



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 55407

(13) C2

(51) 7 A61K9/20, A61K31/192, A61P29/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ТВЕРДА НЕШИПУЧА ДОЗОВАНА ФОРМА ИБУПРОФЕНУ, ІНГРЕДІЄНТ, ЯКИЙ ПОЛІПШУЄ ЗДАТНІСТЬ ЇЇ ДО ПРЕСУВАННЯ, ТА СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ

1

(21) 98094870
(22) 19 02 1997
(24) 15 04 2003
(86) PCT/EP97/00841, 19 02 1997
(31) 9603699 1
(32) 21 02 1996
(33) GB
(46) 15 04 2003, Бюл. № 4, 2003 р
(72) Прайс Ян Ешли, GB
(73) ДЗЕ БУТС КОМПАНІ ПЛС, GB
(56) EP A 0607467 27 07 94
WO A 9323026 25 11 93
DE A 3922441 17 01 91
(57) 1 Твердая нешипучая прессованная дозированная форма, включающая рацемический ибупрофеновый лекарственный ингредиент и носитель, содержащий прессуемый наполнитель в сочетании с дезинтегрирующим компонентом, в которой ибупрофеновый лекарственный ингредиент составляет 35% мас и более от дозированной формы, отличающийся тем, что носитель включает карбонат или бикарбонат щелочного металла в таком количестве, что дозированная форма имеет прочность на разрушение в пределах 2,95-6,80т (6,5-15 Кр) и период дезинтеграции менее 10 мин, при условии, что ибупрофеновый лекарственный ингредиент не содержит кальциевой соли ибупрофена в сочетании с солью щелочного металла
2 Дозированная форма по пункту 1, отличающаяся тем, что ибупрофеновый лекарственный ингредиент представляет собой соль ибупрофена
3 Дозированная форма по пункту 2, отличающаяся тем, что ибупрофеновый лекарственный ингредиент представляет собой натриевую соль рацемата ибупрофена
4 Дозированная форма по любому из пунктов 1-3, включающая наполнитель и дискретный дезинтегрирующий компонент
5 Дозированная форма по любому из пунктов 1-4, содержащая 5-15% мас карбоната или бикарбоната щелочного металла
6 Дозированная форма по любому из пунктов 1-5, отличающаяся тем, что карбонат или бикарбонат щелочного металла представляет собой карбонат натрия или бикарбонат натрия
7 Дозированная форма по пункту 6, включающая

2

карбонат или бикарбонат натрия в массовом отношении к ибупрофеновому лекарственному ингредиенту в пределах 1 2 -1 10
8 Дозированная форма по любому из пунктов 1-7, отличающаяся тем, что прессуемый наполнитель включает одно или несколько веществ, таких как микрокристаллическая целлюлоза, лактоза и маннит
9 Дозированная форма по любому из пунктов 1-8, отличающаяся тем, что дезинтегрирующий компонент включает одно из таких веществ, как натрий кроскармеллоза и натрий крахмалгликолат
10 Дозированная форма по любому из пунктов 1-9 в форме прессованных таблеток
11 Применение карбоната или бикарбоната щелочного металла в качестве ингредиента, улучшающего прессуемость композиции, в носителе, включающем прессуемый наполнитель вместе с дезинтегрирующим компонентом, причем указанный носитель пригоден для смешения с рацемическим ибупрофеновым лекарственным ингредиентом по существу в сухих условиях и затем для прессования в твердую нешипучую дозированную форму, содержание ибупрофенового лекарственного ингредиента в которой составляет 35% мас и более от массы дозированной формы, причем дозированная форма имеет прочность на разрушение в пределах 2,95-6,80 т (6,6-15 Кр) и период дезинтеграции менее 10 мин
12 Применение по пункту 11, отличающееся тем, что ибупрофеновый лекарственный ингредиент представляет собой натриевую соль
13 Применение по любому из пунктов 11 и 12, отличающееся тем, что носитель обладает способностью к прямому прессованию в таблетку с ибупрофеновым лекарственным ингредиентом
14 Применение по любому из пунктов 11 - 13, отличающееся тем, что твердая дозированная форма включает натриевую соль ибупрофена вместе с носителем, содержащим микрокристаллическую целлюлозу и карбонат или бикарбонат натрия
15 Применение по любому из пунктов 11 - 14, отличающееся тем, что носитель включает 45-60% микрокристаллической целлюлозы, 2-10% натрия кроскармеллозы, 2-20% карбоната или бикарбоната натрия

(13) C2

(11) 55407

(19) UA

16 Способ получения нешипучей твердой дозированной формы, включающей рацемический ибупрофеновый лекарственный ингредиент в количестве 35% мас или более от дозированной формы и носитель, содержащий прессуемый наполнитель вместе с дезинтегрирующим компонентом, **отличающийся** тем, что осуществляют объединение носителя, включающего карбонат или бикарбонат щелочного металла, с ибупрофеновым лекарственным ингредиентом с получением однородной твердой смеси в по существу сухом состоянии произвольно с другими таблетирующими веществами и прессуют смесь в одну или несколько твердых дозированных форм, имеющих прочность на разрушение в пределах 2,95-6,80 т (6,6-15 Кр) и период дезинтеграции менее 10 минут

17 Способ по пункту 16, **отличающийся** тем, что ибупрофеновый лекарственный ингредиент пред-

ставляет собой соль рацемического ибупрофена

18 Способ по любому из пунктов 16 и 17, **отличающийся** тем, что носитель включает инертный разбавитель

19 Способ по любому из пунктов 16 -18, **отличающийся** тем, что дозированную форму получают прямым прессованием порошковой смеси ингредиентов и не осуществляют какой-либо стадии предварительного гранулирования

20 Способ по любому из пунктов 16 -19, **отличающийся** тем, что соотношение карбоната или бикарбоната щелочного металла и прессуемого наполнителя составляет 2:1 - 1:10 мас частей

21 Способ по любому из пунктов 16 -20, **отличающийся** тем, что соотношение ибупрофенового лекарственного ингредиента и носителя составляет 2:1-1:2 мас частей и носитель содержит 5-20% мас карбоната или бикарбоната натрия

Настоящее изобретение относится к нешипучей прессованной твердой дозированной форме, предназначенной для орального применения, способу приготовления такой дозированной формы и ее терапевтическому применению

Ибупрофен (Ibuprofenum), а именно, 2-(4-изобутилфенил)пропионовая кислота, представляет собой хорошо известный лекарственный препарат, обладающий анальгетической, противовоспалительной и жаропонижающей активностью. В продажу обычно поступает в виде рацемата (равные количества энантиомеров S(+)-ибупрофена и R(-)-ибупрофена). Также может применяться в виде любого очищенного энантиомера, особенно в форме S(+)-ибупрофена, который, как известно, является активной формой рацемата ибупрофена. Ибупрофен также используется в виде соли, например, натриевой соли ибупрофена. В Великобритании Ибупрофен применяется как рецептурное средство (например, Brufen (RTM)), преимущественно при лечении болезненных и воспалительных нарушений, включая ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, остеоартрит, послеоперационные и постродовые боли и травматические повреждения мягких тканей, обычно в суточных дозировках до 3200мг. Ибупрофен в Великобритании используется также как безрецептурное средство (например, Nurofen (RTM)), главным образом при лечении симптомов боли и лихорадки, включая головную боль, мигрень, ревматическую боль, мышечную боль, радикулит, невралгию, дисменорею, зубную боль, простуду и грипп, обычно в суточных дозировках вплоть до 1200мг. Разовая доза ибупрофена или его производного обычно эквивалентна 200мг, 400мг, 600мг или 800мг рацемического ибупрофена.

Основной проблемой в связи с указанными выше заболеваниями является улучшение начального действия ибупрофена, особенно при лечении боли. Можно думать, что быстрая дезинтеграция лекарственной формы обеспечивает

быстрое поступление лекарства в тело пациента, приводя к более быстрому началу терапевтического действия по сравнению со стандартной формой выпуска. Соответственно, желательно готовить твердые формы выпуска с дозированным содержанием для орального применения, которые могут быстро дезинтегрироваться в желудочно-кишечном тракте. Также предпочтительно, чтобы дозированную форму получали путем прессования на стандартных таблетирующих машинах с предшествующими таблетированию произвольно стадиями гранулирования и сушки. Однако, возникает ряд проблем, связанных с обеспечением быстрого распада твердой дозированной формы, содержащей препарат ибупрофен. Одна из таких проблем заключается в том, что для достижения терапевтической дозы твердые составы обычно включают высокую дозу лекарства, например, 200 - 800мг ибупрофена, которая тем самым составляет значительную долю дозированной формы, то есть более 35% масс. Таким образом, существует проблема не только включения препарата ибупрофен вместе с наполнителями, используемыми для приготовления таблетированной дозированной формы и обеспечивающих быструю дезинтеграцию, но также приготовления таблеток, которые и не слишком большие по размерам для приема внутрь, и могут быть произведены в соответствии со стандартными способами. Кроме того, твердые дозированные формы должны обладать достаточной прочностью, чтобы противостоять жестким воздействиям в процессе производства, например, на стадии покрытия оболочкой в перфорированном вращающемся барабане и при упаковке и т.д., а также должны обладать подходящими показателями, характеризующими процесс дезинтеграции, чтобы обеспечить быстрое выделение лекарства из формы выпуска. Также предпочтительно, чтобы при прессовании состава, включающего смесь требуемых компонентов, не происходило его прилипание к пуансонам таблетирующей машины.

Ранее было установлено, что незначительное повышение давления прессования с целью улучшения прочностных показателей вызывает значительное увеличение длительности дезинтеграции получаемых таблеток. Таким образом, при прессовании компонентов, используя стандартные давления сжатия таблетировающей машины, трудно обеспечить подходящее время дезинтегрирования таблеток и сохранить приемлемые размеры таблеток достаточной прочности.

Немецкая патентная заявка №3922441 А относится к поиску улучшения показателей таблетирования ибупрофеновых составов и в ней раскрывается, что указанное улучшение может быть достигнуто путем полного или частичного превращения ибупрофена в соль кальция и использования ее для таблетирования. Утверждается, что составы могут по усмотрению содержать ибупрофен, S(+)-ибупрофен или их аммониевые, натриевые или калиевые соли. В таблетки могут включаться соль кальция и произвольные другие активные формы ибупрофена как отдельно получаемые соединения, или соли могут получаться *in situ* в ходе приготовления таблеток по реакции между ибупрофеном (кислотным лекарством) с раствором или суспензией реагента, содержащего один или несколько соединений, таких как 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 количестве 25% - 110% от эквивалентного количества ибупрофена). Получаемую смесь затем гранулируют, если необходимо, сушат и затем таблетируют после произвольного включения других наполнителей. В описании сообщается, что в зависимости от соотношения других солей, используемых вместе с солью кальция, соли аммония и щелочных металлов улучшают растворимость составов, содержащих соли кальция, и таким образом осуществляют контроль за биодоступностью, а также увеличивают гигроскопичность и липкость. Обе эти характеристики являются нежелательными с точки зрения оптимального таблетирования.

Нами установлено, что путем включения в состав для прессования карбоната или бикарбоната щелочного металла можно производить твердые дозированные формы лекарственного ибупрофена приемлемых размеров с коротким временем дезинтеграции и удовлетворительной прочностью. В основу настоящего изобретения положен установленный факт, что добавка карбоната или бикарбоната щелочного металла увеличивает прессуемость состава, содержащего сжимающийся наполнитель в смеси с дезинтегрирующим компонентом, который обеспечивает приготовление твердой дозированной формы, обладающей ценными показателями твердости и дезинтегрируемости. Раскрытие в Немецкой патентной заявке №3922441А составов, включающих соль кальция произвольно вместе с натриевой или калиевой солью ибупрофена, приготовленной *in situ* в присутствии жидкости при получении таблеток, не входит в объем притязаний по настоящему изобретению.

Соответственно, настоящим изобретением предлагается твердая нешипучая прессованная

дозированная форма, содержащая ибупрофеновый лекарственный ингредиент и носитель, включающий прессуемый наполнитель вместе с дезинтегрирующим компонентом, в которой ибупрофеновый лекарственный ингредиент присутствует в количестве 35% масс, или более от массы дозированной формы, отличающаяся тем, что носитель включает карбонат или бикарбонат щелочного металла в количестве, при котором дозированная форма имеет прочность на разрушение в пределах 2,95 - 6,80т (6,5-15Кр) и период дезинтеграции менее 10 минут, при условии что ибупрофеновый лекарственный ингредиент не содержит кальциевой соли ибупрофена в смеси с солью щелочного металла ибупрофена.

Выражение «ибупрофеновый лекарственный ингредиент» включает ибупрофен, его S(+) и R(-)-энантиомеры и их смеси, соли, гидраты и другие производные.

Прочность на разрушение служит мерой твердости прессованной дозированной формы. Оно означает давление, которое требуется для разрушения таблетки. Прочность на разрушение твердой дозированной формы может измеряться на любой машине, предназначенной для проведения указанных испытаний, то есть путем продавливания дозированной формы выпуска между двумя кулачками и измерение усилия, требуемого для разлома таблетки по диаметру. Приемлемыми измерителями прочности на раздавливание являются ручные и автоматические приборы, поставляемые компаниями Монсанто, Эрвека и Шлойнигер. Период дезинтеграции означает временной интервал, в течение которого происходит дезинтеграция таблетки в водной среде при проведении испытания по методике, определенной в Европейской Фармакопее 1986 Ссылка V 5 1 1 (в редакции 1995г).

Карбонаты и бикарбонаты щелочных металлов обычно не применяются в качестве прессуемых материалов. Никто не мог ожидать, что частичная замена в составе прессуемого компонента наполнителя на практически непрессующиеся карбонаты или бикарбонаты щелочных металлов позволяет получить твердую дозированную форму выпуска, обладающую как хорошей прочностью на разрушение, так и хорошими дезинтегрирующими свойствами. Также установлено, что другие растворимые материалы, такие как лактоза, сахароза, маннит, цитрат натрия и хлорид натрия, не обеспечивают получение таблеток, сочетающих удовлетворительные показатели прессуемости, прочности на разрушение с показателями дезинтеграции и приемлемыми размерами, как это достигается при применении карбонатов и бикарбонатов щелочных металлов в дозированной форме по настоящему изобретению.

Карбонаты и бикарбонаты щелочных металлов являются растворимыми веществами, и ранее были предложены в качестве компонентов шипучих таблеток, например, для реакции с кислым компонентом шипучей пары (см например, WO 94/10994) или для предотвращения начала шипучей реакции, например, при хранении. Шипучие таблетки распадаются благодаря реакции между кислотой и основанием, особенно в присутствии

воды, приводящей к образованию углекислого газа. Система дезинтеграции нешипучих дозированных форм по настоящему изобретению, которая предназначена для приема внутрь и для которой шипучая реакция нежелательна, отличается от шипучих систем. Настоящая дозированная форма не содержит какого-либо растворимого кислотного компонента, с которым карбонат или бикарбонат щелочного металла может реагировать по шипучей реакции.

Также известно использование бикарбоната натрия в качестве кислотного нейтрализатора, и он ранее применялся вместе с ибупрофеном в таблетированной форме для означенной цели, например, в Японской Патентной Заявке №631986А. Однако, в данной ссылке не раскрывается включение ибупрофена и бикарбоната натрия в таблетку с прессуемым компонентом наполнителя в смеси с дезинтегрирующим компонентом или получение твердых дозированных форм, обладающих прочностью на разрушение и дезинтегрирующими свойствами, которые являются характеристиками настоящего изобретения.

Также известно использование бикарбоната натрия в водорастворимом составе, из которого может быть приготовлен жидкий продукт приемлемого вкуса, включающем ибупрофен (33-46% масс.), L-аргинин (34-51%) и бикарбонат натрия (9 - 29%) (патент США № 4834966). Однако, в этом источнике не раскрываются другие ингредиенты формулы, обеспечивающие достижение показателей прочности на разрушение и дезинтеграции по настоящему изобретению.

Патент США № 4873231 относится к уменьшению токсичности ибупрофеновой соли путем объединения соли с 1-5 молярными избытками бикарбоната или карбоната. Пример 13 раскрывает прессование натрий ибупрофена в таблетки с одним эквивалентом бикарбоната натрия или калия при дозировке 200 или 400 мг ибупрофена. В ссылке не раскрываются дополнительные детали формы выпуска и, следовательно, нет возможности извлечь информацию, касающуюся получения дозированной твердой формы, имеющей показатели прочности на разрушение и дезинтеграцию, которые являются характерными для настоящего изобретения.

В Европейской Патентной Заявке №418043А раскрывается, что хотя для подавления вкусовых качеств растворимой в воде соли ибупрофена в растворе могут применяться такие соединения, как бикарбонаты щелочных металлов, двузамещенные фосфаты щелочных металлов и трехосновные цитраты щелочных металлов, другие соединения, в том числе карбонаты щелочных металлов, не могут применяться, поскольку в эффективных для изменения вкусовых свойств количествах получаемые водные растворы имеют неприемлемо высокий pH для орального приема внутрь. Составы, используемые в ней, обычно находятся в форме свободно текущего порошка, помещенного в пакетики единичной дозы. Однако, также указывается, что состав может быть в любой другой форме, например, в виде водорастворимых таблеток, пригодных для растворения в

воде, которые могут содержать небольшое количество шипучей пары для диспергирования таблетки после добавления к воде. Однако, в заявке не раскрывается нешипучая твердая форма выпуска, обладающая прочностью на разрушение и эффективностью дезинтеграции по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение открывает возможность приготовления ибупрофенового лекарственного препарата в твердой дозированной форме, используя в качестве носителя вещество, общее для всех ибупрофеновых препаратов. В силу различий в свойствах разных ибупрофеновых препаратов, например, точек плавления, кристаллических форм, размеров частиц, пределов текучести и т.д., трудно подобрать единый носитель, который позволял бы получать твердые дозированные формы из всех форм ибупрофена прессованием. Соответственно, там где известные технические решения, в частности, касаются характеристик формул выпуска, требуемых для дозированных форм ибупрофена, и (или) относятся к прессованию в твердые дозированные формы, во многих случаях изобретение конкретно относится или к ибупрофену, или к соли ибупрофена. Например, Европейская заявка на патент 298666А, WO 90/08542, WO 89/02266 и патент США №4609675, все они относятся к непосредственно прессуемым рецептурам, содержащим ибупрофен в качестве активного ингредиента, но не распространяются на его соли. Так, существенно важно, что дозированная форма по настоящему изобретению может включать как ибупрофен, так и его соль, предпочтительно натриевую соль, когда получение дозированной формы особенно затруднено.

Карбонат или бикарбонат щелочного металла усиливают прессуемость прессуемого наполнителя в сочетании с ибупрофеновым лекарственным ингредиентом. Так, применение карбоната или бикарбоната щелочного металла позволяет уменьшить количество сжимаемого наполнителя, что обычно требуется для достижения удовлетворительной сжимаемости составов. Это является преимуществом, так как ибупрофеновые лекарственные ингредиенты обычно принимают в больших дозах. Поэтому, уменьшение количества наполнителей рассматривается как достижение, так как позволяет получать дозированные формы приемлемых размеров. В соответствии с настоящим изобретением суммарное количество используемого прессуемого наполнителя и карбоната или бикарбоната щелочного металла меньше, чем количество прессуемого компонента наполнителя в сочетании с дезинтегрирующим компонентом, который необходим в отсутствии карбоната или бикарбоната щелочного металла, для получения дозированной формы с приемлемыми показателями твердости и характеристиками дезинтеграции.

Твердые дозированные формы выпуска по настоящему изобретению пригодны для прямого введения больному и для достижения желаемого терапевтического эффекта. Они не требуют предварительного растворения или диспергирования в воде до приема. Более того, прессованные дози-

рованные формы по настоящему изобретению не нуждаются в дополнительной обработке после прессования состава из смеси компонентов для получения твердой дозированной формы

Молекула ибупрофена существует в двух энантиомерных формах, и используемый в описании термин «ибупрофеновое лекарственное средство» охватывает индивидуальные энантиомеры, особенно S(+)- ибупрофен, и их смеси в любой пропорции, в том числе 1:1, которая представляет собой рацемат ибупрофена. Ибупрофеновый лекарственный ингредиент также может присутствовать в виде любой соли или иного производного ибупрофена или его энантиомеров. При необходимости, ибупрофеновый лекарственный ингредиент может включать одно или несколько ибупрофеновых активных компонентов, таких как рацемический ибупрофен и S(+)- ибупрофен, в определенных сочетаниях. Однако, авторы изобретения считают предпочтительным применение ибупрофенового лекарственного средства в виде индивидуального ибупрофенового активного ингредиента. Ибупрофеновое лекарственное средство также может находиться в разной степени гидратации. Настоящее изобретение применимо как к безводной, так и к гидратным формам, например, моногидрату или дигидрату. Обычно используются наиболее стабильные безводная или гидратированная форма. Предпочтительно, ибупрофеновый активный компонент находится в форме соли рацемического или S(+)-ибупрофена. Примерами могут служить соли щелочных металлов, например, соли натрия или калия, ибупрофена, соли щелочноземельных металлов, например, кальциевые или магниевые соли ибупрофена, соли металлов, например, алюминиевая соль ибупрофена, соли аминокислот, например, соли лизина или аргинина и ибупрофена, или соли аминов, например, меллуминовая соль ибупрофена. Предпочтительно, ибупрофеновый препарат включает единственную соль, выбираемую из числа солей щелочных металлов, солей аминокислот и аминокислот. Наилучшие результаты достигаются в соответствии с настоящим изобретением при применении растворимых солей ибупрофена, например, солей щелочных металлов, таких как натрий и калий, так как эти соединения слабо прессуются. Также представляется затруднительным осуществлять предварительное гранулирование натриевой соли с другим инертным наполнителем перед прессованием в таблетированную форму. Обычно для получения удовлетворительных таблеток вначале требуется провести стадию обработки, такую как измельчение. В соответствии с настоящим изобретением, однако, не требуется никакой предварительной обработки натриевой соли. Также, дополнительным преимуществом изобретения является использование ибупрофена натрия из заводского процесса производства при приготовлении сырья. Эти растворимые соли ибупрофена также обладают тем преимуществом, что в силу большей растворимости в водной среде при их выделении из состава улучшается абсорбция, тем самым вызывая улучшение начала действия по сравнению с существенно нерастворимыми формами

ибупрофена. Особо предпочтительна натриевая соль ибупрофена, еще более предпочтительны соли натрия рацемического ибупрофена. Установлено, что дигидрат соли натрия рацемического ибупрофена является особенно стабильным гидратом, и соответственно, предпочтительнее использовать дигидрат соли натрия в прессованной дозированной форме выпуска в соответствии с настоящим изобретением.

Размер частиц ибупрофенового препарата должен облегчить процесс производства, например, обеспечивая текучесть в процессе производства и тем самым упрощая процесс прессования. Соответственно, предпочтителен средний размер частиц в пределах 25-600 мкм, более предпочтителен, - в пределах 50-300 мкм и, наиболее предпочтителен, в пределах 15-250 мкм.

Обычно предпочтительны дозированные формы с высоким содержанием ибупрофенового лекарственного ингредиента, чтобы уменьшить размеры твердой дозированной формы. Типичные дозированные формы обычно содержат ибупрофеновый ингредиент в количестве, составляющем 35-90% масс, ибупрофена в расчете на формулу, предпочтительно 35-75% масс, более предпочтительно, 40-60% масс, и, наиболее предпочтительно, 45-55% масс. Дозированные формы могут содержать активный ибупрофеновый ингредиент в количестве 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг и 800 мг. При использовании солей и иных производных обычно подбирают точные единичные формы, эквивалентные дозам ибупрофена, перечисленным выше, например, 256 мг дигидрата соли натрия или 342 мг соли DL-лизина эквивалентны дозе ибупрофена 200 мг.

Карбонаты или бикарбонаты щелочных металлов облегчают получение твердых дозированных форм, характеризуемых прочностью на разрушение и дезинтегрирующими свойствами, приведенными выше. Карбонаты или бикарбонаты щелочных металлов предпочтительно включаются в дозированные формы в твердом виде. Нет необходимости растворять их в растворителе, например, в воде, на стадии гранулирования перед прессованием в твердую дозированную форму. Такие показатели, как прочность на разрушение и дезинтегрируемость дозированной формы, обеспечиваются присутствием карбоната или бикарбоната щелочного металла в гомогенной смеси с ибупрофеновым лекарственным ингредиентом и прессующимся наполнителем вместе с дезинтегрирующим компонентом. Особо предпочтительно тщательное смешение ибупрофенового лекарственного вещества с карбонатом или бикарбонатом щелочного металла.

Используемые в соответствии с настоящим изобретением карбонаты или бикарбонаты щелочных металлов могут включать карбонат или бикарбонат натрия или карбонат или бикарбонат калия либо в виде индивидуального соединения, либо в смеси. Предпочтительно, щелочным металлом является натрий, и следовательно, предпочтительными компонентами являются карбонат и бикарбонат натрия. Карбонаты щелочных металлов могут применяться в безводном виде или в

различной степени гидратации, например, в форме моногидрата или декагидрата. Возможно применение обеих этих форм. Однако, предпочтительнее применять безводную форму. Предпочтительным карбонатом щелочного металла при осуществлении настоящего изобретения является безводный карбонат натрия.

Карбонат или бикарбонат щелочного металла включают с целью облегчения создания дозированной формы ибупрофенового лекарственного ингредиента и получения твердой дозированной формы, имеющей прочность на разрушение в пределах 2,95-6,80т (6,5-15Кр) и период дезинтеграции менее 10мин. Карбонат или бикарбонат щелочного металла может включаться в дозированную форму в количестве 3-20% масс, от этой дозированной формы, предпочтительно/ 4-16% масс, более предпочтительно, 5-15% масс, и наиболее предпочтительно, 6-10% масс, от дозированной формы. Карбонат или бикарбонат щелочного металла предпочтительно имеет размер частиц в диапазоне 25-600мкм, более предпочтительно, 50-100мкм. В предпочтительных дозированных формах отношение массы карбоната или бикарбоната натрия к ибупрофеновому лекарственному средству составляет от 1/2 до 1/10 масс, частей. В соответствии с особо предпочтительным аспектом настоящего изобретения дозированная форма представляет собой непосредственно прессованную таблетку, содержащую 40-85% масс, натриевой соли ибупрофена и 5-15% масс, карбоната или бикарбоната натрия.

Носитель может составлять до 65% масс, дозированной формы. Предпочтительные дозированные формы включают 25-65% масс, носителя, более предпочтительно, 40-60% масс, и, наиболее предпочтительно, 45-55% масс, носителя. В более предпочтительной дозированной форме отношение ибупрофенового лекарственного ингредиента к наполнителю равно 2/1 - 1/2 масс ч, и носитель включает 5-20% масс, карбоната или бикарбоната натрия.

Носитель включает прессуемый наполнитель, который применяется в достаточном количестве вместе с карбонатом или бикарбонатом щелочного металла, гарантирующим, что состав, содержащий ибупрофеновый лекарственный ингредиент, может быть сформован, предпочтительно прямым прессованием, в твердую дозированную форму, имеющую прочность на разрушение в пределах 2,95-6,80т (6,5-15Кр) и период дезинтеграции менее 10мин. Ингредиенты обычно прессуются из сухой порошковой смеси. Смесь может содержать предварительно гранулированный продукт, например, полученный влажным или сухим гранулированием и произвольно содержащий ибупрофеновый активный компонент, и полученные сухие гранулы при необходимости могут смешиваться с другими сухими порошковыми ингредиентами и прессоваться в твердые дозированные формы. Обычно на любой стадии влажного предварительного гранулирования ибупрофеновый лекарственный ингредиент находится в гранулах. Перед прессованием карбонат или бикарбонат щелочного металла могут добавляться к сформованным гранулам с произвольными

другими наполнителями, такими как смазочные вещества. Однако, предпочтительно не добавлять в состав никакой жидкости (то есть, воду) на любой произвольной стадии предварительного гранулирования или перед прессованием. Вполне очевидно, что прямое прессование предпочтительнее, так как это означает проведение более эффективного процесса таблетирования, а именно, осуществление только смешения ингредиентов и затем их прессования без стадий промежуточного гранулирования и сушки, которые необходимы при других процессах изготовления таблеток.

Прессуемый наполнитель может содержаться в количестве 10-50% масс, в расчете на дозированную форму, предпочтительно, 20-50% масс, более предпочтительно, 27-45% масс, наиболее предпочтительно, 30-40% масс, от дозированной формы. Отношение карбоната или бикарбоната щелочного металла к наполнителю, который может прессоваться/ предпочтительно находится в пределах от 2/1 до 1/10 ч масс.

Примерами прессуемых наполнителей могут служить одно или несколько производных целлюлозы, крахмал и его производные (например, предварительно желатинизированный крахмал), растворимые сахара (например, лактоза, сахароза, декстрин), хлорид натрия, фосфат кальция, сульфат кальция, маннит, сорбит, циклодекстрин, мальтодекстрин. Предпочтительно, прессуемый наполнитель включает производное целлюлозы. Примерами приемлемых производных целлюлозы могут служить метилцеллюлоза, оксиметилцеллюлоза, оксиэтилцеллюлоза, оксипропилцеллюлоза, оксипропилметилцеллюлоза, фтапат оксипропилметилцеллюлозы и микрокристаллическая целлюлоза. Предпочтительным производным целлюлозы в соответствии с настоящим изобретением является микрокристаллическая целлюлоза. Кроме того, предпочтительно производное целлюлозы с размером частиц примерно 100мкм, предпочтительно, 100-150мкм.

В предпочтительных дозированных формах производное целлюлозы составляет 50-100% масс, от прессуемого наполнителя, более предпочтительно, 70-100% и, наиболее предпочтительно, 90-100% масс, прессуемого наполнителя. Остаток прессуемого наполнителя может приходиться на долю других наполнителей, хорошо известных в технике, в том числе тех, которые перечислены выше. Предпочтительные прессуемые наполнители включают одно или несколько веществ, выбираемых из числа таких как микрокристаллическая целлюлоза, лактоза и маннит. В соответствии с предпочтительным аспектом настоящего изобретения, в котором содержание производного целлюлозы составляет 50-100% масс, прессуемого компонента, отношение карбоната или бикарбоната щелочного металла к производному целлюлозы может составлять от 2/1 до 1/10, более предпочтительно, от 1/1 до 1/9, и наиболее предпочтительно, от 1/3 до 1/84 масс. В соответствии с другим предпочтительным аспектом настоящего изобретения суммарное массовое отношение производного целлюлозы и карбоната или бикарбоната щелочного металла к ибупрофе-

новому лекарственному ингредиенту составляет 1 10- 2 1 масс, частей, более предпочтительно, 1 4-2 1 масс, частей, наиболее предпочтительно, 1 1 - 1 2 масс, частей

Прессуемый наполнитель объединяют с дезинтегрирующим компонентом. Примеры дезинтегрирующих компонентов включают одно или несколько веществ, таких как крахмал пшеницы, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, крахмал гликолат натрия, низкозамещенная оксипропилцеллюлоза, альгиновая кислота, сетчатый поливинилпирролидон, силикат магния и алюминия и натрий кроскармеллоза. Предпочтительные дезинтеграторы включают одно или несколько веществ из группы, содержащей натрий кроскармеллозу и крахмалгликолат натрия. При использовании таких дезинтегрирующих компонентов они могут составлять до 15% масс, дозированной формы, например, 1-10% масс, предпочтительно, 5-15% масс, дозированной формы. Некоторые прессуемые наполнители обладают способностью к дезинтеграции, как, например, микрокристаллическая целлюлоза и (или) оксипропилметилцеллюлоза и, следовательно, отпадает необходимость в дискретном дезинтегрирующем веществе, когда прессуемый наполнитель объединяют с дезинтегрирующим компонентом. Однако, предпочтительно использовать прессуемый наполнитель (который может обладать дезинтегрирующими свойствами) и дискретный дезинтегрирующий компонент как отдельные компоненты, смешанные в состав.

В особо предпочтительной дозированной форме носитель включает 8-80% масс, прессуемого наполнителя (более предпочтительно, 50-75% масс / 8-40% масс, карбоната или бикарбоната щелочного металла (более предпочтительно, 10-20% масс), 10-20% масс, дезинтегратора (более предпочтительно, 12-18% масс). Особо предпочтителен носитель, включающий 50-75% микрокристаллической целлюлозы, 12-18% кроскармеллозы натрия и 8-20% карбоната или бикарбоната натрия. Желательно, чтобы отношение прессуемый наполнитель карбонат или бикарбонат щелочного металла дезинтегрирующий компонент было равно 1-9 1 0,5-2 масс, частей, предпочтительно 2,5-6 1 0,8-1,4 масс, частей.

Прессованная дозированная форма выпуска также может включать один или несколько инертных разбавителей (которые не обладают способностью к прессованию) по усмотрению специалистов в данной области. Инертный разбавитель может составлять вплоть до 20% масс, формулы, предпочтительно, 0-10% масс.

Твердая дозированная форма также может включать обладающее текучестью вспомогательное вещество, такое как тальк или коллоидный кремнезем, предпочтительно в количестве до 4% масс, состава, например, 0,5-2/0% масс, состава. В состав дозированной формы также могут входить смазочные вещества, такие как стеариновая кислота, лаурилсульфат натрия, полиэтиленгликоль, гидролизованное растительное масло, стеарат кальция, стеарилфумарат натрия или стеарат магния. Они могут составлять вплоть до 4% масс, дозированной формы выпуска, например, 0,5-2%

масс, дозированной формы. Дополнительно могут включаться вещества, препятствующие прилипанию, такие как тальк, в количестве вплоть до 4% масс, дозированной формы, например, 0,5-2% масс, дозированной формы.

Твердая дозированная форма может выпускаться в оболочке, например, из сахара или в виде пленочного покрытия, которое оказывает минимальный эффект на период дезинтеграции. Предпочтительная твердая дозированная форма выпуска по настоящему изобретению, например, таблетка, представляют собой таблетки с оболочкой, нанесенной, например, струевым способом раствора, содержащего оксипропилметилцеллюлозу и пластификатор, такой как пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и (или) тальк в одной или нескольких оболочках.

Предпочтительная дозированная форма выпуска включает

(a) 40-80% масс, натриевой соли ибупрофена (более предпочтительно, 45-55% масс),

(b) 20-50% масс, прессуемого наполнителя, например, микрокристаллической целлюлозой (более предпочтительно, 30 -40% масс),

(c) 4-18% масс, карбоната натрия или бикарбоната натрия (более предпочтительно, 5 - 10% масс),

(d) до 10% масс, дезинтегратора, например, кроскармеллоза натрия или крахмалгликолат натрия (более предпочтительно, 5-10% масс),

(e) до 4% масс, смазывающего вещества, например, стеариновой кислоты (более предпочтительно, 0,5-2,0% масс), и

(f) до 2% масс, текучего вещества, например, коллоидный кремнезем (более предпочтительно, 0,5-1% масс).

В следующей предпочтительной дозированной форме отношение ибупрофенового лекарственного ингредиента к носителю равно 1 2 - 2 1 масс, частей, предпочтительно, 2 3 - 3 2 масс, частей, и отношение целлюлозного производного прессуемого компонента наполнителя к карбонату или бикарбонату щелочного металла равно в пределах 9 1 -1 1, предпочтительно, 5 1 -3 1 масс.

Твердая дозированная форма по настоящему изобретению может подвергаться прессованию, предпочтительно, прямому прессованию, с получением прочности на разрушение в пределах 2,95-6,80т (6,5-15 Кр), более предпочтительно, 3,63-5,44т (8-12 Кр). Это может быть достигнуто, например, на стандартном прессе или в роторных таблетующих аппаратах, развивающих давление сжатия в диапазоне 100-140МПа.

Специалистам в данной области очевидно, что при различных добавках, используемых в формулах, и изменением их количества получают формы, имеющие различные показатели прочности на раздавливание и периоды дезинтеграции. Предпочтительные дозированные формы обладают прочностью на разрушение 2,95-6,80т (6,5-15 Кр) и имеют период дезинтеграции менее 10мин при прессовании под давлением более 80МПа. Более предпочтительные дозированные формы проявляют прочность на раздавливание форм выпуска 2,95-6,80т (6,5-15 Кр) и период дезинтеграции меньше 10мин при прессовании под дав-

лением сжатия в пределах 100-140МПа на стандартном таблетующем аппарате, например, в роторной таблетующей машине. Такие давления сжатия включают 110МПа, 120МПа и 130МПа. Особо предпочтительные дозированные формы имеют прочность на разрушение 2,95-6,80т (6,5 - 15 Кр) и период дезинтеграции менее 10 мин при прессовании под давлениями в пределах диапазона 100-140МПа.

Как следует из описания, необходимо, чтобы дозированная форма имела приемлемую прочность на разрушение. Необходимо, чтобы дозированная форма сохраняла свою целостность и не крошилась и (или) разламывалась в процессе производства, упаковки и транспортировки упакованного продукта. Однако, также необходимо, чтобы дозированная форма не была излишне твердой, что будет препятствовать быстрому выделению из формы лекарства. Предпочтительные дозированные формы имеют прочность на разрушение - 5,44т (-12 Кр) (не пропечатано в оригинале на с 14), более предпочтительно, 3,63-5,4 т (8-12 Кр). Предпочтительно, дозированная форма имеет прочность на раздавливание в пределах 3,63-5,44т (8-12 Кр) при усилии прессования в диапазоне 100-140МПа.

Период дезинтеграции таблетки, получаемой в соответствии с настоящим изобретением, меньше 10мин. Методика измерения описана в Европейской фармакопее 1986, Ref V 5 1 1 (обновленная в 1995г) (А Тестирование дезинтеграции таблеток и капсул). Предпочтителен период дезинтеграции менее 6мин, (например, -6мин), более предпочтителен, период менее 5мин (например, 1-5мин), и наиболее предпочтителен, период дезинтеграции, равный или меньше 3мин (например, 1-3мин).

Дозированные формы по настоящему изобретению могут быть растворимыми или нерастворимыми в воде. Установлено, что растворимость дозированной формы в воде нельзя считать критическим фактором. Некоторые из веществ, которые, как было установлено, являются наиболее пригодными в соответствии с настоящим изобретением, нерастворимы в воде. Соответственно, если одно или несколько веществ являются нерастворимыми, дозированная форма является нерастворимой в воде и, таким образом, представляет собой предпочтительную форму.

Дозированные формы, отвечающие настоящему изобретению, получают прессованием. Носитель объединяют с ибупрофеновым активным ингредиентом и прессуют (предпочтительно прямым сжатием) в твердую дозированную форму. Конечной стадии получения твердой дозированной формы (например, прессованию) может предшествовать стадия, например, предварительного влажного гранулирования или предварительного сухого гранулирования. На стадии влажного гранулирования ибупрофеновый лекарственный ингредиент обычно предварительно гранулируют связующим компонентом, таким как поливинилпирролидон в растворителе, таком как вода или углеводородный растворитель, и затем гранулы сушат. Гранулированный материал затем смешивают с другими необходимыми на-

полнителями и формируют в твердую дозированную форму по изобретению. В любой начальной стадии предварительного гранулирования, однако, не требуется добавлять растворитель (например, воду) на любой стадии в процессе производства, и следовательно, в предпочтительном примере осуществления изобретения не требуется никакой стадии сушки. На стадии сухого предварительного гранулирования некоторые компоненты могут прессоваться совместно, например, в валках или комкованием, и гранулы затем смешивают с оставшимися добавками и прессуют в твердые дозированные формы. Дозированные формы также могут получаться просеиванием порошковых компонентов в емкость с последующим смешением всех ингредиентов для получения гомогенной смеси. Смесь затем может непосредственно прессоваться в таблетки. Этот способ представляет дополнительный аспект настоящего изобретения.

Таким образом, предлагается способ получения нешипучей твердой дозированной формы, включающей ибупрофеновый лекарственный ингредиент в количестве 35% или более масс, дозированной формы выпуска и носитель, содержащий прессуемый наполнитель вместе с дезинтегрирующим компонентом, отличающийся тем, что носитель, включающий карбонат или бикарбонат щелочного металла, объединяют с ибупрофеновым лекарственным ингредиентом с получением гомогенной твердой смеси в присутствии сухих условий, по усмотрению, с другими таблетующими наполнителями, и прессуют смесь в одну или несколько твердых дозированных форм, имеющих прочность на разрушение в пределах 2,95-6,80т (6,5-15 Кр) и период дезинтеграции менее 10 минут.

В соответствии с более предпочтительным способом дозированную форму получают непосредственным прессованием порошковой смеси ингредиентов и не осуществляют никакой стадии предварительного гранулирования. В таком способе ибупрофеновый лекарственный ингредиент объединяют с прессуемым наполнителем, дискретным дезинтегрирующим компонентом и карбонатом или бикарбонатом щелочного металла. Также могут добавляться и смешиваться другие необязательные добавки, такие как смазывающее вещество и вспомогательное вещество, придающее текучесть, с получением однородной смеси порошковых частиц, и, наконец, смесь непосредственно прессуют в твердые дозированные формы по настоящему изобретению.

В предпочтительном способе предлагается дозированная форма, содержащая натриевую соль ибупрофена вместе носителем, содержащим микрокристаллическую целлюлозу и карбонат или бикарбонат натрия.

При терапии дозированные формы по настоящему изобретению принимают внутрь перорально, так как терапевтические дозированные формы существуют в виде твердых дозированных форм, предпочтительно, в виде таблеток. Дозированные формы могут покрываться сахарной оболочкой или пленкой, которая существенно сразу же растворяется, как только дозированная форма входит в контакт с водной средой. Состав также

может прессоваться на твердой сердцевине другого вещества с получением твердой формы, имеющей быстро растворимую наружную оболочку. С другой стороны, прессованный состав может находиться в одном или нескольких слоях многослойной дозированной формы. В таких формулах остальные слои или сердцевина могут включать стандартные наполнители для осуществления стандартного, быстрого или медленного выделения и хорошо известны специалистам в данной области (см., например, Фармацевтические науки, Ремингтон, 17-е изд., редактор Дженнаро с сотр.).

Таким образом, в соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения также предлагается твердая готовая форма, содержащая слой состава, включающего ибупрофеновый лекарственный ингредиент с носителем, причем ибупрофеновый ингредиент содержится в количестве до 35% масс, и более от состава, и носитель, включающий прессуемый наполнитель вместе с дезинтегрирующим компонентом, отличающаяся тем, что носитель включает карбонат или бикарбонат щелочного металла в таком количестве, что состав может прессоваться с получением слоя, имеющего прочность на разрушение в пределах 2,95-6,80т (6,5-15 Кр) и период дезинтеграции менее 10 минут.

При необходимости, дозированные формы по настоящему изобретению могут включать другие совместимые фармакологически активные ингредиенты (например, анальгезирующее вещество, действующее на центральную нервную систему, например, кодеин) и (или) усилители. Так, например, дозированные формы могут включать любой ингредиент, обычно используемый в лекарствах от насморка, простуды или гриппа, например, кофеин, или другое производное ксантина, и (или) иное анальгезирующее, и (или) скелетно-мышечный релаксант, и (или) антигистамин, и (или) деконгестант, и (или) суппрессант от кашля, и (или) отхаркивающее средство.

Приемлемые антигистамины включают акривастин, астемизол, азатадин, азеластин, бромдифенгидрамин, бромфенирамин, карбиноксамин, цетиризин, хлорфенирамин, ципрогептадин, дексбромфенирамин, дексхлорфенирамин, дифенгидрамин, эбастин, кетотифен, лодоксамид, лоратидин, левосабастин, меквитазин, оксатомид, фениндамин, фенилтолоксамин, пириламид, сетастин, тазифиллин, темеластин, терфенадин, трипеленнамин или трипропидин. Предпочтительно, используются неседативные антигистамины. Приемлемые суппрессанты от кашля включают карамифен, кодеин или декстрометорфан. Приемлемые деконгестанты включают псевдоэфедрин, фенилпропаноламин и фенилэфрин. Приемлемые отхаркивающие средства включают гуаифенезин, цитрат калия, гваяколсульфонат калия, сульфат калия и герпингидрат.

Ибупрофен и его производные, главным образом, используются как противовоспалительные, анальгезирующие и жаропонижающие средства, но также были предложены для других терапевтических целей, включая лечение периодонтальной потери костной массы, зуда и болезни Альцгеймера. Следовательно, дозированные формы по на-

стоящему изобретению показаны при лечении всех терапевтических заболеваний, для которых ибупрофен является эффективным, включая ревматоидный артрит, остеоартроз, анкилозирующий спондилит, серонегативную артропатию, около-суставные заболевания и травматические поражения мягких тканей. Они также могут применяться при лечении послеоперационного болевого синдрома, послеродовых болей, зубной боли, дисменореи, головной боли, мигрени, ревматической боли, мышечной боли, радикулита, невралгии и мышечно-скелетной боли или боли или дискомфорта, вызываемого респираторными инфекциями, простудой или гриппом, подагры или утренней скованности.

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения предлагается способ получения нарастающей вначале анальгезирующей и (или) жаропонижающей реакции, включающей введение нешипучей прессованной твердой дозированной формы выпуска, включающей 35% масс, или более того ибупрофенового лекарственного ингредиента вместе с носителем, содержащим прессуемый наполнитель вместе с дезинтегрирующим компонентом и карбонат или бикарбонат щелочного металла, причем дозированная форма имеет прочность на раздавливание в диапазоне 2,95-6,80т (6,5-15 Кр) и период дезинтеграции менее 10 мин., при условии, что ибупрофеновый лекарственный ингредиент не содержит кальциевой соли ибупрофена в смеси с ибупрофеновой солью щелочного металла.

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения предлагается включать карбонат или бикарбонат щелочного металла в состав носителя, содержащего прессуемый компонент наполнителя с дезинтегрирующим компонентом, причем указанный носитель подготовлен для смешения с ибупрофеновым активным ингредиентом при существенно сухих условиях и последующего прессования в твердую нешипучую дозированную форму выпуска, в которой ибупрофеновый лекарственный ингредиент составляет 35% масс, или более дозированной формы, причем прочность на раздавливание дозированной формы составляет 2,95-6,80т (6,5-15 Кр) и период дезинтегрирования менее 10 минут.

Получение прессованных таблеток из формул по настоящему изобретению иллюстрируется следующими примерами. В Примерах использовали рацемический ибупрофен и рацемическая натриевая соль $\Lambda S(+)$ -ибупрофена от фирмы Knol Pharma, Nottingham, GB, марки микрокристаллической целлюлозы от фирмы FMC Corporation, Brussels, BE под торговой маркой Avicel PH101 и PH102, Кроскармеллозу натрия от FMC Corporation, Brussels, BE под торговой маркой Ac-Di-Sol, коллоидный кремнезем от фирмы Degussa, Frankfurt, DE под торговой маркой Aerosil 200, гидрированное растительное масло от фирмы Karlshamn, SE под торговой маркой Sterotex, оксипропилметилцеллюлоза 2910 (50 CPs) от фирмы Colorcon, Kent, GB, оксипропилметилцеллюлоза 2910 (6 Cps) от фирмы Shin-etsu, Japan и Opaspray от фирмы Colorcon, Kent, GB, крахмалгликолат натрия от фирмы Edward Mendell, Reigate, GB, под

торговой маркой Explotab, стеарилфумарат натрия от фирмы Forum Chemicals, Surrey, GB, под торговой маркой Pruv, маннит от фирмы Roquette Freres, Lestrem, France, под торговой маркой Pearlit, сетчатый поливинилпирролидон от фирмы BASF, Ludwigshaven, Germany под торговой маркой Kollidon CL

А Способ приготовления таблеток в Примерах

Таблетки готовили просеиванием всех ингредиентов и смешением до получения однородной смеси в стандартных смесителях. Приготовленный состав затем направляли и прессовали на одноплунжерной таблетующей машине (Manesty F), используя усилие прессования в пределах 100-140 МПа. В некоторых Примерах (Примеры 1-9, 22) составы прессовали при конкретных усилиях прессования, например, 100, 120, 140 МПа. В других Примерах (Примеры 10-21, 23-27) составы прессовали при подходящих усилиях прессования в пределах 100-140 МПа, в зависимости от применяемых ингредиентов и прочности на раздавливание и времени растворения, требуемого для полученной таблетки.

Б Измерение свойств таблеток, приготовленных в Примерах

1 Прочность на разрушение (Кр)

Прочность на разрушение является мерой твердости таблетки. Она измеряется путем регистрации усилия при разрушении по диаметру в момент, когда таблетка разламывается между приводимыми в движение валками измерителя прочности на раздавливание Шленгера. Для каждой формулы примера приведены диапазон прочности на разрушение. Также для Примеров 10-27 приведены средние значения прочности на разрушение.

2 Период дезинтеграции (мин)

Измерение периода дезинтеграции проводили по методике, описанной в Европейской Фармакопее 1986, разд. У 5.1.1 (измененная в 1995), используя в качестве жидкости водопроводную воду (рН примерно 7). Определяли время, за которое шесть таблеток, приготовленных из каждой формулы по Примерам, полностью дезинтегрировались.

В Таблетки по примерам и их свойства

% - массовые. Ибупрофен - рацемат за исключением случаев, где указано.

Примеры 1-3

Ингредиенты	Пр 1	Пр 2	Пр 3
Содержание лекарства в таб. мг	256 мг	256 мг	256 мг
Натрийибупрофен дигидрат	51.2%	53.1%	51.2%
Микрокристалл целлюлоза (PH101)	-	13.3%	12.8%
Микрокристалл целлюлоза (PH102)	35.4%	-	-
Лактоза NF (струевая сушка)	-	14.9%	8.0%
Безводный карбонат натрия	5.0%	10.4%	20.0%
Натрий кроскармеллоза	7.2%	7.5%	7.2%

Коллоидный кремнезем	0.2%	-	-
Стеариновая кислота	0.5%	0.8%	0.8%
Магний стеарат	0.5%	-	-

Свойства таблетки	Пример 1		
Усилие прессования, Мпа	100	120	140
Диапазон прочн на разруш Кр	10.4-10.7	10.7-11.5	10.3-11.2
Период дезинтеграции, мин	5.8	5.4	5.0

Свойства таблетки	Пример 2		
Усилие прессования, Мпа	100	120	140
Диапазон прочн на разруш Кр	8.8-9.2	7.2-10.8	9.3-11.0
Период дезинтеграции, мин	3.5	3.5	4.5

Свойства таблетки	Пример 3		
Усилие прессования, Мпа	100	120	140
Диапазон прочн на разруш Кр	8.5-9.5	9.3-10.4	11.1-11.7
Период дезинтеграции, мин	4.3	4.7	4.9

Примеры 4-6

Ингредиенты г	Пр 4	Пр 5	Пр 6
Содержан. лекар. в таб., г	256	256 г	256 г
Натрийибупрофен дигидрат	53.1%	53.1%	51.2%
Микрокрист. целлюлоза (PH101)	13.3%	13.3%	12.8%
Лактоза NF (струевая сушка)	14.9%	14.9%	14.4%
Безводный карбонат натрия	10.4%	10.4%	10.0%
Натрий кроскармеллоза	7.5%	7.5%	7.2%
Стеариновая кислота	-	-	0.8%
Магний стеарат	0.8%	-	-
Гидратированное раст. масло	-	0.8%	-
Тальк	-	-	3.6%

Свойства таблетки	Пример 4		
Усилие прессования, Мпа	100	120	140
Диапазон прочн на разруш Кр	6.6-7.2	8.3-10.2	8.8-10.1
Период дезинтеграции, мин	4.7	5.4	5.3

Свойства таблетки	Пример 5		
Усилие прессования, Мпа	100	120	140
Диапазон прочн на разруш Кр	6.6-6.9	8.5-9.1	9.0-10.7
Период дезинтеграции, мин	2.9	3.2	3.7

Свойства таблетки	Пример 5		
Усилие прессования, Мпа	100	120	140
Диапазон прочн на разруш Кр	8 1-8 6	9 7-10 5	10 7-11 6
Период дезинтеграции, мин	3 5	3 9	4 5

Примеры 7-9

Ингредиенты	Пр 7	Пр 8	Пр 9
Содержан лекарства в таб мг	256мг	256мг	256мг
Натрийбупрофен дигидрат	51 2%	51 2%	51 2%
Микрокрист целлюлоза (PH101)	27 2%	-	-
Микрокрист целлюлоза (PH102)	-	35 4%	29 6%
Безводный карбонат натрия	10 0%	5 0%	10 0%
Натрий кроскармеллоза	7 2%	7 2%	7 2%
Коллоидный кремнезем	-	0 2%	1 0%
Стеариновая кислота	1 0%	1 0%	0 5%
Магний стеарат	-	-	0 5%
Тальк	3 4%	-	-

Свойства таблетки	Пример 7		
Усилие прессования, Мпа	100	120	140
Диапазон прочн на разруш Кр	7 0-7 4	8 1-9 1	7 9-10 4
Период дезинтеграции, мин	3	3 8	4 5

Свойства таблетки	Пример 8		
Усилие прессования, Мпа	100	120	140
Диапазон прочн на разруш Кр	8 4-9 1	10 1-10 6	12 2-12 7
Период дезинтеграции, мин	3 1	4 1	4 8

Свойства таблетки	Пример 9		
Усилие прессования, Мпа	100	120	140
Диапазон прочн на разруш Кр	5 8-6 2	7 3-7 9	9 2-9 8
Период дезинтеграции, мин	2 2	3 3	4 7

Примеры 10 и 11

Ингредиенты	Пример 10	Пример 11
Содержание лекарств в таб мг	256мг	256мг
Натрийбупрофен дигидрат	49 7%	51 2%
Микрокристал целлюлоза (PH101)	-	12 8%

Микрокристал целлюлоза (PH102)	34 3%	-
Лактоза	-	8 0%
Безводный карбонат натрия	7 8%	-
Бикарбонат натрия ВР	-	20,0%
Натрий кроскармеллоза	7 0%	7 2%
Коллоидный кремнезем	0 2%	-
Стеариновая кислота	1 0%	0 8%

Свойства таблетки	Пример 10	Пример 11
Усилие прессования, Мпа	100-140	100-140
Диапазон прочн на разруш Кр	7 1-8 0	8 2-9 2
Средняя прочн на разруш Кр	7 5	8 8
Период дезинтеграции, мин	4 3	6 0

Ядро таблетки в Примере 10 покрыто следующей оболочкой (% от массы ядра)

Первая оболочка оксипропилметилцеллюлоза 2910 (8спуаз) (1,016%), тальк 0,204%), Opaspray White M-1-711B (0,336%)

Наружная оболочка оксипропилметилцеллюлоза 2910 (5-0 спуаз) (0,437%), полиэтиленгликоль 6000 (0,049%), стеарат кальция (0,002%)

Период дезинтеграции оболочковой таблетки по Примеру 10 составил 5,5 мин

Примеры 12-14

Ингредиенты	Пр 12	Пр 13	Пр 14
Содержание лекарств в таб мг	256мг	256мг	256мг
Натрийбупрофен дигидрат	51 7%	49 7%	49 7%
Микрокрист целлюлоза (PH101)	35 7%	34 3%	34 3%
Безводный карбонат натрия	4 0%	-	7 8%
Бикарбонат натрия ВР	-	7 8%	-
Натрий кроскармеллоза	7 3%	7 0%	-
Натрий крахмалгликолат	-	-	7 0%
Коллоидный кремнезем	0 3%	0 2%	0 2%
Стеариновая кислота	1 0%	1 0%	1 0%

Свойства таблетки	Пр 12	Пр 13	Пр 14
Усилие прессования, Мпа	100-140	100-140	100-140
Диапазон прочн на разруш Кр	7 7-9 1	8 7-9 6	5 7-7 1
Средняя прочн на разруш Кр	8 7	9 1	6 0
Период дезинтеграции, мин	3 5	4 5	5 8

Сердцевины таблеток по Примерам 12-14 имели такие же оболочки, что и в Примере 10. Период дезинтеграции - 5 1мин, 5 5мин и 7 5мин, соответственно в Примерах 12,13 и 14

Примеры 15-17

Ингредиенты	Пр 15	Пр 16	Пр 17
Содержание лекар в таб мг	256мг	256мг	256мг
Натрийибупрофен дигидрат	51 7%	49 7%	51 2%
Микрокр Целлюлоза (PH102)	35 7%	34 3%	35 4%
Безводный бикарбонат натрия	4 0%	-	5 0%
Бикарбонат натрия	-	7 8%	-
Натрий кроскармеллоза	-	-	7 2%
Натрий крахмалгликолат	7 3%	7 0%	-
Коллоидный кремнезем	0 3%	0 2%	0 2%
Стеариновая кислота	1 0%	1 0%	-
Натрий стеарилфумарат	-	-	1 0%

Свойства таблетки	Пр 15	Пр 16	Пр 17
Усилие прессования, Мпа	100-140	100-140	100-140
Диапазон прочн на разруш Кр	6 2-8 1	6 4-7 2	10 0-11 6
Средняя прочн на разруш Кр	6 9	6 7	10 7
Период дезинтеграции, мин	5 5	4 9	4 8

Примеры 18-20

Ингредиенты	Пр 18	Пр 19	Пр 20
Содержан лекар в таб мг	256мг	256мг	256мг
Натрийибупрофен дигидрат	50 7%	51 2%	51 2%
Микрокр целлюлоза (PH101)	-	12 8%	12 8%
Микрокр целлюлоза (PH102)	35 0%	-	-
Лактоза NF (струевая сушка)	-	14 4%	14 4%
Безводный карбонат натрия	5 9%	10 0%	10 0%
Натрий кроскармеллоза	7 1%	7 2%	7 2%
Коллоидный кремнезем	0 3%	-	-
Стеариновая кислота	1 0%	-	-
Гидрированное раст Масло	-	1 6%	1 0%
Тальк	-	2 8%	3 4%

Свойства таблетки	Пр 18	Пр 19	Пр 20
Усилие прессования, Мпа	100-140	100-140	100-140
Диапазон прочн на разруш Кр	8 5-9 4	10 0-10 8	9 1-10 3
Средняя прочн на разруш Кр	8 9	10 4	9 7
Период дезинтеграции, мин	4 8	3 9	5 7

Примеры 21-23

Ингредиенты	Пр 21	Пр 22	Пр 23
Содержан лекарст в таб мг	256мг	256мг	200мг
Натрийибупрофен дигидрат	51 2%	49 7%	-
Ибупрофен*	-	-	49 7%
Микрокр целлюлоза (PH101)	12 8%	-	-
Микрокр целлюлоза (PH102)	-	34 3%	34 3%
Маннит 300	14 4%	-	-
Безводный карбонат натрия	10 0%	7 7%	7 8%
Натрий кроскармеллоза	7 2%	7 0%	7 0%
Коллоидный кремнезем	-	0 3%	0 2%
Стеариновая кислота	1 0%	0 5%	1 0%
Магний стеарат	-	0 5%	-
Тальк	3 4%	-	-

*размер кристаллов 50 мкм

Свойства таблетки	Пример 21
Усилие прессования, Мпа	100-140
Диапазон прочн на разруш Кр	8 9-9 7
Средняя прочн на разруш Кр	9 4
Период дезинтеграции	4 0

Свойства таблетки	Пример 22		
Усилие прессования, Мпа	100	120	140
Средняя прочн на разруш Кр	10 2	10 5	10 5
Период дезинтеграции, мин	4 8	5 5	6 0

Свойства таблетки	Пример 23
Усилие прессования, Мпа	100-140
Диапазон прочн на разруш Кр	6 6-7 0
Средняя прочн на разруш Кр	6 8
Период дезинтеграции, мин	0 6

Примеры также проведены аналогично Примерам 1-22, выше, содержащим натриевую соль рацемического ибупрофена в количестве 64мг, 128мг, 192мг, 348мг, 512мг, используя те же соотношения ингредиентов, что и в Примерах 1-22

Примеры 24-26

Ингредиенты	Пр 24	Пр 25	Пр 26
Содер лекар в таб мг	342 0г	342 0г	342 0г
Ибупрофен (DL-лизиновая соль)	68 4%	49 7%	49 7%
Микрокр целлюлоза (PH102)	20 35%	-	-
Оксипропилметилцеллюлоза	-	34 3%	-
Трикальцийфосфат	-	-	34 3%
Безводный карбонат натрия	5 0%	7 8%	7 8%
Натрий кроскармеллоза	5 0%	-	-
Поперечно сшитый поли-	-	7 0%	7 0%

винипирропидон			
Коллоидный кремнезем	0 25%	0 2%	0 2%
Стеариновая кислота	1 0%	1 0%	1 0%

Свойства таблетки	Пример 24		
Усилие прессования, МПа	100	120	140
Средняя прочн разруш Кр	6 0	7 0	8 0
Период дезинтеграции, мин	4 0	4 5	4 8

Свойства таблетки	Пример 25	Пример 26
Усилие прессования, МПа	100-140	100-140
Диапазон прочн на разруш Кр	9 0-13 8	10 5-10 8
Средняя прочн разруш Кр	11 3	10 6
Период дезинтеграции, мин	8 0	7 5

Таблетки готовили аналогично Примерам 24-26, выше, с ибупрофен DL-лизиновой солью в количестве 171,0мг, 256,6мг и 513,0мг, используя те же соотношения между ингредиентами, указанные в Примерах 24-26

Пример 27

Ингредиенты	Пример 27
Содержан лекарства в таб мг	256г
Натрий S (+) -ибупрофен дигидрат	49 7%
Микрокр целлюлоза (PH102)	34 3%
Безводный карбонат натрия	7 8%
Натрий кроскармеллоза	7 0%
Коллоидный кремнезем	0 2%
Стеариновая кислота	1 0%

Свойства таблетки	Пример 27
Усилие прессования, Мпа	100-140
Диапазон прочности на разруш Кр	7 3-8 7
Средняя прочность на разруш Кр	7 9
Период дезинтеграции, мин	4 3

Сравнительные Примеры

А Таблетки, содержащие 256мг натрий рацемический ибупрофен (эквивалентно 200мг ибупрофена)

Сравнительная формула А
Ингредиент (без(би) карбонатного компонента), %масс

Натрий ибупрофен дигидрат	53 9%
Микрокр целлюлоза	37 2%
Натрий кроскармеллоза	7 6%
Коллоидный кремнезем	0 3%
Стеариновая кислота	0 5%
Стеарат магния	0 5%

Б Таблетки, содержащие 342,0мг рацемический ибупрофен-лизиновой соли (ибупрофеновый эквивалент 200мг)

Сравнительная формула В
Ингредиент (без(би) Карбонатного компонен-

Ибупрофен (BL-лизиновая соль)	69 9
Микрокрис целлюлоза (PH102)	23 4
Натрий кроскармеллоза	5 3
Коллоидный кремнезем	0 4
Стеариновая кислота	1 0

На фигурах, Фигуре 1 приведено сравнение периодов дезинтеграции

(а) прессованной дозированной формы по настоящему изобретению, содержащей натриевую соль ибупрофена (Пример 22) со сравнительным Примером А (без(би)карбонатного компонента), и

(б) прессованной дозированной формы по настоящему изобретению, содержащей лизиновую соль ибупрофена (Пример 24), со сравнительным Примером В (без(би)карбонатного компонента)

Периоды дезинтеграции представлены в функции давления прессования

Фигура 2 иллюстрирует сравнение свойств таблеток указанного ниже состава без карбоната натрия (Сравнительная формула А) и с различными количествами карбоната натрия, дополнительно включаемых в этот Пример (как показано ниже) Периоды дезинтеграции указаны в функции давления прессования

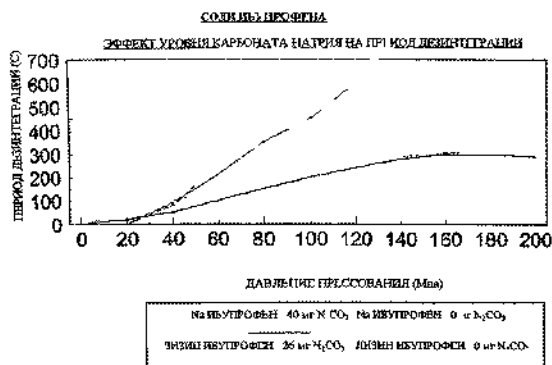
Ингредиент	Ср формула А	Пример 28
	Масс (мг)	масс (мг)
Ибупрофен натр с дигидрат	256 00	256 00
Микрокрис целлюлоза PH102	176 75	176 75
Безводный карбонат натрия	-	12 50
Натрий кроскармеллоза	36 00	36 00
Коллоидный кремнезем	1 25	1 25
Стеариновая кислота	2 50	2 50
Магний стеарат	2 50	2 50

Ингредиент	Пр 29	Пр 30	Пр 31
	Масс (мг)	Масс (мг)	Масс (мг)
Ибупрофен натр с дигидрат	256 00	256 00	256 00
Микрокрис целлюлоза PH102	176 75	176 75	176 75
Безводный карбонат натрия	25 00	37 50	50 00
Натрий кроскармеллоза	36 00	36 00	36 00
Коллоидный кремнезем	1 25	1 25	1 25
Стеариновая кислота	2 50	2 50	2 50
Магний стеарат	2 50	2 50	2 50

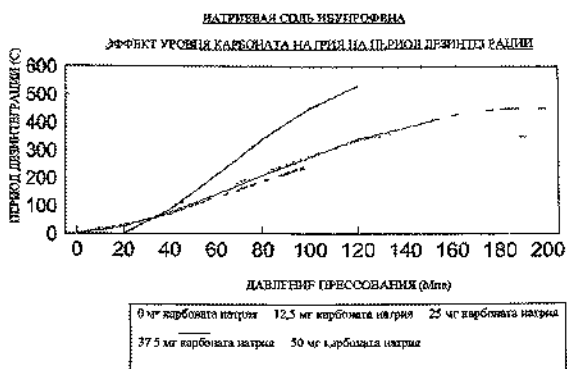
Из фигур 1 и 2 следует, что при стандартном осуществлении прессования в пределах 100-

140 Мпа период дезинтеграции таблетки, не содержащей карбоната натрия, резко увеличивается, отражая существенное увеличение периода дезинтеграции при небольшом увеличении давления прессования. Для таблеток, содержащих карбонат натрия, неожиданно оказалось, что период

дезинтеграции меньше зависит от наклона усилия прессования, что обуславливает преимущества настоящего изобретения. На фигуре 2 видно, что для таблеток с карбонатом натрия периоды дезинтеграции менее 300 с, в то время как без этого компонента период дезинтеграции более 420 с



Фиг.1



Фиг.2