje ibuprofénové liečivo a nosič obsahujúci stlačiteľné plnivo v kombinácii s činidlom pre rozpad, kde ibuprofénové liečivo je prítomné v množstve 35 % hmotnosti dávkovacej formy alebo charakterizovaná tým, že nosič ďalej obsahuje uhličitan alebo hydrogenuhličitan alkalického kovu v takom množstve, že dávkovacia forma má pevnosť v tlaku 65 až 150 N (6,5 až 15 Kp) a čas rozpadu kratší ako 10 minút. Tieto rýchlo sa rozpadajúce prosriedky sú veľmi cenné pri liečbe bolestí a horúčky.

Dávkovacie formy ibuprofenu

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka nešumivých stlačených pevných dávkovacích foriem na orálne podávanie, spôsobu prípravy takých foriem a ich terapeutického využitia.

Doterajší stav techniky

Ibuprofén, teda 2-(4-izobutylfenyl)propiónová kyselina, je dobre známe liečivo s analgetickými, protizápalovými a antipyretickými vlastnosťami. Zvyčajne sa podáva vo forme racemického ibuprofenu (ekvimolárne množstvo S-(+)-ibuprofenu a R-(-)-ibuprofenu. Taktiež môže byť vo forme čistého enantioméru, najmä S-(+)-ibuprofenu, ktorý je aktívnou formou racemického ibuprofenu. Ibuprofén je taktiež dostupný vo forme solí, napríklad ako sodná soľ ibuprofenu. Ibuprofén je vo Veľkej Británii dostupný na lekárske predpis (napríklad Brufen (RTM)), najmä na liečbu bolestivých a zápalových ochorení vrátane reumatoidnej artritídy, ankyloidnej spondylitídy, osteoartritídy, pooperačných bolestí, popôrodných bolestí, zranení mäkkých tkanív, všeobecne v dávkach do 3200 mg na deň. Ibuprofén je taktiež vo Veľkej Británii dostupný ako liečivo, ktoré nie je na lekárske predpis (napríklad Nurofen (RTM)), najmä na liečbu symptómov bolesti a horúčky, vrátane bolestí hlavy, migrény, reumatickej bolesti, svalovej bolesti, bolestí chrbta, neuralgie, bolestivej menštruácie, bolesti zubov a nachladnutia a chrípky, všeobecne v dávkach do 1200 mg na deň. Jednotlivá dávka ibuprofenu alebo jeho derivátov je zvyčajne 200 mg, 400 mg, 600 mg alebo 800 mg racemického ibuprofenu.

Hlavnou úlohou v súvislosti s vyššie uvedenými poruchami je urýchliť začiatok pôsobenia ibuprofenu, najmä pri liečbe bolesti. Predpokladá sa, že po rýchlom rozpade prostriedku sa rýchlo uvoľňuje liečivo do tela, čo vedie k rýchlemu začiatku

liečebného pôsobenia v porovnaní so štandardnými dávkovacími formami. Je teda potrebné pripraviť pevnú dávkovaciu formu na orálne podávanie upravenú tak, aby sa v tráviacej sústave rýchlo rozpadala. Je taktiež výhodné, pokiaľ sa dávkovacia forma pripraví stlačením na štandardnom tabletovacom stroji s krokom granulácie a sušenia pred tabletovaním. Existuje však mnoho problémov pri tvorbe prostriedkov, ktoré sú spojené s prípravou rýchlo sa rozpadajúcich pevných dávkovacích foriem obsahujúcich ibuprofén. Jedným problémom je to, že aby sa získala liečebná dávka, pevné prostriedky obvykle obsahujú vysokú dávku liečiva, napríklad 200 až 800 mg ibuprofenu, ktorý takto tvorí značný podiel v dávkovacej forme, t.j. vyšší ako 35 % hmotnostných. Existuje teda problém zahrnúť ibuprofén do liečiva spoločne s excipientmi vhodnými pre vznik tabliet a excipientmi vhodnými na zaistenie rýchleho rozpadu do dávkovacej formy, ale taktiež pripraviť tabletu, ktorá nie je príliš veľká na konzumáciu pacientom a môže byť pripravená štandardným postupom. Ďalej musia byť pevné dávkovacie formy dostatočne tvrdé, aby odolali pri procese prípravy, napríklad pri zrážkach počas potahovania filmom v dierovanom rotačnom bubne a pri balení, atď., ale musia mať vhodnú rozpadovú charakteristiku, aby sa zaistilo rýchle uvoľnenie liečiva z prostriedku. Ďalšou požadovanou črtou je, aby prostriedok obsahujúci zmes požadovaných zložiek bol schopný stlačenia bez nalepenia na otvory tabletovacieho stroja.

Skôr bolo zistené, že malé zvýšenie tlaku pri tabletovaní, ktorým by sa dosiahlo zlepšenie tvrdosti, vedie k výraznému zvýšeniu času rozpadu získaných tabliet. Teda, pokiaľ sa zložky stláčajú, je ťažko použiť štandardný tabletovací lisovací tlak pri dosiahnutí vhodného času rozpadu tabliet a dodržaní prijateľnej veľkosti tabliet dostatočnej tvrdosti.

Nemecký patent 3922441A sa snaží zlepšiť tabletovateľnosť prostriedkov obsahujúcich ibuprofén a uvádza, že sa to dá dosiahnuť pomocou celkového alebo čiastočného prevedenia ibuprofenu na jeho vápenatú soľ a tabletovaním tejto soli. Bolo uve-

dené, že prostriedky môžu obsahovať S-(+)-ibuprofén alebo jeho amónnu, sodnú alebo draselnú soľ. Vápenatá soľ a prípadne iné aktívne formy ibuprofenu môžu byť do tabliet začlenené ako zvlášť pripravené zlúčeniny alebo môžu byť soli pripravené *in situ* počas prípravy tabliet reakciou medzi ibuprofénom (kyslé liečivo) a roztokom alebo suspenziou činidla obsahujúceho jednu alebo viac nasledujúcich látok: oxid vápenatý, hydroxid vápenatý, uhličitan vápenatý, hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid amónny, uhličitan sodný, hydrogenuhličitan sodný, uhličitan draselný, hydrogenuhličitan draselný, uhličitan amónny, hydrogenuhličitan amónny (v množstve 25 % až 110 % vzhľadom k množstvu ibuprofenu). Získaná zmes sa potom granuluje, pokiaľ je to potrebné suší, a potom sa tabletuje po pridaní vhodných iných prísad. Opis uvádza, že záleží na pomere iných solí použitých s vápenatou soľou, amónne soli a soli alkalických kovov zvyšujú rozpustnosť prostriedku obsahujúceho vápenaté soli, a tak kontrolujú biologickú využiteľnosť, ale taktiež zvyšujú hygroskopicitu a lepivosť. Pre tabletovanie sú obe tieto vlastnosti nežiaduce. Patent sa nezaoberá skrátením času rozpadu.

Podstata vynálezu

Teraz sme zistili, že zaradením uhličitanu alebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu do prostriedku na stlačenie môže byť pripravená pevná dávkovacia forma prijateľnej veľkosti obsahujúca ibuprofenové liečivo, ktorá sa rýchlo rozpúšťa a je dostatočne tvrdá. Predkladaný vynález je založený na zistení, že pridanie uhličitanu alebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu zlepši stlačiteľnosť prostriedku obsahujúceho stlačiteľné plnivo v spojení s činidlom pre rozpad, vedie k pevnej dávkovej forme s dobrou tvrdosťou a rozpadovou charakteristikou. Zistenie v nemeckom patente 3922441A o prostriedkoch obsahujúcich vápenatú soľ prípadne so sodnou alebo draselnou soľou ibuprofenu, ktorá sa pripraví *in situ* v prítomnosti kvapaliny počas tabletovania, nie je predmetom predkladaného vynálezu.

Predkladaný vynález teda poskytuje pevnú nešumivú stlačenú dávkovaciú formu obsahujúcu ibuprofénové liečivo a nosič obsahujúci stlačiteľné plnivo spoločne s činidlom na rozpad, kde ibuprofénové liečivo je prítomné v množstve 35 % hmotnostných, alebo viacej, dávkovacej formy, ktorá je charakterizovaná tým, že nosič obsahuje uhličitan alebo hydrogenuhličitan alkalického kovu v takom množstve, že dávkovacia forma je pevná v tlaku v rozmedzí 65 až 150 N (6,5 až 15 Kp) a čas rozpadu je kratší ako 10 minút, pod podmienkou, že ibuprofénové liečivo neobsahuje vápenaté soli ibuprofénu v kombinácii so soľou alkalického kovu ibuprofénu.

Termín „ibuprofénové liečivo“ zahrňuje ibuprofén, S-(+) a R-(-) enantioméry a ich zmesi, soli, hydráty a ich deriváty.

Pevnosť v tlaku je mierou tvrdosti stlačenej dávkovacej formy. Je to tlak potrebný na zničenie tablety. Pevnosť v tlaku pevnej dávkovacej formy sa môže merať pomocou akéhokoľvek prístroja upraveného na tieto účely, t.j. stláčaním dávkovacej formy medzi dvoma čeľustami zveráka a meraním priemernej sily potrebnej na rozlomenie tablety. Vhodné testovacie zariadenia na pevnosť v tlaku sú dostupné od Monsanto, Erweka a Schleuniger (ručná alebo automatická obsluha). Čas rozpadu znamená čas potrebný na rozpad tablety vo vodnom médiu podľa testu opísaného v European Pharmacopoeia 1986, Ref. V.5.1.1. (aktualizované v roku 1995).

Uhličitaný a hydrogenuhličitaný alkalických kovov sa normálne nepoužívajú ako kompresné materiály. Nepredpokladalo sa, že nahradením časti stlačiteľného plniva v prostriedku časťou značne nestlačiteľného uhličitanu alebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu môže viesť k pevnej dávkovacej forme, ktorá má jednak dobré vlastnosti v pevnosti v tlaku, a jednak aj dobré rozpadové vlastnosti. Taktiež sa zistilo, že iné rozpustné látky, ako je laktóza, sacharóza, manitol, citrát sodný a chlorid sodný neposkytujú tablety, ktoré sú uspokojivo stlačiteľné, pevné v

tlaku a majú dobré rozpadové vlastnosti a prijateľnú veľkosť, ktorá sa dosiahne použitím uhličitanu alebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu v dávkovacích formách podľa predkladaného vynálezu.

Uhličitaný a hydrogenuhličitaný alkalických kovov sú rozpustné látky, ktoré boli pôvodne určené na použitie v šumivých tabletách, napríklad s kyslou zložkou v šumivom páre (pozri napríklad WO 94/10994) alebo na prevenciu začiatku šumivej reakcie napríklad počas skladovania. Šumivé tablety sa rozpadajú pomocou reakcie medzi kyselinou a bázou najmä za prítomnosti vody za uvoľňovania oxidu uhličitého. Systém rozpadávania nešumivých dávkových foriem podľa predkladaného vynálezu, ktoré sú určené na prehĺtanie, a pri ktorom nie je žiaduca šumivá reakcia, je iný ako u šumivého systému. Dávkovacie formy podľa predkladaného vynálezu neobsahujúce akúkoľvek kyslú zložku, ktorá by mohla s uhličitanom alebo hydrogenuhličitanom alkalického kovu reagovať v zmysle šumivej reakcia.

Hydrogenuhličitan sodný je taktiež známy na použitie ako antacidum a prv sa kombinoval s ibuprofénom v tabletových prostriedkoch pre jeho antacidné vlastnosti, pozri napríklad japonský patent 63198620A. Tento dokument však neobsahuje ustanovenia týkajúce sa začlenenia ibuprofenu a hydrogenuhličitanu sodného do tabliet so stlačiteľným plnivom v kombinácii s rozpadovou zložkou alebo vznik pevných dávkových foriem, ktoré sú pevné v tlaku a majú rozpadové vlastnosti, ktoré sú charakteristické pre prostriedky podľa predkladaného vynálezu.

Hydrogenuhličitan sodný bol taktiež pôvodne určený na použitie v prostriedkoch rozpustných vo vode, ktoré tvoria prijateľne chutiace nápoje obsahujúce ibuprofén (33 až 46 % hmotnostných), L-arginín (34 až 51 % hmotnostných) a hydrogenuhličitan sodný (9 až 29 % hmotnostných) (US-4834966). Tento patent však neopisuje iné zložky prostriedku vhodné na zaistenie pevnosti v tlaku a rozpadové charakteristiky podľa predkladaného vynálezu.

US patent 4873231 sa týka zníženia toxicity solí ibuprofénu kombináciou soli s jedným až piatimi molárnymi nadbytkami hydrogenuhlčitanu alebo uhličitanu. Príklad 13 popisuje, že sodná soľ ibuprofénu sa stlačí do tabliet s jedným ekvivalentom hydrogenuhlčitanu sodného alebo draselného za získania dávky 200 alebo 400 mg ibuprofénu. Nie sú udané žiadne ďalšie podrobnosti o prostriedkoch a preto vynález neposkytuje ustanovenie týkajúce sa prípravy pevnej dávkovej formy, ktorá je pevná v tlaku a má rozpadové vlastnosti, ktoré sú charakteristické pre predkladaný vynález.

Európska patentová prihláška 418043A uvádza, že hoci zlúčeniny vybrané z hydrogenuhlčitanov alkalických kovov, monohydrogenfosforečnanov alkalických kovov a tribázických citrátov alkalických kovov môžu byť použité na zakrytie chuti solí ibuprofénu rozpustných vo vode, iné látky ako uhličitan alkalických kovov nemôžu byť použité, pretože pri použití dostatočného množstva na zakrytie chuti má vzniknutý vodný roztok neprijateľne vysoké pH na orálne podávanie. Prostriedky použité v tomto patente sú obvykle vo forme voľného prášku vhodne umiestneného do jednotlivej dávky vo vrecku. Ďalej je uvedené, že prostriedky môžu byť v akejkoľvek inej forme, ako je tableta rozpustná vo vode vhodná na rozpustenie vo vode, ktorá môže obsahovať malé množstvo šumivého páru na ulahčenie disperzie tablety po pridaní vody. Nie je však uvedená nešumivá pevná dávkovacia forma charakterizovaná pevnosťou v tlaku a rozpadovými vlastnosťami podľa predkladaného vynálezu.

Predkladaný vynález umožňuje, aby bol akýkoľvek ibuprofénový liek upravený do pevnej dávkovacej formy pri použití nosičov bežných pre ibuprofénové liečivá. Kvôli rozdielnym vlastnostiam rôznych ibuprofénových liekov, ako je teplota topenia, kryštalická forma, veľkosť častíc, výsledný tlak atď. je ťažké nájsť spoločný nosič, ktorý umožňuje všetkým formám ibuprofénu stlačenie do pevnej dávkovej formy. Pokiaľ sa teda skoršie vynálezy týkajú charakteristík prostriedkov potrebných na dávkové

formy ibuprofenu a/alebo stlačenia do pevných dávkovacích foriem, v mnohých prípadoch sa vynálezy týkajú zvlášť buď ibuprofenu alebo solí ibuprofenu. Napríklad európsky patent 298666A, WO 90/08542 a US patent 4609675 sa všetky týkajú priamo stlačiteľných prostriedkov obsahujúcich ibuprofén ako aktívnu zložku, ale netýkajú sa jeho solí. Je teda zvlášť výhodné, že dávkovacie formy podľa predkladaného vynálezu zahŕňajú ako ibuprofén, tak aj jeho soli, najmä soli ako je sodná soľ, u ktorej je stlačenie do dávkovacej formy zvlášť ťažké.

Uhličitaný a hydrogenuhličitaný alkalických kovov zvyšujú stlačiteľnosť stlačiteľného plniva v kombinácii s ibuprofénovým liečivom. Použitie uhličitanu alebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu teda umožňuje zmenšiť množstvo stlačiteľného plniva, ktoré by sa bežne použilo v prostriedkoch na dosiahnutie uspokojivej stlačiteľnosti. Toto je výhoda ibuprofénových liečiv, ktoré sa obvykle podávajú vo veľkých dávkach. Toto zníženie množstva prísad v prostriedku je cenné, pretože umožňuje prijateľnú veľkosť pripravovaných dávkovacích foriem. V súlade s predkladaným vynálezom celkové množstvo stlačiteľného plniva a uhličitanu alebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu, ktoré sa môže použiť, je menšie ako množstvo stlačiteľného plniva kombinovaného s rozpadovou zložkou, ktorá môže byť potrebná za neprítomnosti uhličitanu alebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu na získanie dávkovacej formy s uspokojivou tvrdosťou a rozpadovou charakteristikou.

Pevné dávkovacie formy podľa predkladaného vynálezu sú upravené na priame podávanie pacientovi pri dosiahnutí požadovaného liečebného účinku. Nie sú určené na rozpúšťanie alebo dispergovanie vo vode pred podávaním. Stlačené dávkovacie formy podľa predkladaného vynálezu ďalej nepotrebujú ďalšie spracovanie po stlačení prostriedku obsahujúceho zmes zložiek na prípravu pevnej dávkovacej formy.

Molekula ibuprofenu existuje v dvoch enantiomérnych formách

a termín ibuprofénové liečivo, ktorý sa vo vynáleze používa, zahŕňa jednotlivé enantioméry, najmä S-(+)-ibuprofén a ich zmesi v akomkoľvek pomere vrátane zmesi 1:1, ktorá je tu nazvaná ako racemický ibuprofén. Ibuprofénové liečivo sa môže taktiež nachádzať vo forme akejkoľvek soli alebo iného derivátu ibuprofénu alebo jeho enantiomérov. Ak je to potrebné, ibuprofénové liečivo môže obsahovať jednu alebo viac aktívnych zložiek ibuprofénu, ako je racemický ibuprofén a S-(+)-ibuprofén v kombinácii. My však uprednostňujeme ak ibuprofénové liečivo obsahuje jednu ibuprofénovú aktívnu zložku. Ibuprofénové liečivo môže byť taktiež prítomné v rôznych stupňoch hydratácie. Predkladaný vynález zahŕňa tak bezvodú ako aj hydratované formy, napríklad monohydrát alebo dihydrát. Zvyčajne sa používa najstabilnejšia bezvodá alebo hydratovaná forma. Ibuprofénové liečivo je s výhodou vo forme soli racemického S-(+)-ibuprofénu.

Medzi reprezentatívne príklady patria soli alkalických kovov, napríklad sodné alebo draselné soli ibuprofénu; soli kovov alkalických zemín, napríklad vápenaté alebo horečnaté soli ibuprofénu; soli kovov, napríklad hlinité soli ibuprofénu; soli aminokyselín napríklad soli lyzínu alebo arginínu s ibuprofénom; alebo amóniové soli, napríklad soli meglumínu s ibuprofénom. Ibuprofénové liečivá sú s výhodou jednotlivé soli vybrané zo solí alkalických kovov, soli aminokyselín a soli amínov. Výhodnejšie je v súlade s predkladaným vynálezom použitie rozpustných solí ibuprofénu, napríklad solí alkalických kovov ako je sodná alebo draselná soľ, ale tieto látky sú zle stlačiteľné. Napríklad sodná soľ je vločkovitá, mäkká a lepivá látka. To samotné neumožňuje úpravu do dávkovacej formy, pretože je ťažké túto soľ stlačiť. Je taktiež ťažké granulovať sodnú soľ pred stlačením do tabliet s iným excipientom. Zvyčajne je potrebné v tomto stupni látku spracovať mletím, aby bolo možné pripraviť uspokojivé tablety. Žiadne také spracovanie sodnej soli však nie je potrebné v súlade s predkladaným vynálezom. Ďalšou výhodou je použitie sodnej soli ibuprofénu z prípravy surovej látky vo veľkom meradle. Tieto rozpustné soli ibuprofénu majú taktiež tú výhodu,

že sú rozpustnejšie vo vodnom prostredí, čo vedie k urýchleniu začiatku pôsobenia v porovnaní so značne nerozpustnými formami ibuprofenu. Sodná soľ ibuprofenu je obzvlášť výhodná, najmä sodná soľ racemického ibuprofenu. Zistilo sa, že dihydrát sodnej soli racemického ibuprofenu je zvlášť stabilnou hydratovanou formou, v stlačených dávkovacích formách podľa predkladaného vý- nálezu dávame teda prednosť použitiu dihydrátu sodnej soli.

Veľkosť častíc ibuprofénového liečiva by mala byť taká, aby uľahčila spôsob spracovania, napríklad umožnila tok počas spracovania, a tak napomáhala procesu stláčania. Výhodná je teda stredná veľkosť častíc v rozmedzí 25 až 600 μm , s výhodou 50 až 300 μm , najvýhodnejšie 150 až 250 μm .

Zvyčajne sa požaduje čo najvyšší podiel ibuprofénového liečiva v dávkovacej forme, aby sa znížila veľkosť pevnej dávkovacej formy. Reprezentatívna dávkovacia forma zvyčajne obsahuje ibuprofénové liečivo v množstve 35 až 90 % hmotnostných ibuprofenu v prostriedku, s výhodou 35 až 75 % hmotnostných, výhodnejšie 40 až 60 % hmotnostných a najvýhodnejšie 45 až 55 % hmotnostných. Jednotlivá dávka môže obsahovať ibuprofénové liečivo v množstve 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, a 800 mg. Ak sa použijú soli alebo iné deriváty, zvyčajne je presná jednotlivá dávka vybraná tak, aby zodpovedala ekvivalentu dávky ibuprofenu uvedenej vyššie, napríklad 256 mg dihydrátu sodnej soli alebo 342 mg dl lyzínovej soli poskytuje ekvivalentnú dávku 200 mg ibuprofenu.

Uhličitan a hydrogenuhličitan alkalického kovu napomáha pri tvorbe pevnej dávky, ktorá je pevná v tlaku a má rozpadovú charakteristiku uvedenú vyššie. Uhličitan a hydrogenuhličitan alkalického kovu je vhodné zahrnúť do dávkovej formy v pevnom stave. Na krok granulácie pred stlačením do pevnej dávkovej formy nie je potrebné rozpúšťať ho v rozpúšťadle, napríklad vo vode. Vlastnosti pevnosti v tlaku a rozpadovej vlastnosti dávkovej formy sa dosiahne prítomnosťou pevného uhličitanu alebo hydro-

genuhličitanu alkalického kovu v homogénnej zmesi s ibuprofénovým liečivom a stlačiteľným plnivom s rozpadovou zložkou. Je najmä potrebné, aby sa častice ibuprofénového liečiva a uhličitanu alebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu dokonale premiešali.

Uhličitan alebo hydrogenuhličitan alkalického kovu použitý v súlade s predkladaným vynálezom môže vhodne obsahovať uhličitan sodný alebo hydrogenuhličitan sodný alebo uhličitan draselný alebo hydrogenuhličitan draselný, buď samostatne alebo v zmesi. Výhodným alkalickým kovom je sodík, teda výhodnou zložkou je uhličitan sodný alebo hydrogenuhličitan sodný. Uhličitan alkalických kovov môžu byť pridané bezvodé alebo v rôznom stupni hydratácie, napríklad ako monohydrát a dekahydrát. Môžu byť použité obe tieto formy. Zvýhodňujeme však bezvodú formu. Výhodným uhličitanom alkalického kovu na použitie v súlade s predkladaným vynálezom je teda bezvodý uhličitan sodný.

Uhličitan alebo hydrogenuhličitan alkalického kovu je prítomný preto, aby napomáhal pri tvorbe dávkovacej formy ibuprofénového liečiva a aby sa pomocou neho získala pevná dávkovacia forma, ktorá má pevnosť v tlaku v rozmedzí 65 až 150 N (6,5 až 15 Kp) a čas rozpadu nižší ako 10 minút. Uhličitan alebo hydrogenuhličitan alkalických kovov sú vhodne prítomné v množstve 3 až 20 % hmotnosti dávkovacej formy, s výhodou 4 až 16 % hmotnostných, výhodnejšie 5 až 15 % hmotnostných a najvýhodnejšie 6 až 10 % hmotnostných. Uhličitan alebo hydrogenuhličitan alkalického kovu má veľkosť častíc v rozmedzí 25 až 600 μm , výhodnejšie 50 až 100 μm . Vo výhodných dávkovacích formách je hmotnosť uhličitanu alebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu k ibuprofénovému liečivu v rozmedzí 1:2 až 1:10 hmotnostných dielov. V zvlášť výhodnom uskutočnení podľa predkladaného vynálezu je dávkovacia forma vo forme priamo stlačených tabliet obsahujúcich 40 až 85 % hmotnostných sodnej soli ibuprofénu a 5 až 15 % hmotnostných uhličitanu alebo hydrogenuhličitanu sodného.

Nosiče tvoria vhodne do 65 % hmotnosti dávkovacej formy. Výhodné dávkovacie formy obsahujú 25 až 65 % hmotnostných nosiča, výhodnejšie 40 až 60 % hmotnostných a najvýhodnejšie 45 až 55 % hmotnostných nosiča. Vo výhodnejších dávkovacích formách je pomer ibuprofénového liečiva k nosiču v rozmedzí 2:1 až 1:2 hmotnostných dielov a nosič obsahuje 5 až 20 % hmotnostných uhličitanu alebo hydrogenuhličitanu sodného.

Nosič obsahuje zložku stlačiteľného plniva, ktorá sa použije v dostatočnom množstve spoločne s uhličitanom alebo hydrogenuhličitanom alkalického kovu na zabezpečenie toho, aby prostriedok obsahujúci ibuprofénové liečivo mohol byť tvarovaný, s výhodou priamo stlačený, do pevnej dávkovacej formy, ktorá je pevná v tlaku v rozmedzí 65 až 150 N (6,5 až 15 Kp) a rozpadat' sa v čase kratšom ako 10 minút. Zložky sa zvyčajne stláčajú vo forme suchej práškovej zmesi. Zmes môže obsahovať vopred granulovaný produkt, napríklad pripravený granuláciou za vlhka alebo za sucha a prípadne obsahujúci ibuprofénové liečivo a suchý granulovaný produkt môže byť spojený s inými suchými práškovými zložkami, pokiaľ je to potrebné, a stlačený do pevnej dávkovacej formy. Zvyčajne v stupni granulácie za vlhka je v granulách prítomné ibuprofénové liečivo. Pred stlačením sa k pripraveným granulám pridá uhličitan alebo hydrogenuhličitan alkalického kovu prípadne s ďalšími prísadami, ako je zvlhčovalo. S výhodou sa však k prostriedku v prípadnom granulačnom kroku alebo pred stlačením nepridáva žiadna kvapalina (t.j. voda). Taktiež bude ocenené, že priamo stlačiteľné prostriedky sú výhodné napríklad pri účinnejšom tabletovacom procese a to pri premiešaní zložiek a ich následnom stlačení a znižuje sa teda nutnosť granulácie medzi produktu a sušenie, čo je nevyhnutné pri iných tabletovacích postupoch.

Stlačiteľná plniaca zložka je vhodne prítomná v množstve 10 až 50 % hmotnosti dávkovacej formy, s výhodou 20 až 50 % hmotnosti dávkovacej formy, výhodnejšie 27 až 45 % hmotnosti, najvýhodnejšie 30 až 40 % hmotnosti dávkovacej formy. Pomer uhliči-

tanu alebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu k stlačiteľnej plniacej zložke je s výhodou 2:1 až 1:10 hmotnostných dielov.

Príkladmi stlačiteľných plniacich zložiek je jeden alebo viacej derivátov celulózy, škrob a jeho deriváty (napríklad vo-pred želatínovaný škrob), rozpustné cukry (napríklad laktózy, sacharóza, dextrín), chlorid sodný, fosforečnan vápenatý, síran vápenatý, manitol, sorbitol, cyklodextrín a maltodextrín. S výhodou medzi stlačiteľné plnivá patria deriváty celulózy. Medzi príklady vhodných derivátov celulózy patrí metylcelulóza, hydroxymetylcelulóza, hydroxyetylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmetylcelulóza, ftalát hydroxypropylmetylcelulózy a mikrokryštalická celulóza. Výhodnými derivátmi celulózy používanými v súlade s predkladaným vynálezom je mikrokryštalická celulóza. S výhodou ďalej deriváty celulózy majú veľkosť častíc 100 μm , s výhodou 100 až 150 μm .

Vo výhodných dávkovacích formách tvoria deriváty celulózy 50 až 100 % hmotnosti stlačiteľného plniva, výhodnejšie 70 až 100 % a najvýhodnejšie 90 až 100 % hmotnosti stlačiteľného plniva. Zvyšnú časť hmotnosti stlačiteľného plniva môže tvoriť iné plnivo v tejto oblasti dobre známe, vrátane plnív uvedených vyššie. Medzi výhodné stlačiteľné plnivá patrí mikrokryštalická celulóza, laktóza a manitol. Vo výhodnom uskutočnení podľa predkladaného vynálezu, kde stlačiteľné plnivo tvorí 50 až 100 % hmotnosti derivátu celulózy, je pomer uhličitanu alebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu k derivátu celulózy výhodne 2:1 až 1:10, výhodnejšie 1:1 až 1:9 a najmä 1:3 až 1:8 hmotnostných dielov. V ďalšom uskutočnení je kombinovaný hmotnostný pomer derivátov celulózy a uhličitanu alebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu k ibuprofénovému liečivu 1:10 až 2:1 dielov hmotnosti, výhodnejšie 1:4 až 2:1 hmotnostných dielov, najvýhodnejšie 1:1 až 1:2 hmotnostných dielov.

Stlačiteľné plnivo sa kombinuje s rozpadovou zložkou. Medzi príklady rozpadových zložiek patria jeden alebo viac členov sku-

piny, ktorú tvorí pšeničný škrob, kukuričný škrob, zemiakový škrob, sodná soľ škrobového glykolátu, nízko substituovaná hydroxypropylcelulóza, kyselina alginová, zosieťovaný polyvinylpyrrolidón, kremičitan hlinitohorečnatý a sodná soľ kroskarmelózy. Medzi výhodné rozpadové činidlá patrí sodná soľ kroskarmelózy a sodná soľ škrobového glykolátu. Pokiaľ sa použijú tieto rozpadové činidlá, môžu tvoriť do 15 % hmotnosti dávkovacej formy, napríklad 1 až 10 %, s výhodou 5 až 15 % hmotnosti dávkovacej formy. Niektoré stlačiteľné plnivé majú rozpadové vlastnosti, napríklad mikrokryštalická celulóza a/alebo hydroxypropylmetylcelulóza, a preto nie je potrebný zvláštny rozpadový materiál a stlačiteľné plnivo sa potom nekombinuje s rozpadovou zložkou. Dávame však prednosť stlačiteľným plnivám (ktoré môžu mať rozpadové vlastnosti) a osobitnej rozpadovej zložke, ktoré sú oddelenými zložkami zmiešanými do prostriedku.

V zvlášť výhodnej dávkovacej forme obsahuje nosič 8 až 80 % hmotnostných stlačiteľného plniva (výhodnejšie 50 až 75 % hmotnostných), 8 až 40 % hmotnostných uhličitanu alebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu (výhodnejšie 10 až 20 % hmotnostných), 10 až 20 % látky umožňujúcej rozpad (výhodnejšie 12 až 18 % hmotnostných). Zvlášť výhodný nosič obsahuje 50 až 75 % hmotnostných mikrokryštalickej celulózy, 12 až 18 % hmotnostných sodnej soli kroskarmelózy a 8 až 20 % hmotnostných uhličitanu alebo hydrogenuhličitanu sodného. Vhodný je pomer stlačiteľného plniva k uhličitanu alebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu k rozpadovému činidlu 1-9:1:0,5-2 hmotnostných dielov, s výhodou 2,5:1:0,8-1,4 hmotnostných dielov.

Stlačená dávkovacia forma môže taktiež obsahovať jedno alebo viacej inertných riedidiel (ktoré nie sú charakteristické stlačiteľnosťou). Inertné riedidlo môže zaberat' až 20 % hmotnosti prostriedku, s výhodou 0 až 10 % hmotnosti.

Pevná dávkovacia forma môže taktiež obsahovať látku napomáhajúcu toku ako je mastenec alebo koloidný oxid kremičitý, ktorá

sa môže použiť v množstve od 4 % hmotnosti prostriedku, napríklad 0,5 až 2,0 % hmotnosti prostriedku. Dávkovacia forma môže taktiež obsahovať mazadlo ako je kyselina stearová, laurylsulfát sodný, polyetylén glykol, hydrogenovaný rastlinný olej, stearát vápenatý, stearylfumarát sodný alebo stearát horečnatý. Tieto látky môžu byť použité v množstve do 4 % hmotnosti dávkovacej formy, napríklad 0,5 až 2 % hmotnosti dávkovacej formy. Ďalej môže prostriedok obsahovať látky obmedzujúce priľnavosť, ako je mastenec v množstve do 4 % hmotnosti dávkovacej formy, napríklad 0,5 až 2 % hmotnosti dávkovacej formy.

Pevná dávka podľa predkladaného vynálezu môže byť potiahnutá napríklad cukrom alebo potahom z filmu, ktorý má minimálny vplyv na čas rozpadu. Výhodné dávkovacie formy podľa predkladaného vynálezu, t.j. tablety, sú potiahnuté filmom pomocou striekania tabliet roztokom obsahujúcim hydroxypropylmetylcelulózu a zmäkčovadlo ako je propylén glykol, polyetylén glykol a/alebo mastenec v jednej alebo viacerých potahujúcich látkach.

Výhodná dávkovacia forma obsahuje:

(a) 40 až 60 % hmotnostných sodnej soli ibuprofenu (výhodnejšie 45 až 55 % hmotnostných);

(b) 20 až 50 % hmotnostných stlačiteľného plniva, napríklad mikrokryštalickéj celulózy (výhodnejšie 30 až 40 % hmotnostných);

(c) 4 až 16 % hmotnostných uhličitanu sodného alebo hydrogenuhličitanu sodného (výhodnejšie 5 až 10 % hmotnostných);

(d) do 10 % hmotnostných rozpadového činidla, napríklad sodnej soli kroskarmelózy alebo sodnej soli škrobového glykolátu (výhodnejšie 5 až 10 % hmotnostných);

(e) do 4 % hmotnostných mazadla, napríklad kyseliny stearovej (výhodnejšie 0,5 až 2,0 % hmotnostných); a

(f) do 2 % hmotnostných látky uľahčujúcej tok, napríklad kolo-
idného oxidu kremičitého (výhodnejšie 0,5 až 1 % hmotnostných).

V ďalšej výhodnej dávkovacej forme sa pomer ibuprofénového
liečiva k nosiču pohybuje v rozmedzí 1:2 až 2:1 hmotnostných
dielov, s výhodou 2:3 až 3:2 hmotnostných dielov a pomer derivá-
tov celulózy stlačiteľného plniva k uhličitanu alebo hydrogenu-
hličitanu alkalického kovu je 9:1 až 1:1, s výhodou 5:1 až 3:1
hmotnostných dielov.

Pevná dávkovacia forma pripravená v súlade s predkladaným
vynálezom môže byť stlačená, s výhodou priamo stlačená, za zís-
kania pevnosti v tlaku v rozmedzí 65 až 150 N (6,5 až 15 Kp),
výhodnejšie 80 až 120 N (8 až 12 Kp). Toto sa môže dosiahnuť po-
mocou jednoduchého lisu alebo rotačného tabletovacieho stroja,
ktorý má stláčaciu silu v rozmedzí 100 až 140 Mpa.

Odborníkom bude zrejmé, že kvôli rôznym prísadám použitým v
prostriedkoch a ich meniacemu s množstvom pre akýkoľvek kompresný
tlak, budú mať rôzne prostriedky rôznu pevnosť v tlaku a čas
rozpadu. Výhodné dávkovacie formy vykazujú pevnosť v tlaku 65 až
150 N (6,5 až 15 Kp) a čas rozpadu kratší ako 10 minút pri stlá-
čacej sile nad 80 Mpa. Výhodnejšie prostriedky majú pevnosť v
tlaku 65 až 150 N (6,5 až 15 Kp) a čas rozpadu kratší ako 10 mi-
nút, pokiaľ sa stláčajú pri lisovacej sile v rozmedzí 100 až 140
Mpa pomocou štandardného tabletovacieho prístroja, napríklad ro-
tačného tabletovacieho prístroja. Tieto kompresné tlaky majú
hodnotu 110 Mpa, 120 Mpa a 130 Mpa. Zvlášť výhodné dávkovacie
formy majú pevnosť v tlaku 65 až 150 N (6,5 až 15 Kp) a čas roz-
padu kratší ako 10 minút, pokiaľ sa stláčajú pri akomkoľvek
tlaku v rozmedzí 100 až 140 Mpa.

Ako je uvedené vyššie, je potrebné získať dávkovaciu formu
príslušnej pevnosti v tlaku. To je potrebné aby dávkovacia forma
udržala svoju celistvosť a nedrobila sa a/alebo nelámala počas
procesu výroby, balenia a prepravy baleného produktu. Je však

taktiež potrebné zaistiť, aby dávkovacia forma nebola príliš tvrdá, pretože by sa liečivo nemohlo s prostriedku uvoľňovať rýchlo. Výhodné dávkovacie formy majú pevnosť v tlaku v rozmedzí 65 až 120 N (6,5 až 12 Kp), výhodnejšie 80 až 120 N (8 až 12 Kp). S výhodou má dávkovacia forma pevnosť v tlaku v rozmedzí 80 až 120 N (8 až 12 Kp) pri lisovacej sile v rozmedzí 100 až 140 Mpa.

Čas rozpadu tabliet pripravených v súlade s predkladaným vynálezom je nižší ako 10 minút, čo sa meria pomocou spôsobu opísaného v European Pharmacopoeia 1986, Ref. V.5.1.1. (aktualizované v roku 1995) (A. Disintegration Test of Tablets and Capsules). Výhodné časy rozpadu sú kratšie ako 6 minút (napríklad 1 až 6 minút), výhodnejšie kratšie ako 5 minút (napríklad 1 až 5 minút) a najvýhodnejšie 3 minúty alebo menej (napríklad 1 až 3 minúty).

Dávkovacie formy podľa predkladaného vynálezu môžu alebo nemusia byť rozpustné vo vode. Zistili sme, že rozpustnosť dávkovacej formy vo vode nie je rozhodujúca. Ukázalo sa, že niektoré látky, ktoré sú najvhodnejšie podľa predkladaného vynálezu, sú nerozpustné. Pokiaľ je teda jedna alebo viacero látok nerozpustných, dávkovacia forma je vo vode nerozpustná a je to výhodná dávkovacia forma.

Dávkovacie formy pripravené podľa predkladaného vynálezu sa pripravujú pomocou stlačenia. Nosič sa spojí s ibuprofénovým liečivom a stlačí sa (s výhodou sa priamo stlačí) do pevnej dávkovacej formy. Poslednému kroku prípravy pevnej dávkovacej formy (napríklad stlačenie) môže predchádzať krok granulácie, ako počiatočná granulácia za vlhka alebo počiatočná granulácia za sucha. Pri kroku granulácie za vlhka sa zvyčajne ibuprofénové liečivo granuluje so spájadlom, ako je polyvinylpyrolidón v rozpúšťadle, ako je voda alebo uhľovodíkové rozpúšťadlo a potom sa granule sušia. Granulovaná látka sa potom zmieša s ostatnými prísadami a upraví sa do pevných dávkovacích foriem podľa pred-

kladaného vynálezu. V žiadnom granulačnom kroku však nie je podmienkou pridanie rozpúšťadla (napríklad vody) počas prípravy a preto vo výhodnom uskutočnení podľa predkladaného vynálezu nie je potrebný krok sušenia. Pri suchom granulačnom kroku môžu byť určité zložky stlačené spoločne pomocou lisovania valčekmi alebo hrudkovaním a granule sa potom zmiešajú so zvyšnými zložkami a stlačia sa do pevnej dávkovacej formy. Dávkovacie formy môžu byť taktiež pripravené pomocou preosievania práškových zložiek do nádoby a potom premiešaním všetkých zložiek za vzniku homogénnej zmesi. Zmes sa môže priamo lisovať do tabliet. Tento spôsob tvorí ďalší aspekt predkladaného vynálezu.

Vynález teda poskytuje spôsob prípravy nešumivých pevných dávkovacích foriem obsahujúcich ibuprofénové liečivo prítomné v množstve 35 % hmotnostných dávkovacej formy alebo viac a nosič obsahujúci stlačiteľné plnivo kombinované s rozpadovou zložkou, ktorý je charakterizovaný zmiešaním nosiča obsahujúceho uhličitanu alebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu s ibuprofénovým liečivom za vzniku homogénnej pevnej zmesi za značne suchých podmienok, prípadne s inými tabletovaciami prísadami a stlačením zmesi do jednej alebo viacerých pevných dávkovacích foriem, ktoré majú pevnosť v tlaku 65 až 150 N (6,5 až 15 Kp) a čas rozpadu kratší ako 10 minút.

Vo výhodnejšom spôsobe sa dávkovacia forma pripraví priamym stlačením práškovej zmesi zložiek, pričom tento spôsob nezahŕňa krok granulácie. V tomto spôsobe môže byť ibuprofénové liečivo spojené so stlačiteľným plnivom, oddeleným rozpadovým činidlom a uhličitanom alebo hydrogenuhličitanom alkalického kovu. Môžu byť taktiež pridané ďalšie prípadné zložky ako je látka podporujúca tok a mazivo a zmiešané tak, že všetky práškové zložky sú dokonale premiešané a nakoniec sa zmes priamo stláča do pevnej dávkovacej formy podľa predkladaného vynálezu.

Vo výhodnom spôsobe sa získajú pevné dávkovacie formy obsahujúce sodnú soľ ibuprofénu s nosičom obsahujúcim mikrokryštalickú celulózu a uhličitan alebo hydrogenuhličitan sodný.

V liečebnom použití sa dávkovacie formy podľa predkladaného vynálezu podávajú orálne, terapeutické dávkovacie formy sú teda prítomné ako pevné dávkovacie formy, s výhodou ako tablety. Dávkovacie formy môžu byť potiahnuté cukrom alebo potahujúcim filmom, ktorý sa rozpúšťa veľmi rýchlo, pokiaľ dávkovacia forma príde do styku s vodným médiom. Prostriedky môžu byť stlačené na pevné jadro inej látky pri získaní pevného prostriedku s veľmi rýchlym rozpúšťaním vonkajšieho potahu. Alternatívne môžu byť stlačené prostriedky prítomné v jednej alebo viacerých vrstvách mnohvrstvovej pevnej dávkovacej formy. V takých prostriedkoch môžu zvyšné vrstvy alebo jadro obsahovať štandardné prísady za získania bežného, pomalého alebo rýchleho uvoľňovania a tieto látky sú odborníkom v tejto oblasti známe (napríklad pozri Remingtons Pharmaceutical Sciences, 17. vydanie, Ed Gennaro a kol.).

Ďalšie výhodné uskutočnenie podľa predkladaného vynálezu teda poskytuje pevné prostriedky, ktoré majú vrstvu obsahujúcu prostriedok, ktorý tvorí ibuprofénové liečivo spoločne s nosičom, ibuprofénové liečivo je prítomné v množstve 35 % hmotnosti prostriedku a nosič obsahuje stlačiteľné plnivo a rozpadovú zložku. Tento prostriedok je charakterizovaný tým, že nosič obsahuje uhličitanu alebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu v takom množstve, že prostriedok je schopný stlačenia pri získaní vrstvy, ktorá má pevnosť v tlaku v rozmedzí 65 až 150 N (6,5 až 15 Kp) a čas rozpadu kratší ako 10 minút.

Dávkovacie formy podľa predkladaného vynálezu môžu, pokiaľ je to nutné, obsahovať ďalšie prijateľné farmakologicky aktívne zložky (napríklad centrálné pôsobiace analgetiká, napríklad kodeín) a/alebo skvalitňujúce činidlá. Teda, napríklad, dávkovacia forma môže obsahovať akúkoľvek prísadu bežne používanú pri kašli, prechladnutí alebo chrípke, napríklad kofeín alebo iné xantínové deriváty a/alebo iné analgetiká a/alebo svalové relaxanty kostry a/alebo antihistamín a/alebo dekongestant a/alebo

látku potlačujúcu kašeľ a/alebo látku uľahčujúcu vykašliavanie.

Vhodnými antihistamínmi sú acrivastin, astemizol, azatadin, azelastin, bromdifenylhydramin, bromfeniramin, karbinoxamin, cetirizin, chlorfeniramin, cyproheptadin, dexbromfenirymin, dexchlorfeniramin, difenylhydramin, ebastin, ketotifen, lodoxamid, loratidin, levocabastin, mequitazin, oxatomid, fenindamin, fenyltoloxamin, pyrilamin, setastin, tazifyllin, temelastin, terfanadin, tripelennamin alebo triprolidin. S výhodou sa používajú antihistamíny, ktoré nemajú utišujúce účinky. Vhodnými látkami potlačujúcimi kašeľ sú caramifen, kodeín alebo dextromethorfan. Vhodnými dekonjestantmi sú pseudoefedrín, fenylpropanolamín a fenylefrin. Vhodnými látkami uľahčujúcimi vykašliavanie sú guaifenesin, citrát draselný, guajakolsulfonát draselný, síran draselný a terpin hydrát.

Ibuprofén a jeho deriváty sú najmä protizápalové, analgetické a antipyretické činidlá, ale sú taktiež určené na liečebné použitie vrátane liečby periodontálneho rednutia kostí, svrbenia a Alzheimerovej choroby. Dávkovacie formy podľa predkladaného vynálezu sú preto určené na použitie vo všetkých terapeutických aplikáciách, v ktorých je ibuprofén účinný, vrátane reumatoidnej artritídy, osteoartritídy, ankylóznej spondylitídy, séronegatívnej artropatie, periartikulárnych porúch a zranení mäkkých tkanív. Môžu sa taktiež použiť pri liečbe pooperačných bolestí, pôrodných bolestí, bolestí zubov, dysmenorei, bolesti hlavy, migrény, reumatickej bolesti, svalovej bolesti, bolesti chrbáta, neuralgickej a/alebo muskuloskeletárnej bolesti alebo znepokojenia spojeného s nasledujúcim: respiračné infekcie, nachladnutie alebo chrípka, dna alebo ranná stuhlosť.

Ďalší aspekt podľa predkladaného vynálezu poskytuje spôsob získania analgetík s rýchlym začiatkom analgetickej a/alebo antipyretickej reakcie, ktorý zahŕňa podávanie nešumivých stlačených pevných dávkovacích foriem obsahujúcich 35 % hmotnostných, alebo viacej, ibuprofénového liečiva spolu s nosičom

obsahujúcim stlačiteľné plnivo s činidlom uľahčujúcim rozpad a uhličitan alebo hydrogenuhličitan alkalického kovu, dávkovacia forme má pevnosť v tlaku v rozmedzí 65 až 150 N (6,5 až 15 Kp) a čas rozpadu kratší ako 10 minút, pod podmienkou, že ibuprofénové liečivo neobsahuje vápenatú soľ ibuprofenu v kombinácii so soľou alkalického kovu ibuprofenu.

Ďalší výhodný aspekt podľa predkladaného vynálezu poskytuje použitie uhličitanu alebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu v nosiči obsahujúcom stlačiteľné plnivo kombinované s rozpadovým činidlom, menovaný nosič je upravený na zmiešanie s ibuprofénovým liečivom za veľmi suchých podmienok a potom na stlačenie do pevnej nešumivej dávkovacej formy, kde ibuprofénové liečivo tvorí 35 alebo viac % hmotnosti dávkovacej formy, dávkovacia forma má pevnosť v tlaku v rozmedzí 65 až 150 N (6,5 až 15 Kp) a čas rozpadu kratší ako 10 minút.

Príprava stlačených tabliet z prostriedku podľa predkladaného vynálezu je ilustrovaná nasledujúcimi príkladmi. V príkladoch je racemický ibuprofén a racemický/S-(+)-ibuprofén sodná soľ dostupný od Knoll Pharma, Nottingham, GB; mikrokryštalická celulóza je dostupná od FMC Corporation, Brusel, BE pod obchodným názvom Avicel PH101 a PH102; sodná soľ kroskarmelózy je dostupná od FMC Corporation, Brusel, BE pod obchodným názvom Ac-Di-Sol; koloidný oxid kremičitý je dostupný od Degussa, Frankfurt, DE pod obchodným názvom Aerosil 200; hydrogenovaný rastlinný olej je dostupný od Karsham, SE pod obchodným názvom Sterotex; hydroxypropylmetylcelulóza 2910 (6cps) je dostupná od Shin-etsu, Japan a Opaspray je dostupný od Colorcon, Kent, GB, sodná soľ škrobového glykolátu je dostupná od Edward Mendell, Reigate, GB pod obchodným názvom Explotab; stearylfumarát sodný je dostupný od Forum Chemicals, Surrey, GB pod obchodným názvom Pruv; manitol je dostupný od Roquette Freres, Lestrem, Francúzsko pod obchodným názvom Pearlitol, zosieťovaný polyvinylpyrolidón je dostupný od BASF, Ludwigshafen, DE pod obchodným názvom Kollidon CL.

Príklady uskutočnenia vynálezu

A. Spôsob prípravy tabliet v príkladoch

Tablety sa pripravujú preosievaním všetkých zložiek a miešaním, kým nevznikne homogénna zmes, použitím bežného miešacieho stroja. Prostriedok sa potom naplní a stlačí na jednoduchom lisovacom tabletovacom stroji (Manesty F) použitím stláčacej sily v rozmedzí 100 až 140 MPa. V niektorých príkladoch (príklady 1-9, 22) sa prostriedky stlačia pri konkrétnych stláčacích silách, napríklad 100, 120, 140 MPa. V iných príkladoch (príklady 10-21, 23-27) sa prostriedky stlačia pri vhodnej stláčacej sile v rozmedzí 100 až 140 MPa s ohľadom na použité zložky a pevnosť v tlaku a dobu rozpúšťania požadovanú na hotovú tabletu.

B. Meranie vlastností tabliet pripravených v príkladoch

1. Pevnosť v tlaku N (Kp)

Pevnosť v tlaku je mierou tvrdosti tabliet. Merala sa pomocou záznamu priemernej pevnosti v tlaku, kedy sa tableta zničí medzi motorizovanými čelustami testovacieho zariadenia na pevnosť v tlaku Schleuniger. Určil sa rozsah pevnosti v tlaku piatich tabliet pripravených z prostriedkov z každého príkladu a taktiež sa pre príklady 10 až 27 určila stredná pevnosť v tlaku.

2. Čas rozpadu (minúty)

Čas rozpadu sa merala použitím rozpadového postupu opísaného v European Pharmacopoeia 1986, Ref. V.5.1.1. (aktualizované v roku 1995) s použitím vody z vodovodu ako kvapaliny (pH približne 7). Spôsobom sa získa čas, za ktorý sa šesť tabliet pripravených z prostriedku z každého príkladu rozpadne.

C. Príklady tabliet a ich vlastností.

Percentuálne hodnoty sú udané ako hmotnostné.

Ak nie je uvedené inak, ibuprofén je racemický ibuprofén.

Príklady 1 až 3

Zložky	Príklad 1	Príklad 2	Príklad 3
Množstvo lieku v tablete (mg)	256 mg	256 mg	256 mg
Dihydrát sodnej soli ibuprofénu	51,2 %	53,1 %	51,2 %
Mikrokryštalická celulóza (PH101)	-	13,3 %	12,8 %
Mikrokryštalická celulóza (PH102)	35,4 %	-	-
Laktóza NF (sušenie spreju)	-	14,9 %	8,0 %
Bezvodý uhličitan sodný	5,0 %	10,4 %	20,0 %
Sodná soľ kroskarmelózy	7,2 %	7,5 %	7,2 %
Koloidný oxid kremičitý	0,2 %	-	-
Kyselina stearová	0,5 %	0,8 %	0,8 %
Stearát horečnatý	0,5 %	-	-

Vlastnosti tabliet	Príklad 1		
Stláčacia sila (MPa)	100	120	140
Pevnosť 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 tabliet	Príklad 2		
Stláčacia sila (MPa)	100	120	140
Pevnosť 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 tabliet	Príklad 3		
Stláčacia sila (MPa)	100	120	140
Pevnosť 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

Príklady 4 až 6

Zložky	Príklad 4	Príklad 5	Príklad 6
Množstvo lieku v tablete (mg)	256 mg	256 mg	256 mg
Dihydrát sodnej soli ibuprofénu	53,1 %	53,1 %	51,2 %
Mikrokryštalická celulóza (PH101)	13,3%	13,3 %	12,8 %
Laktóza NF (sušenie spreju)	14,9 %	14,9 %	14,4 %
Bezvodý uhličitan sodný	10,4 %	10,4 %	10,0 %
Sodná soľ kroskarmelózy	7,5 %	7,5 %	7,2 %
Kyselina stearová	-	-	0,8 %
Stearát horečnatý	0,8 %	-	-
Hydrogenovaný rastlinný olej	-	0,8 %	-
Mastenec	-	-	3,6 %

Vlastnosti tabliet	Príklad 4		
Stláčacia sila (MPa)	100	120	140
Pevnosť 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 tabliet	Príklad 5		
Stláčacia sila (MPa)	100	120	140
Pevnosť 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 tabliet	Príklad 6		
Stláčacia sila (MPa)	100	120	140
Pevnosť 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

Príklady 7 až 9

Zložky	Príklad 7	Príklad 8	Príklad 9
Množstvo lieku v tablete (mg)	256 mg	256 mg	256 mg
Dihydrát sodnej soli ibuprofénu	51,2 %	51,2 %	51,2 %
Mikrokryštalická celulóza (PH101)	27,2 %	-	-
Mikrokryštalická celulóza (PH102)	-	35,4 %	29,6 %
Bezvodý uhličitan sodný	10,0 %	5,0 %	10,0 %
Sodná soľ kroskarmelózy	7,2 %	7,2 %	7,2 %
Koloidný oxid kremičitý	-	0,2 %	1,0 %
Kyselina stearová	1,0 %	1,0 %	0,5 %
Stearát horečnatý	-	-	0,5 %
Mastenec	3,4 %	-	-

Vlastnosti tabliet	Príklad 7		
Stláčacia sila (MPa)	100	120	140
Pevnosť 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 tabliet	Príklad 8		
Stláčacia sila (MPa)	100	120	140
Pevnosť 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 tabliet	Príklad 9		
Stláčacia sila (MPa)	100	120	140
Pevnosť 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

Príklady 10 až 11

Zložky	Príklad 10	Príklad 11
Množstvo lieku v tablete (mg)	256 mg	256 mg
Dihydrát sodnej soli ibuprofénu	49,7 %	51,2 %
Mikrokryštalická celulóza (PH101)	-	12,8 %
Mikrokryštalická celulóza (PH102)	34,3 %	-
Laktóza	-	8,0 %
Bezvodý uhličitan sodný	7,8 %	-
Hydrogenuhlíčan sodný BP	-	20,0 %
Sodná soľ kroskarmelózy	7,0 %	7,2 %
Koloidný oxid kremičitý	0,2 %	-
Kyselina stearová	1,0 %	0,8 %

Vlastnosti tabliet	Príklad 10	Príklad 11
Stláčacia sila (MPa)	100-140	100-140
Pevnosť v tlaku N (Kp)	71-80 (7,1-8,0)	82-92 (8,2-9,2)
Stredná pevnosť v tlaku N (Kp)	75 (7,5)	88 (8,8)
Čas rozpadu (min.)	4,3	6,0

Jadro tablety z príkladu 10 bolo potiahnuté nasledujúcimi povlakmi (% sú udané vzhľadom k hmotnosti jadra):

Prvý povlak: hydroxypropylmetylcelulóza 2910 (6Cps) (1,016 %), mastenec (0,204 %), Ospray White M-I-7111B (0,336 %).

Vonkajší povlak: hydroxypropylmetylcelulóza 2910 (6Cps) (0,437 %), polyetylén glykol 6000 (0,049 %), stearát vápenatý (0,002 %).

Čas rozpadu potiahnutej tablety z príkladu 10 bol 5,5 minúty.

Príklady 12 až 14

Zložky	Príklad 12	Príklad 13	Príklad 14
Množstvo lieku v tablete (mg)	256 mg	256 mg	256 mg
Dihydrát sodnej soli ibuprofénu	51,7 %	49,7 %	49,7 %
Mikrokryštalická celulóza (PH102)	35,7 %	34,3 %	34,3 %
Bezvodý uhličitan sodný	4,0 %	-	7,8 %
Hydrogenuhličitan sodný BF	-	7,8 %	-
Sodná soľ kroskarmelózy	7,3 %	7,0 %	-
Sodná soľ škrobového glykolátu	-	-	7,0 %
Koloidný oxid kremičitý	0,3 %	0,2 %	0,2 %
Kyselina stearová	1,0 %	1,0 %	1,0 %

Vlastnosti tabliet	Príklad 12	Príklad 13	Príklad 14
Stláčacia sila (MPa)	100-140	100-140	100-140
Pevnosť v tlaku N (Kp)	77-91 (7,7-9,1)	87-96 (8,7-9,6)	57-71 (5,7-7,1)
Stredná pevnosť v tlaku N (Kp)	87 (8,7)	91 (9,1)	60 (6,0)
Čas rozpadu (min.)	3,5	4,5	5,8

Jadrá tabliet z príkladov 12 až 14 boli potiahnuté rovnakým po-
vlakom ako je opísané v príklade 10. Časy rozpadu boli 5,1 mi-
núty, 5,5 minúty a 7,5 minúty pre príklady 12, 13 a 14 v tomto
poradí.

Príklady 15 až 17

Zložky	Príklad 15	Príklad 16	Príklad 17
Množstvo lieku v tablete (mg)	256 mg	256 mg	256 mg
Dihydrát sodnej soli ibuprofénu	51,7 %	49,7 %	51,2 %
Mikrokryštalická celulóza (PH102)	35,7 %	34,3 %	35,4 %
Bezvodý hydrogenuhličitan sodný	4,0 %	-	5,0 %
Uhličitan sodný	-	7,8 %	-
Sodná soľ kroskarmelózy	-	-	7,2 %
Sodná soľ škrobového glykolátu	7,3 %	7,0 %	-
Koloidný oxid kremičitý	0,3 %	0,2 %	0,2 %
Kyselina stearová	1,0 %	1,0 %	-
Stearyl fumarát sodný	-	-	1,0 %

Vlastnosti tabliet	Príklad 15	Príklad 16	Príklad 17
Stláčacia sila (MPa)	100-140	100-140	100-140
Pevnosť v tlaku N (Kp)	62-81 (6,2-8,1)	64-72 (6,4-7,2)	100-116 (10,-11,6)
Stredná pevnosť v tlaku N (Kp)	69 (6,9)	67 (6,7)	107 (10,7)
Čas rozpadu (min.)	5,5	4,9	4,8

Príklady 18 až 20

Zložky	Príklad 18	Príklad 19	Príklad 20
Množstvo lieku v tablete (mg)	256 mg	256 mg	256 mg
Dihydrát sodnej soli ibuprofénu	50,7 %	51,2 %	51,2 %
Mikrokryštalická celulóza (PH101)	-	12,8 %	12,8 %
Mikrokryštalická celulóza (PH102)	35,0 %	-	-
Laktóza NF (sprejovo sušená)	-	14,4 %	14,4 %
Bezvodý uhličitan sodný	5,9 %	10,0 %	10,0 %
Sodná soľ kroskarmelózy	7,1 %	7,2 %	7,2 %
Koloidný oxid kremičitý	0,3 %	-	-
Kyselina stearová	1,0 %	-	-
Hydrogenovaný rastlinný olej	-	1,6 %	1,0 %
Mastenec	-	2,8 %	3,4 %

Vlastnosti tabliet	Príklad 18	Príklad 19	Príklad 20
Stláčacia sila (MPa)	100-140	100-140	100-140
Pevnosť v tlaku N (Kp)	85-94 (8,5-9,4)	100-108 (10,0-10,8)	91-103 (9,1-10,3)
Stredná pevnosť v tlaku N (Kp)	89 (8,9)	104 (10,4)	97 (9,7)
Čas rozpadu (min.)	4,8	3,9	5,7

Príklady 21 až 23

Zložky	Príklad 21	Príklad 22	Príklad 23
Množstvo lieku v tablete (mg)	256 mg	256 mg	256 mg
Dihydrát sodnej soli ibuprofenu	51,2 %	49,7 %	-
*Ibuprofén	-	-	49,7 %
Mikrokryštalická celulóza (PH101)	12,8 %	-	-
Mikrokryštalická celulóza (PH102)	-	34,3 %	34,3 %
Manitol 300	14,4 %	-	-
Bezvodý uhličitan sodný	10,0 %	7,7 %	7,8 %
Sodná soľ kroskarmelózy	7,2 %	7,0 %	7,0 %
Koloidný oxid kremičitý	-	0,3 %	0,2 %
Kyselina stearová	1,0 %	0,5 %	1,0 %
Stearát horečnatý	-	0,5 %	-
Mastenec	3,4 %	-	-

*veľkosť kryštálov 50 μm

Vlastnosti tabliet	Príklad 21
Stláčacia sila (MPa)	100-140
Pevnosť v tlaku N (Kp)	89-97 (8,9-9,7)
Stredná pevnosť v tlaku N (Kp)	94 (9,4)
Čas rozpadu (min.)	4,0

Vlastnosti tabliet	Príklad 22		
Stláčacia sila (MPa)	100	120	140
Stredná pevnosť v tlaku N (Kp)	102 (10,2)	105 (10,5)	105 (10,5)
Čas rozpadu (min.)	4,8	5,5	6,0

Vlastnosti tabliet	Príklad 23
Stláčacia sila (MPa)	100-140
Pevnosť v tlaku N (Kp)	66-70 (6,6-7,0)
Stredná pevnosť v tlaku N (Kp)	68 (6,8)
Čas rozpadu (min.)	0,6

Vzorky sa môžu taktiež pripraviť podobným spôsobom ako v príkladoch 1 až 22 vyššie, pričom môžu obsahovať sodnú soľ racemického ibuprofenu v množstve 64 mg, 128 mg, 192 mg, 384 mg, 512 mg s použitím rovnakých pomerov zložiek ako je uvedené v príkladoch 1 až 22.

Príklady 24 až 26

Zložky	Príklad 24	Príklad 25	Príklad 26
Množstvo lieku v tablete (mg)	342,0 mg	342,0 mg	342,0 mg
Ibuprofén (dl soľ lyzínu)	68,4 %	49,7 %	49,7 %
Mikrokryštalická celulóza (PH102)	20,35 %	-	-
Hydroxypropylmetylcelulóza	-	34,3 %	-
Fosforečnan vápenatý	-	-	34,3 %
Bezvodý uhličitan sodný	5,0 %	7,8 %	7,8 %
Sodná soľ kroskarmelózy	5,0 %	-	-
Zosieťovaný polyvinylpyrolidón	-	7,0 %	7,0 %
Koloidný oxid kremičitý	0,25 %	0,2 %	0,2 %
Kyselina stearová	1,0 %	1,0 %	1,0 %

Vlastnosti tabliet	Príklad 24		
Stláčacia sila (MPa)	100	120	140
Stredná pevnosť v tlaku N (Kp)	60(6,0)	70(7,0)	80(8,0)
Čas rozpadu (min.)	4,0	4,5	4,8

Vlastnosti tabliet	Príklad 25	Príklad 26
Stláčacia sila (MPa)	100-140	100-140
Pevnosť v tlaku N (Kp)	90-138 (9,0-13,8)	105-108 (10,5-10,8)
Stredná pevnosť v tlaku N (Kp)	113(11,3)	106(10,6)
Čas rozpadu (min.)	8,0	7,5

Tablety môžu byť taktiež pripravené podobným spôsobom ako v príkladoch 24 až 26 vyššie, pričom môžu obsahovať sodnú soľ dl lyzínu s ibuprofénom v množstve 171,0 mg, 265,5 mg a 513,0 mg s použitím rovnakých pomerov zložiek ako je uvedené v príkladoch 24 až 26.

Príklad 27

Zložky	Príklad 27
Množstvo lieku v tablete (mg)	256 mg
Dihydrát sodnej soli S(+)-ibuprofenu	49,7 %
Mikrokryštalická celulóza (PH102)	34,3 %
Bezvodý uhličitan sodný	7,8 %
Sodná soľ kroskarmelózy	7,0 %
Koloidný oxid kremičitý	0,2 %
Kyselina stearová	1,0 %

Vlastnosti tabliet	Príklad 27
Stláčacia sila (MPa)	100-140
Pevnosť v tlaku N (Kp)	73-87 (7,3-8,7)
Stredná pevnosť v tlaku N (Kp)	79 (7,9)
čas rozpadu (min.)	4,3

Porovnávacie príklady

A. Tablety obsahujúce 256 mg sodnej soli racemického ibuprofenu (ekvivalent 200 mg ibuprofenu)

Zložky	Porovnávací prostriedok A (bez (hydrogen)uhličitanovej zložky) % (hmotnostné)
Dihydrát sodnej soli S(+)-ibuprofenu	53,9 %
Mikrokryštalická celulóza (PH102)	37,2 %
Sodná soľ kroskarmelózy	7,6 %
Koloidný oxid kremičitý	0,3 %
Kyselina stearová	0,5 %
Stearát horečnatý	0,5 %

B. Tablety obsahujúce 342,0 mg soli racemického ibuprofenu s lyzínom (ekvivalent 200 mg ibuprofenu)

Porovnávací prostriedok B
(bez (hydrogen)uhličitanovej
zložky)

Zložky	% (hmotnostné)
Ibuprofén (dl soľ lyzínu)	69,9 %
Mikrokryštalická celulóza (PH102)	23,4 %
Sodná soľ kroskarmelózy	5,3 %
Koloidný oxid kremičitý	0,4 %
Kyselina stearová	1,0 %

Obrázok 1 ukazuje porovnanie časov rozpadu:

(a) stlačenej dávkovacej formy podľa predkladaného vynálezu obsahujúcej sodnú soľ ibuprofenu (príklad 22) v porovnaní s príkladom A (bez (hydrogen)uhličitanovej zložky); a

(b) stlačenej dávkovacej formy podľa predkladaného vynálezu obsahujúcej soľ lyzínu s ibuprofenom (príklad 24) v porovnaní s príkladom B (bez (hydrogen)uhličitanovej zložky).

Časy rozpadu sú uvedené ako funkcie lisovacieho tlaku.

Obrázok 2 ukazuje porovnanie rozpadových vlastností tabliet obsahujúcich nasledujúce zložky bez uhličitanu sodného (porovnávací príklad A) a s meniacim sa množstvom uhličitanu sodného pridaného k týmto príkladom (ako je ukázané nižšie). Časy rozpadu sú uvedené ako funkcie lisovacieho tlaku.

Zložka	Porovnávací prostriedok A hmotn. (mg)	Príklad 28 hmotn. (mg)
Dihydrát sodnej soli ibuprofenu	256,00	256,00
Mikrokryštalická celulóza (PH102)	176,75	176,75
Bezvodý uhličitan sodný	-	12,50
Sodná soľ kroskarmelózy	36,00	36,00
Koloidný oxid kremičitý	1,25	1,25
Kyselina stearová	2,50	2,50
Stearát horečnatý	2,50	2,50

Zložka	Príklad 29 hmotn. (mg)	Príklad 30 hmotn. (mg)	Príklad 31 hmotn. (mg)
Dihydrát sodnej soli ibuprofénu	256,00	256,00	256,00
Mikrokryštalická celulóza (PH102)	176,75	176,75	176,75
Bezvodý uhličitan sodný	25,00	37,50	50,00
Sodná soľ kroskarmelózy	36,00	36,00	36,00
Koloidný oxid kremičitý	1,25	1,25	1,25
Kyselina stearová	2,50	2,50	2,50
Stearát horečnatý	2,50	2,50	2,50

Z obrázku 1 a 2 je zrejmé, že pri štandardných operačných lisovacích tlakoch v rozmedzí 100 až 140 MPa čas rozpadu tabliet neobsahujúcich uhličitan sodný ostro narastá, čo odráža prudký nárast času rozpadu pri malom náraste lisovacieho tlaku. Čas rozpadu oproti gradientu stláčacej sily pre tablety obsahujúce uhličitan sodný je nečakane ďaleko nižší, čo naznačuje výhody spracovania opísaného v predkladanom vynáleze. Z obrázku 2 je vidieť, že časy rozpadu pri 100 MPa pre tablety obsahujúce uhličitan sodný sú kratšie ako 300 sekúnd, zatiaľ čo pri vynechaní týchto zložiek sú časy rozpadu vyššie ako 420 sekúnd.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Pevná nešumivá dávkovacia forma, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje ibuprofénové liečivo a nosič obsahujúci stlačiteľné plnivo kombinované so zložkou uľahčujúcou rozpad, kde ibuprofénové liečivo je prítomné v množstve 35 % hmotnosti dávkovacej formy alebo viac, ktorá je charakterizovaná tým, že nosič obsahuje uhličitan alebo hydrogenuhličitan alkalického kovu v takom množstve, že dávkovacia forma má pevnosť v tlaku v rozmedzí 65 až 150 N (6,5 až 15 Kp) a čas rozpadu kratší ako 10 minút s podmienkou, že ibuprofénové liečivo neobsahuje vápenatú soľ ibuprofenu v kombinácii so soľou alkalického kovu ibuprofenu.

2. Dávkovacia forma podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že ibuprofénové liečivo je vo forme soli ibuprofenu.

3. Dávkovacia forma podľa nároku 2, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že ibuprofénové liečivo je vo forme sodnej soli racemického ibuprofenu.

4. Dávkovacia forma podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje plnivo a samostatnú zložku pre rozpad.

5. Dávkovacia forma podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje 5 až 15 % hmotnostných uhličitanu alebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu.

6. Dávkovacia forma podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že uhličitan alebo hydrogenuhličitan alkalického kovu zahŕňa uhličitan sodný alebo hydrogenuhličitan sodný.

7. Dávkovacia forma podľa nároku 6, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje uhličitan sodný alebo hydrogenuhličitan sodný v hmotnostnom pomere k ibuprofénovému liečivu 1:2 až 1:10.

8. Dávkovacia forma podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že stlačiteľné plnivo obsahuje jednu alebo viac látok zo skupiny, ktorú tvorí mikrokryštalická celulóza, laktóza a manitol.

9. Dávkovacia forma podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že činidlo pre rozpad obsahuje jednu alebo viac látok zo skupiny, ktorú tvorí sodná soľ kroskarmelózy a sodná soľ škrobového glykolátu.

10. Dávkovacia forma podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že je vo forme stlačených tabliet.

11. Použitie uhličitanu alebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu v nosiči obsahujúcom stlačiteľné plnivo v kombinácii s činidlom pre rozpad, uvedený nosič je upravený na zmiešanie s ibuprofénovým liečivom za značne suchých podmienok a potom na stlačenie do pevnej nešumivej dávkovacej formy, kde ibuprofénové liečivo tvorí 35 % hmotnostných alebo viac dávkovacej formy, dávkovacia forma má pevnosť v tlaku v rozmedzí 65 až 150 N (6,5 až 15 Kp) a čas rozpadu kratší ako 10 minút.

12. Použitie podľa nároku 11, kde ibuprofénové liečivo je vo forme sodnej soli.

13. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 11 až 12, kde nosič je upravený na priame stlačenie s ibuprofénovým liečivom do tabliet.

14. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 11 až 13, kde pevná dávkovacia forma obsahuje sodnú soľ ibuprofénu spoločne s nosičom obsahujúcim mikrokryštalickú celulózu a uhličitan alebo hydrogenuhličitan alkalického kovu.

15. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 11 až 14, kde nosič obsahuje 45 až 60 % mikrokryštalickej celulózy, 2 až 10 % sodnej soli kroskarmelózy a 2 až 20 % uhličitanu alebo hydrogenuhličiti-

tanu sodného.

16. Spôsob získania analgetickej a/alebo antipyretickej odozvy s rýchlym začiatkom, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa podávanie nešumivej stlačenej pevnej dávkovacej formy obsahujúcej 35 % hmotnostných, alebo viacej, ibuprofénového liečiva spolu s nosičom obsahujúcim stlačiteľné plnivo kombinované so zložkou pre rozpad a uhličitan alebo hydrogenuhličitan alkalického kovu, dávkovacia forma má pevnosť v tlaku v rozmedzí 65 až 150 N (6,5 až 15 Kp) a čas rozpadu kratší ako 10 minút, s podmienkou, že ibuprofénové liečivo neobsahuje vápenatú soľ ibuprofenu v kombinácii so soľou alkalického kovu ibuprofenu.

17. Spôsob podľa nároku 16, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že dávkovacia forma má pevnosť v tlaku 80 až 120 N (8 až 12 Kp) a stláčaciu silu v rozmedzí 100 až 140 Mpa.

18. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 15 a 16, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že pevná dávkovacia forma má čas rozpadu v rozmedzí 1 až 5 minút.

19. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 16 až 19, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že dávkovacia forma je vo forme priamo stlačenej tablety obsahujúcej 40 až 85 % hmotnostných sodnej soli ibuprofenu a 5 až 15 % hmotnostných uhličitanu alebo hydrogenuhličitanu sodného.

20. Spôsob prípravy nešumivej pevnej dávkovacej formy obsahujúcej ibuprofénové liečivo prítomné v množstve 35 % hmotnosti dávkovacej formy alebo viac a nosič obsahujúci stlačiteľné plnivo v kombinácii s činidlom pre rozpad, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa spojenie nosiča obsahujúceho uhličitan alebo hydrogenuhličitan alkalického kovu s ibuprofénovým liečivom za vzniku homogénnej pevnej zmesi za značne suchých podmienok, prípadne s inou tabletovacou prísadou a stlačenie zmesi do jednej alebo viacerých dávkovacích foriem, ktoré majú pevnosť v tlaku 65 až 150 N (6,5 až 15 Kp) a čas rozpadu kratší ako 10

minút.

21. Spôsob podľa nároku 20, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ibuprofénové liečivo je soľou racemického ibuprofenu.

22. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 20 a 21, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že nosič obsahuje ako zložku inertné riedidlo.

23. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 20 až 22, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že dávkovacia forma sa pripraví priamym stlačením práškovej zmesi zložiek a nezahŕňa akýkoľvek stupeň granulácie.

24. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 20 až 23, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že pomer uhličitanu alebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu ku stlačiteľnému plnivu je v rozmedzí 2:1 až 1:10 hmotnostných dielov.

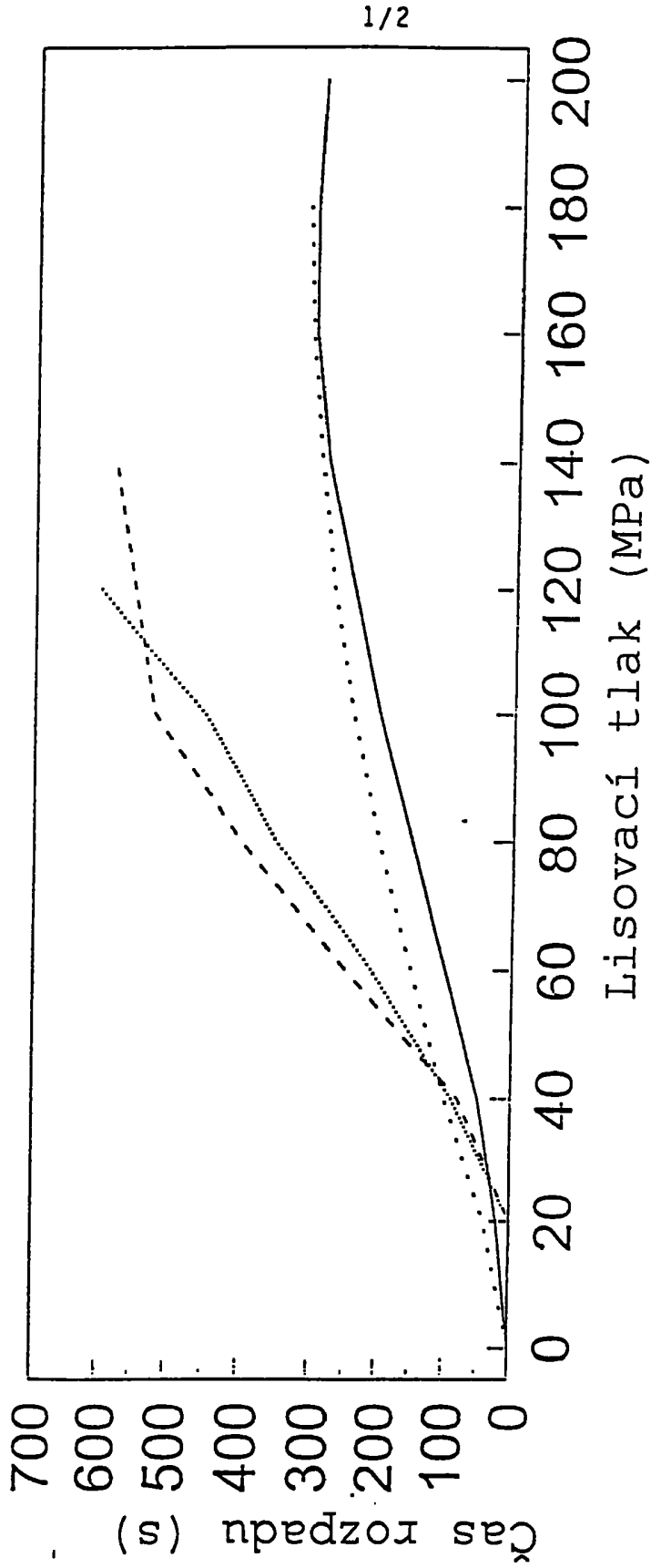
25. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 20 až 24, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že pomer ibuprofénového liečiva k nosiču je v rozmedzí 2:1 až 1:2 hmotnostných dielov a nosič obsahuje 5 až 20 % hmotnostných uhličitanu alebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu.

26. Pevný prostriedok, obsahujúci vrstvu, ktorá sa skladá z prostriedku obsahujúceho ibuprofénové liečivo spoločne s nosičom, ibuprofénové liečivo je prítomné v množstve 35 % hmotnosti prostriedku alebo viac a nosič obsahuje stlačiteľné plnivo v kombinácii s činidlom pre rozpad, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že nosič obsahuje uhličitan alebo hydrogenuhličitan alkalického kovu v takom množstve, že prostriedok je schopný stlačenia za vzniku vrstvy, ktorá má pevnosť v tlaku v rozmedzí 65 až 150 N (6,5 až 15 Kp) a čas rozpadu kratší ako 10 minút.

Obr. 1

Soli ibuprofenu

Vplyv uhličitanu sodného na čas rozpadu



Na Ibuprofén - 40mg Na ₂ CO ₃	Na Ibuprofén- 0mg Na ₂ CO ₃
—————
Lyzín Ibuprofén-26mg Na ₂ CO ₃	Lyzín Ibuprofén- 0mg Na ₂ CO ₃
.....	- - - - -

Obr. 2

Sodná soľ ibuprofenu

Vplyv množstva uhličitanu sodného na čas rozpadu

