



УКРАЇНА

ДЕРЖАВНЕ  
ПАТЕНТНЕ  
ВІДОМСТВО(19) UA (11) 27058 (13) C1  
(51)6 A 61 K 31/19, A 61 K 9/46ОПИС ДО ПАТЕНТУ  
НА ВІНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ ПОРОШКІВ АБО ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК, ЯКА МІСТИТЬ ЕФЕКТИВНУ КІЛЬКІСТЬ ІБУПРОФЕНУ, ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ НА ЇЙ ОСНОВІ ТА СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ

1

- (21) 94129149  
(22) 09.12.93  
(24) 28.02.2000  
(31) 92/14851  
(32) 09.12.92  
(33) FR  
(86) PCT/FR93/01216 (09.12.93)  
(46) 28.02.2000. Бюл. № 1  
(56) 1. EP 0361353 A1, 1990.  
2. EP 0369228 A1, 1990.  
3. EP 0383162 A1, 1990.  
4. US 4762702 A, 1988.  
(72) Брю-Ман'єз Ніколь (FR), Кордоліані Жан-Франсуа (FR), Товен Жерар (FR), Друен Жан Ів (FR)  
(73) ЛАБОРАТУАР УПСА (FR)  
(57) 1. Фармацевтическая композиция, предназначенная для получения порошков или шипучих таблеток, содержащая эффективное количество ибупрофена или одной из его фармацевтически приемлемых солей в качестве активного ингредиента, фармацевтически приемлемую систему газирования, содержащую, по крайней мере, один щелочной карбонат и, по крайней мере, одну органическую кислоту, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит, по крайней мере, один фармацевтически приемлемый антиоксидант в количестве, достаточном для стабилизации ибупрофена.  
2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит эффективное количество внутреннего дегидратирующего агента.  
3. Композиция по п.1 или 2, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит фармацевтически приемлемый разбавитель.  
4. Композиция по пп.1-3, отличающаяся тем, что указанный антиок-

2

сидант выбран из альфа-токоферола, гамма-токоферола, дельта-токоферола, экстрактов природного происхождения, обогащенных токоферолом, L-аскорбиновой кислоты и ее натриевой и кальциевой солей, пальмитил-DL-аскорбиновой кислоты, пропилгаллата, октилгаллата, додецилгаллата, бутилксианизолгаллата и бутилостилгаллата.

5. Композиция по пп.1-4, отличающаяся тем, что указанный внутренний дегидратирующий агент является цитратом магния.

6. Композиция по пп.1-5, отличающаяся тем, что указанным разбавителем является лактоза.

7. Композиция по пп.1-6 для получения шипучих таблеток, отличающаяся тем, что она содержит в массовых частях на 100 ч. ибупрофена или одной из его фармацевтически приемлемых солей от 120 до 900, предпочтительно от 245 до 330 мас.ч., по крайней мере, одного щелочного карбоната, от 150 до 1100, предпочтительно от 390 до 475 мас.ч., по крайней мере, одной органической кислоты, от  $21 \cdot 10^{-3}$  до  $84 \cdot 10^{-3}$  мас.ч. альфа-токоферола, и необязательно, от 400 до 1000, предпочтительно от 500 до 800 мас.ч., по крайней мере, одного фармацевтически приемлемого разбавителя, от 10 до 150, предпочтительно от 20 до 100 мас.ч. цитрата магния.

8. Композиция по п.7, отличающаяся тем, что она содержит в массовых частях на 100 ч. ибупрофена 270 мас.ч., по крайней мере, одного щелочного бикарбоната, предпочтительно, бикарбоната натрия, 450 мас.ч., по крайней мере, одной органической кислоты, предпочтительно, лимонной кислоты,  $42 \cdot 10^{-3}$

(19) UA (11) 27058 (13) C1

массовой части альфа-токоферола, 680 мас.ч. разбавителя, предпочтительно, лактозы, 25 мас.ч. цитрата магния.

9. Композиция по пп.1-6 для приготовления шипучего порошка, отличающаяся тем, что она содержит в массовых частях на 100 ч. ибупрофена или одной из его фармацевтически приемлемых солей от 25 до 1200, предпочтительно от 270 до 585 мас.ч., по крайней мере, одного щелочного карбоната, от 40 до 1125, предпочтительно от 315 до 675 мас.ч., по крайней мере, одной органической кислоты, от  $21 \cdot 10^{-3}$  до  $84 \cdot 10^{-3}$  мас.ч. альфа-токоферола, и необязательно, от 90 до 6000, предпочтительно от 200 до 2100 мас.ч., по крайней мере, одного фармацевтически приемлемого разбавителя, от 0 до 100, предпочтительно от 20 до 50 мас.ч. цитрата магния.

10. Композиция по п.9, отличающаяся тем, что она содержит в массовых частях на 100 ч. ибупрофена 75 мас.ч., по крайней мере, одного щелочного карбоната, предпочтительно, бикарбоната натрия, 225 мас.ч., по крайней мере, одной органической кислоты, предпочтительно, лимонной кислоты,  $42 \cdot 10^{-3}$  мас.ч. альфа-токоферола, 175 мас.ч. разбавителя, предпочтительно, лактозы, 25 мас.ч. цитрата магния.

11. Фармацевтический препарат в виде шипучего порошка или шипучей таблетки, отличающийся тем, что он содержит, в случае порошка, композицию по любому из пп.1-6, 9, 10 или, в случае таблетки, композицию по любому из пп.1-8 в ассоциации с, по крайней мере, одним обычным вспомогательным веществом, выбранным среди подслащивателей, ароматизаторов, красителей и скользких.

12. Фармацевтический препарат по п.11 в виде шипучей таблетки, отличающийся тем, что он содержит

шипучую композицию по любому из пп.1-8 в количестве, соответствующем 200 мг или 400 мг, или 600 мг ибупрофена в таблетке.

13. Фармацевтический препарат по п.11 в виде шипучего порошка, отличающийся тем, что он содержит шипучую композицию по любому из пп.1-6, 9, 10 в количестве, соответствующем 200 мг или 400 мг, или 600 мг ибупрофена на единицы дозы.

14. Способ получения фармацевтического препарата в виде шипучих порошков или шипучих таблеток по любому из пп.11-13, отличающийся тем, что ибупрофен или одну из его фармацевтически приемлемых солей обрабатывают эффективным количеством, по крайней мере, одного фармацевтически приемлемого антиоксиданта, предпочтительно путем распыления раствора или эмульсии, содержащей антиоксидант, предварительно смешивают, предпочтительно в виде гранул, компоненты, образующие газифицирующую систему, осуществляют предварительное смешение, предпочтительно в виде порошков, разбавителей, внутренних дегидратирующих агентов и вспомогательных компонентов фармацевтического препарата и проводят смешивание всех полученных выше продуктов с последующим, в случае необходимости, таблетированием.

15. Способ по п.14, отличающийся тем, что обработку ибупрофена или одной из его фармацевтически приемлемых солей проводят антиоксидантом, эмульгированным, желателно в присутствии эмульгирующей системы, содержащей смесь докзата натрия и поливинилпирролидона, в подходящем растворителе, например, в воде.

16. Способ по п.14 или 15, отличающийся тем, что в качестве внутреннего дегидратирующего агента вводят цитрат магния.

Изобретение относится к новой шипучей фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного ингредиента ибупрофен, к фармпрепарату на его основе и к способу ее получения.

2(4-Изобутилфенил)-пропионовая кислота, известная под названием ибупро-

фен, является хорошо переносимым лекарством, обладающим анальгетической, жаропонижающей и противовоспалительной активностями (Мерк Индекс, XI издание, № 4812).

Из уровня техники известны различные лекарственные препараты на основе

ибупрофена в виде порошков или шипучих таблеток.

Так, во французском патенте FR-2590893 предложена композиция, предназначенная для приготовления шипучих таблеток или гранул, содержащая, мас.ч.: 9-17 ибупрофена, 17-33 аргинина, 20-35 бикарбоната натрия или калия, 25-40 битартрата натрия, всего 100.

Применение битартрата натрия и аргинина представлено в этом более раннем документе как обязательное для получения хорошей растворимости ибупрофена.

В европейском заявке на Патент EP-A-0228164 предложена композиция, предназначенная для приготовления порошка или шипучей таблетки, содержащая ибупрофен или одну из его фармацевтически приемлемые соли, шипучую добавку, которая может продуцировать углекислый газ в присутствии воды, поверхностно активный агент и нерастворимый гидрофильный полимер.

В соответствии с этим документом ибупрофен предпочтительно покрыт нерастворимым гидрофильным полимером (представляющим собой преимущественно микрокристаллическую целлюлозу), и указано, что такой полимерный ибупрофен осаждается на стенках сосуда, в котором готовят шипучую композицию.

В европейской заявке EP-A-351353 предложена другая композиция, предназначенная для приготовления шипучих порошков или таблеток, содержащая: 200-800 мг ибупрофена; 221,3-885,2 мг натриевой соли ибупрофена; 2100-8400 г бикарбоната натрия; 0,450-1800 г лимонной кислоты.

В соответствии с этим документом использование специфических свойств ибупрофена, бикарбоната натрия и лимонной кислоты, а также применение специфического процесса грануляции (грануляция в грануляторе с оживленным слоем) позволяют получить шипучие таблетки ибупрофена, полностью растворимые без горького вкуса, не вызывающие раздражения в гортани во время их применения.

Целью изобретения является разработка новой композиции, предназначенной для приготовления шипучих порошков или таблеток ибупрофена с улучшенной стабильностью.

Было установлено, что ибупрофен разлагается в присутствии и при контакте со щелочными карбонатами.

Такое взаимодействие является крайней нежелательным для приготовления ши-

пучих таблеток, которое требует, с одной стороны, наличия больших количеств щелочных карбонатов, чтобы обеспечить быстрое расслоение таблетки, с другой стороны, стадии прессования, которая усиливает контакт между ибупрофеном и щелочными карбонатами.

Указанная выше цель достигается с помощью предлагаемой фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество ибупрофена или одну из его фармацевтически приемлемых солей, в качестве активного ингредиента; фармацевтически приемлемую систему газирования, состоящую из по крайней мере одного щелочного карбоната и по крайней мере одной органической кислоты, отличительная особенность которой заключается в присутствии по крайней мере одного фармацевтически приемлемого антиоксиданта для стабилизации ибупрофена.

Неожиданно было установлено, что стабильность ибупрофена или его фармацевтически приемлемых солей при контакте со щелочными карбонатами может быть значительно повышена при предварительной обработке ибупрофена или его фармацевтически приемлемых солей антиоксидантом.

Предлагаемая композиция предназначена для получения порошков, представляющих собой смесь компонентов, возможно в виде гранул, которая растворяется и/или суспендируется в воде, или ее непосредственно вводят любым подходящим способом, например, смешиванием, с пищевым продуктом.

Следует отметить, что изобретение применяется предпочтительно к ибупрофену, а также к его нерастворимым солям, таким как, например, кальциевая соль, но его принцип также может быть использован для приготовления порошков или таблеток, содержащих растворимые соли ибупрофена.

Щелочной карбонат, приемлемый для использования в рамках настоящего изобретения, является, например, бикарбонатом натрия, бикарбонатом калия, карбоксилизином, карбонатом кальция, карбонатом натрия, карбонатом калия, а также смесями этих соединений.

Предпочтительно использовать бикарбонат натрия.

Органические кислоты, приемлемые для использования в рамках настоящего изобретения, представляют собой соединения, способные реагировать с щелочными карбонатами, чтобы вызвать выде-

ление диоксида углерода, когда они контактируют с достаточным количеством воды. Пригодными кислотами являются, например, лимонная кислота, фумаровая кислота, адипиновая кислота, винная кислота, а также смеси этих соединений.

Предпочтительной кислотой является лимонная кислота.

В соответствии с конкретным вариантом осуществления используют достаточные количества щелочного карбоната и органической кислоты, чтобы получить pH ниже примерно 8 в присутствии воды, а предпочтительно pH лежит между 4 и 5.

В предпочтительном варианте осуществления, в котором система газирования состоит из смеси бикарбоната натрия и лимонной кислоты, относительные массовые пропорции этих соединений в системе газирования варьируют в зависимости от желаемого pH после растворения, например, для pH от примерно 3 до примерно 7 соотношение варьируют от примерно 20/80 до примерно 80/20.

В соответствии с конкретным признаком изобретения композиция содержит, кроме того, эффективное количество по крайней мере одного внутреннего дегидратирующего средства.

Действительно было обнаружено, что наличие внутреннего дегидратирующего средства в среде композиции значительно повышает стабильность ибупрофена и его фармацевтически приемлемых солей по отношению к щелочным карбонатам, как это будет объяснено ниже.

В соответствии с другим конкретным признаком, композиция, кроме того, содержит фармацевтически приемлемый разбавитель.

Этот разбавитель также играет благоприятную роль при стабилизации ибупрофена и его фармацевтически приемлемых солей.

Согласно изобретению упомянутый антиоксидант выбирают среди альфа-токоферола, гамма-токоферола, дельта-токоферола, экстрактов природного происхождения, обогащенных токоферолом, L-аскорбиновой кислоты и ее натриевых и кальциевых солей, пальмитил-DL-аскорбиновой кислоты, пропилгаллата, октилгаллата, додецилгаллата, бутилоксианизолгаллата (БОА) и бутилокситолуолгаллата (БОТ).

В соответствии с действительно предпочтительным способом осуществления антиоксиданта является альфа-токоферол.

В соответствии с другим признаком изобретения внутренним дегидратирующим агентом является цитрат магния.

Внутренний дегидратирующий агент выполняет функцию улавливания следов воды, в некоторых случаях могущих появиться в таблетке. Действительно, было установлено, что при контакте с щелочными карбонатами ибупрофена разлагается, генерируя молекулы воды, что благоприятствует дальнейшему разложению.

Согласно другому признаку изобретения разбавитель является лактозой.

Однако могут быть использованы любые другие фармацевтически приемлемые разбавители, например, сахароза. Также может быть использован в этой функции цитрат магния.

Соответствующие количества антиоксиданта, внутреннего дегидратирующего агента и разбавителя могут быть легко определены специалистом в данной области и зависят, разумеется, от желаемой готовой фармацевтической формы.

Обычно композиция, согласно настоящему изобретению, предназначенная для приготовления таблеток, может содержать, в массовых частях на 100 ч. ибупрофена или одной из его фармацевтически приемлемых солей:

от 120 до 900, предпочтительно 245-330 мас.ч. по крайней мере одного щелочного карбоната;

от 150 до 1100, предпочтительно от 390 до 475 мас.ч. по крайней мере одной органической кислоты;

от  $21 \cdot 10^{-3}$  до  $84 \cdot 10^{-3}$  мас.ч. антиоксиданта в случае альфа-токоферола. и необязательно:

от 400 до 1000, предпочтительно от 500 до 800 мас.ч. фармацевтически приемлемого разбавителя и

от 10 до 150, предпочтительно от 20 до 100 мас.ч. внутреннего дегидратирующего агента в случае цитрата магния.

Предпочтительная композиция для получения таблеток содержит в массовых частях на 100 ч. ибупрофена:

270 ч. по крайней мере одного щелочного карбоната, предпочтительно бикарбоната натрия;

450 мас.ч. по крайней мере одной органической кислоты предпочтительно лимонной кислоты;

$42 \cdot 10^{-3}$  мас.ч. альфа-токоферола; 680 мас.ч. разбавителя, предпочтительно лактозы;

25 мас.ч. цитрата магния.

Обычно композиция согласно изобретению, предназначенная для пригото-

ния порошков, может содержать, в массовых частях на 100 ч. ибупрофена или одной из его фармацевтически приемлемых солей:

от 25 до 1200, предпочтительно от 270 до 585 мас.ч. по крайней мере одного щелочного карбоната;

от 40 до 1125, предпочтительно от 315 до 675 мас.ч. по крайней мере одной органической кислоты;

от  $21 \cdot 10^{-3}$  до  $84 \cdot 10^{-3}$  мас.ч. антиоксиданта, в случае альфа-токоферола, и необязательно;

от 90 до 6000, предпочтительно от 20 до 2100 мас.ч. по крайней мере одного фармацевтически приемлемого разбавителя;

от 0 до 100, предпочтительно от 20 до 50 мас.ч. внутреннего дегидратирующего агента, в случае цитрата магния.

Предпочтительная композиция содержит, в мас.ч. на 100 ч. ибупрофена:

75 мас.ч. по крайней мере одного щелочного карбоната, предпочтительно бикарбоната натрия;

225 мас.ч. по крайней мере одной органической кислоты, предпочтительно лимонной кислоты;

$42 \cdot 10^{-3}$  мас.ч. альфа-токоферола;

175 мас.ч. разбавителя, предпочтительно лактозы;

25 мас.ч. цитрата магния.

Для получения фармацевтического препарата в виде порошка или шипучей таблетки в композицию, такую, как определена ранее, вводят по крайней мере одно обычное вспомогательное вещество, выбранное из подслащивателей, ароматизаторов, красителей и смазывающих агентов.

Выбор этих вспомогательных веществ и их количество могут быть легко определены специалистом в данной области.

Подслащиватель может быть природным сахаром, например, сахарозой или сорбитом, или синтетическим продуктом, например сахарином или аспартамом. Предпочтительно использовать сахарин.

Фармацевтический препарат в виде шипучей таблетки содержит такой количество шипучей композиции, определенной ранее, которое соответствует 200 или 400, или 600 мг ибупрофена на таблетку.

Фармацевтический препарат в виде порошка содержит шипучую композицию, такую, как определено ранее, в количестве, соответствующем 200 или 400 или 600 мг ибупрофена на единицу дозы.

Способ получения фармацевтического препарата в виде порошков или шипу-

чих таблеток, так, как определено ранее, заключается в том, что:

а) обрабатывают ибупрофен или одну из его фармацевтически приемлемых солей эффективным количеством по крайней мере одного фармацевтически приемлемого антиоксиданта, предпочтительно путем распыления раствора или эмульсии, содержащей антиоксидант;

б) готовят предварительную смесь компонентов, образующих систему газирования, предпочтительно в форме гранул;

в) готовят предварительную смесь других компонентов в зависимости от галеновой формы, предпочтительно для порошков;

г) смешивают продукты, полученные на предшествующих стадиях а), б) и в).

Фармацевтическая форма, получаемая в результате упомянутого способа в виде порошка может быть использована после расфасовки его по пакетикам.

Если фармацевтический препарат выпускают в виде таблеток, то осуществляют затем стадию традиционного прессования.

На стадии а) обработки ибупрофена используют раствор или эмульсию, содержащую антиоксидант.

В случае альфа-токоферола, который является гидрофобным, целесообразно эмульгировать его в растворителе, например, в воде или в органическом растворителе, совместимом с ибупрофеном, т.е. только мало растворяющим его.

Также могут быть использованы различные эмульгаторы, обычно используемые в фармации, для приготовления этой эмульсии.

Особенно предпочтительной является смесь докузата натрия и поливинилпирролидона.

Обработку ибупрофена антиоксидантом осуществляют предпочтительно распылением эмульсии, содержащей антиоксидант, используя различные технологии, классически применяемые в фармацевтической промышленности, как например, планетарный смеситель, вакуумный смеситель-гранулятор, ожиженный слой или смеситель с лопатками, или турбина.

Целесообразно, чтобы компоненты системы газирования были предварительно гранулированы, вместе или отдельно, в подходящем растворителе (вода, спирт, дихлорметан, изопропанол или их смесь).

Различные ингредиенты фармацевтической формы, другие, чем ибупрофен, обработанный антиоксидантом, и систему

газирования, смешивают предпочтительно в виде порошков.

Согласно варианту осуществления прибавляют по крайней мере один внутренний дегидратирующий агент, такой как цитрат магния, в качестве одного из компонентов фармацевтического препарата.

Изобретение иллюстрируется приведенными ниже неограничивающими примерами, в которых компоненты приведены в массовых частях по отношению к 100 ч. ибупрофена.

**Пример 1.** Стадия а). Обработка ибупрофена антиоксидантом.

Смешивают  $42 \cdot 10^{-3}$  ч. альфа-токоферола,  $75 \cdot 10^{-3}$  ч. докузата натрия и  $375 \cdot 10^{-3}$  ч. поливинилпирролидона в воде, чтобы получить эмульсию.

Полученную таким образом эмульсию распыляют на 100 ч. ибупрофена, потом сушат полученный таким образом продукт в вакууме.

Стадия б). Грануляция.

Загружают в смеситель-гранулятор различные гранулируемые компоненты (300 ч. бикарбоната натрия и 500 ч. лимонной кислоты). Затем распыляют гра-

нулирующую жидкость на слой порошка. После этой фазы грануляции, полученную смесь сушат в охлажденном слое.

Полученные гранулы калибруют с помощью сетки.

Стадия в) Окончательное смешивание.

Готовят смесь компонентов, полученных на стадиях а и б, с другими ингредиентами: сахарин натрия 7,5; отдушка 15; лактоза 225; цитрат магния 50; коллоидный оксид кремния  $5 \cdot 10^{-1}$ .

Продукты, полученные на описанных выше стадиях а-в, смешивают в течение примерно 30 мин.

Полученный продукт находится в виде сухого порошка, непосредственно используемого для приготовления таблеток.

Кроме того, порции по 3,4 г полученного продукта прессуют в лепешки, обеспечивая таким образом получение шипучих таблеток.

**Пример 2.** Работают по описанной выше методике, получают порошки или шипучие таблетки, имеющие следующий состав (табл.1).

Примеры порошка для мешочков (саше) приведены в табл.2.

Т а б л и ц а 1

Примеры для таблеток

	Пример				
	2	3	4	5	6
α-токоферол	$42 \cdot 10^{-3}$	$84 \cdot 10^{-3}$	$21 \cdot 10^{-3}$	$42 \cdot 10^{-3}$	$42 \cdot 10^{-3}$
Докузат натрия	$75 \cdot 10^{-3}$	$100 \cdot 10^{-3}$	$50 \cdot 10^{-3}$	$80 \cdot 10^{-3}$	$70 \cdot 10^{-3}$
ПВП	$375 \cdot 10^{-3}$	$350 \cdot 10^{-3}$	$400 \cdot 10^{-3}$	$330 \cdot 10^{-3}$	$420 \cdot 10^{-3}$
Ибупрофен	100	100	100	100	100
Бикарбонат натрия	585	675	225	270	245
Лимонная кислота	315	305	675	450	285
Сахарид натрия	10	10	5	5	10
Отдушка	20	20	10	5	15
Лактоза	820	—	520	720	780
Декстроза	—	—	100	—	—
Маннит	—	600	—	—	—
Цитрат магния	100	100	15	20	20
Бензоат натрия	—	—	10	—	—

Т а б л и ц а 2

	Пример			
	1	2	3	4
$\alpha$ -токоферол	$21 \cdot 10^{-3}$	$70 \cdot 10^{-3}$	$30 \cdot 10^{-3}$	$30 \cdot 10^{-3}$
Докузат натрия	$5 \cdot 10^{-3}$	$10 \cdot 10^{-3}$	$5 \cdot 10^{-3}$	$7 \cdot 10^{-3}$
ПВП	0,5	1	0,8	0,7
Ибупрофен	100	100	100	100
Бикарбонат натрия	75	160	375	125
Лимонная кислота	225	40	1125	375
Сахарид натрия	10	0	5	5
Отдушка	0	50	50	50
Лактоза	200	4000	2000	2500
Цитрат магния	25	25	25	0
Коллоидный оксид кремния	—	—	$5 \cdot 10^{-1}$	—

Упорядник

Техред М. Келемеш

Коректор М. Куль

Замовлення 549

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,  
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

1