



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **86751** (13) **C2**
(51) **МПК (2009)**
A61K 9/20
A61K 31/192 (2009.01)
A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ДОЗОВАНА ФОРМА ІБУПРОФЕНУ НАТРІЮ

1

(21) а200504484
(22) 09.10.2003
(24) 25.05.2009
(86) РСТ/СН2003/000662, 09.10.2003
(31) 1703/02
(32) 14.10.2002
(33) СН
(46) 25.05.2009, Бюл.№ 10, 2009 р.
(72) ГРУБЕР ПЕТЕР, РЕЄР МАРКУС
(73) БАЄР КОНСАМЕР КЕР АГ
(56) US 5104648 А, 14.04.1992
EP 0418043 А, 20.03.1991
US 5424075 А, 13.06.1995
WO 0006125 А, 10.02.2000
(57) 1. Нешипуча пероральна таблетка ібупрофену натрію орального призначення, що складається з ядра і, при необхідності, з цукрової або плівкової оболонки на ядрі таблетки, причому ядро таблетки містить від 50 до 100 ваг. % гідрату ібупрофену натрію та від 50 до 0 ваг. % допоміжної речовини, виходячи з ваги ядра таблетки, і не містить змащувача та дезінтегранта, причому гідрат ібупрофену натрію має вміст води від 8 до 16% від ваги гідрату.
2. Таблетка за п. 1, в якій вміст води в гідраті ібупрофену натрію складає від 11 до 16% від ваги гідрату.
3. Таблетка за п. 1 або 2, в якій вміст води в гідраті ібупрофену натрію складає від 12,5 до 15% від ваги гідрату.
4. Таблетка за будь-яким з пп. 1-3, в якій гідрат ібупрофену натрію присутній у кількості від 50 до 99,9 ваг. %, виходячи з ваги ядра таблетки.
5. Таблетка за будь-яким з пп. 1-4, в якій гідрат ібупрофену натрію присутній у кількості принаймні 60 ваг. %, виходячи з ваги ядра таблетки.
6. Таблетка за будь-яким з пп. 1-5, в якій гідрат ібупрофену натрію присутній у кількості від 60 до 93 ваг. %, виходячи з ваги ядра таблетки.
7. Таблетка за будь-яким з пп. 1-6, у якій гідрат ібупрофену натрію присутній у кількості принаймні 70 ваг. %, виходячи з ваги ядра таблетки.
8. Таблетка за будь-яким з пп. 1-7, в якій гідрат ібупрофену натрію присутній у кількості від 70 до 85 ваг. %, виходячи з ваги ядра таблетки.

2

9. Таблетка за будь-яким з пп. 1-8, в якій допоміжний інгредієнт включає одну або декілька основних допоміжних речовин.
10. Таблетка за будь-яким з пп. 1-9, в якій допоміжний інгредієнт включає одну або декілька водорозчинних основних допоміжних речовин.
11. Таблетка за будь-яким з пп. 1-10, в якій допоміжний інгредієнт включає одну або декілька основних допоміжних речовин, вибраних з основних солей лужних металів, основних солей лужноземельних металів, основних амонієвих солей і основних амінокислот.
12. Таблетка за будь-яким з пп. 1-11, в якій допоміжний інгредієнт включає одну або декілька основних допоміжних речовин, вибраних із гідрокарбонату натрію, гідрокарбонату калію, карбонату натрію, карбонату калію, тризаміщеного цитрату натрію і тризаміщеного фосфату натрію.
13. Таблетка за будь-яким з пп. 1-12, в якій допоміжний інгредієнт включає принаймні одну основну допоміжну речовину, вибрану із гідрокарбонату натрію та гідрокарбонату калію.
14. Таблетка за будь-яким з пп. 9-13, в якій частка основної допоміжної речовини складає від 5 до 30 ваг. %, виходячи з ваги ядра таблетки.
15. Таблетка за будь-яким з пп. 9-14, в якій частка основної допоміжної речовини складає від 6 до 25 ваг. %, виходячи з ваги ядра таблетки.
16. Таблетка за будь-яким з пп. 1-15, в якій допоміжний інгредієнт включає один або декілька наповнювачів від нейтральних до слабокислих, що поліпшують пресування.
17. Таблетка за будь-яким з пп. 1-16, в якій допоміжний інгредієнт включає один або декілька водорозчинних наповнювачів від нейтральних до слабокислих, що поліпшують пресування.
18. Таблетка за будь-яким з пп. 1-17, в якій допоміжний інгредієнт включає один або декілька наповнювачів, вибраних з цукрів, гексоз, гідролізованих або ферментативно розщеплених крохмалів, циклодекстринів, незшитого полівінілпіролідону, солей лужних металів від нейтральних до слабокислих, солей лужноземельних металів від нейтральних до слабокислих та солей амонію від нейтральних до слабокислих.

(13) **C2**
(11) **86751**
(19) **UA**

19. Таблетка за будь-яким з пп. 1-18, в якій допоміжний інгредієнт включає один або декілька наповнювачів, вибраних із гексоз, незшитого полівінілпіролідону, мальтодекстрину і хлориду натрію.
20. Таблетка за будь-яким з пп. 1-19, в якій допоміжний інгредієнт включає незшитий полівінілпіролідон як наповнювач.
21. Таблетка за будь-яким з пп. 16-20, в якій частка наповнювача складає 1-25 ваг. %, виходячи з ваги ядра таблетки.
22. Таблетка за будь-яким з пп. 16-21, в якій частка наповнювача складає 3-20 ваг. %, виходячи з ваги ядра таблетки.
23. Таблетка за будь-яким з пп. 1-22, в якій допоміжний інгредієнт включає одну або декілька основних допоміжних речовин і один або декілька наповнювачів від нейтральних до слабкокислих, що поліпшують пресування.
24. Таблетка за будь-яким з пп. 1-23, в якій допоміжний інгредієнт включає принаймні одну основну допоміжну речовину, вибрану з гідрокарбонату натрію та гідрокарбонату калію і незшитий полівінілпіролідон як наповнювач.
25. Таблетка за будь-яким з пп. 1-24, в якій допоміжний інгредієнт включає, виходячи з ваги ядра таблетки, від 5 до 15% основної допоміжної речовини, вибраної з гідрокарбонату натрію та гідрокарбонату калію, і від 7 до 20% незшитого полівінілпіролідону як наповнювача.
26. Таблетка за будь-яким з пп. 1-25, в якій допоміжний інгредієнт складається з основної допоміжної речовини та/або наповнювача від нейтрального до слабкокислого, що поліпшує пресування.

27. Таблетка за п. 1 або 2, в якій ядро таблетки складається з гідрату ібупрофену натрію, причому гідрат ібупрофену натрію має вміст води від 11 до 16 ваг. %, і твердість таблетки складає принаймні 30 N.
28. Таблетка за п. 27, в якій гідрат ібупрофену натрію має вміст води від 12,5 до 15 ваг. %.
29. Таблетка за п. 27 або 28, яка має твердість принаймні 40 N.
30. Таблетка за будь-яким з пп. 1-29, в якій гідрат ібупрофену натрію присутній у рацемічній формі.
31. Таблетка за будь-яким з пп. 1-29, в якій гідрат ібупрофену натрію присутній у формі гідрату S(+)-ібупрофену натрію.
32. Таблетка за будь-яким з пп. 1-31, в якій ядро таблетки вкрите плівковою або цукровою оболонкою.
33. Таблетка за будь-яким з пп. 1-32, в якій ядро таблетки вкрите цукровою або плівковою оболонкою в кількості 1-10 ваг. %, виходячи з ваги ядра таблетки.
34. Спосіб одержання нешипучої таблетки ібупрофену натрію перорального призначення, що складається з ядра і, при необхідності, з цукрової або плівкової оболонки на ядрі таблетки, де ядро таблетки містить від 50 до 100 ваг. % гідрату ібупрофену натрію і від 50 до 0 ваг. % допоміжних речовин, виходячи з ваги ядра таблетки, і не містить змащувача та дезінтегранта, який передбачає, що гідрат ібупрофену натрію, який має вміст води від 8 до 16 ваг. % гідрату, або його суміш із допоміжною речовиною спресовують у ядра таблетки і, при необхідності, ядра таблетки вкривають плівковою або цукровою оболонкою.

Винахід стосується нешипучої таблетованої композиції ібупрофену натрію для перорального введення і способу його виробництва.

Ібупрофен, тобто 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонова кислота - відомий препарат з анальгезуючими, протизапальними і антипіретичними властивостями, що, зокрема, використовується для лікування запальних хвороб і болю, типу ревматичних, головних болю, мігрені, зубного болю, поперекового болю, м'язового болю, післяопераційного болю і т.п. Терапевтично ефективною є форма - 3(+)-ібупрофен, оскільки, R(-)-енантіомер є фактично неефективним, але частково конвертується в організмі в ефективну B(+)-форму. Хоча в останні роки в торгівлі стали доступними деякі препарати, що містять ібупрофен у 8(+)-формі, ібупрофен усе ще використовується головним чином у рацемічній формі.

Істотним моментом, особливо у лікуванні болю, є досягнення швидкого початку ефекту. Щоб досягти цього, активна речовина повинна швидко вивільнятися і адсорбуватися, що у випадку призначення твердих форм означає, що вони повинні швидко розпадатися в шлунково-кишковому тракті. З іншого боку, тверді дозовані форми повинні бути

достатньо маленькими, щоб їх можна було ковтати без проблем.

В той же самий час, у випадку ібупрофену виникає ряд проблем щодо лікарської форми. З одного боку, одиниці дозування композиції ібупрофену зазвичай містять кількості активного компонента, що відповідають 200мг, 400мг, 600мг або 800мг рацемічного ібупрофену, тобто частка активного компонента в таблетці повинна бути високою настільки, щоб таблетку можна було проковтнути. З іншого боку, композиції повинні містити достатні кількості прийнятих допоміжних речовин, таких, щоб композиції могли бути спресовані на звичайних таблетувальних машинах, не прилипати до таблетувальних інструментів, і в результаті були одержані таблетки, які швидко розпадаються і мають достатню твердість. Крім того, досягнення швидкого початку ефекту ускладнюється внаслідок того факту, що ібупрофен погано розчиняється у кислому середовищі, особливо в шлунковій кислоті, так що розчинення і резорбція активного компонента значно уповільнені.

Активні компоненти з низьким діапазоном температур плавлення типу ібупрофену, можуть вести до проблем у виробництві таблеток як наслідок процесів спікання, а також через прилипання до

пуансону та матричних дисків таблетувального пресу. Прилипання може по загальному визначенню бути виправлено додаванням великої кількості агентів, що попереджають прилипання. Однак, у такий спосіб кінцеві суміші стануть гідрофобними і внаслідок цього вивільнення активного інгредієнту уповільнюється. Щоб уникнути цього і отримати високотекучі порошкові суміші, які можливо таблетувати, було запропоновано в WO-A-93/23026 змішувати в сухій формі 100 вагових частин ібупрофену або інших 2-арилпропіонових кислот з 50-500 ваговими частинами сполук кальцію, типу гідрофосфату кальцію, карбонату кальцію або кальцію гідроксиду і пресувати суміш в таблетки разом із загальноприйнятим допоміжними речовинами та/або носієм.

Навпаки, щоб поліпшувати здатність до таблетування, в EP-A1-0 478 838 було запропоновано перетворювати ібупрофен цілком або частково в його кальцієву сіль і гранулювати і таблетувати продукт, використовуючи загальноприйняті допоміжні речовини і носії, такі як мікрокристалічна целюлоза, дезінтегранти, гліданти та лубриканти. Згідно з EP-A1-0 478 838 активний компонент може містити, крім кальцевої солі, частину ібупрофену або його амонієву, натрієву або кальцієву солі, солі амонію та лужних металів, в залежності від їхніх пропорцій покращується розчинність, але в той же самий час знову підвищується гігроскопічність та здатність до прилипання. Кальцієва сіль, що використовується для збільшення діапазону плавлення і поліпшення здатності до таблетування, є однак погано розчинною, і в результаті розчинення і резорбції уповільнюються.

Щоб уникнути побічних ефектів, в JP-A-63 198 620 було запропоновано використовувати ібупрофен разом з антацидами (гліцинат алюмінію, гідрокарбонат натрію, лактат алюмінію та/або співосад гідроксиду магнію та сульфату калію) та/або покривним агентом для слизових оболонок.

US-A-4 834 966 описує використання бікарбонату натрію у водорозчинній композиції, що можливо дає напій із приємним смаком і який містить 33-46 ваг.% ібупрофену, 34-51 ваг.% L-аргініну та 9-29 ваг.% бікарбонату натрію.

Крім того, з US-A-5 262 179 відомі нешипучі водорозчинні композиції у формі саше, які містять калієву, натрієву, аргінінову, або лізинову сіль ібупрофену та бікарбонат, гідрофосфат або триосновний цитрат лужних металів, щоб маскувати смак ібупрофену у водному розчині. Описані композиції отримані простим змішуванням компонентів, і вони містять біля 50 ваг.% або більше інших допоміжних речовин, а саме декстрозу, і тільки біля 20 ваг.% або менше солі ібупрофену.

В EP-A1-0 607 467 були описані пілюлі Б(+)-ібупрофену швидкого вивільнення, які містять 0,1-10,0 ваг.% основних неорганічних солей, таких як карбонат натрію, гідрофосфат натрію або карбонат калію, або розведений луг. Останній приводить до слабого часткового розчинення З(+)-ібупрофену протягом процесу таблетування, після чого він стає злегка липким, так що використання додаткової в'язучої речовини стає непотрібним. Пілюлі можна забезпечувати загальноприйнятими

покриттями, а саме захисними покриттями, резистентним до шлункового соку покриттями або уповільнювальними покриттями. Покриті пілюлі, якщо бажано, можуть бути спресовані з використанням звичайних процесів у таблетки, в яких на 400мг 8(+)-ібупрофену міститься 73-410мг, переважно 240-260мг інертних наповнювачів, типу мікрокристалічної целюлози, крохмалю, кроскармелози натрію, стеарату магнію і т.д. Швидке вивільнення активного компоненту згідно USP XXII у фосфатному буфері (pH 7,2), як вказано в EP-A1-0 607 467, не говорить нічого щодо швидкості резорбції такої лікарської форми *in vivo* (в живому організмі), оскільки розчинність ібупрофену та його енантіомерів надзвичайно pH-залежна. Приймаючи до уваги, що ібупрофен швидко розчиняється за рахунок утворення солі при pH 7,2, він є лише слабкорозчинним у кислому середовищі. Однак, у шлунку домінують кислотні умови, і навіть у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту значення pH близько 7 взагалі не досягається. Це веде до ситуації, що ібупрофен тільки поступово переходить в розчин в нижніх відділах шлунково-кишкового тракту через утворення солі і, тому швидка поява рівня активного інгредієнта неможлива.

Крім того, з WO-A- 97/30699 відома нешипуча таблетка, що містить ібупрофен в кількості принаймні 35 ваг.%, носій, включаючи здатний до пресування наповнювач у комбінації з дезінтегрантом, і додатково карбонат лужного металу або бікарбонат в носії у достатній кількості, так що лікарська форма має твердість у діапазоні 6,5-15 кп і час дезінтеграції менше, ніж 10 хвилин, за умови, що лікарська форма ібупрофену не містить кальцевої солі ібупрофену у комбінації із сіллю лужного металу ібупрофену. Відповідно до WO-A-97/30699 карбонати та бікарбонати лужних металів, що зазвичай не використовуються як матеріали, які здатні до пресування, можливо є прийнятними для підвищення здатності до пресування композицій, що містять наповнювач, здатний до пресування, у комбінації з дезінтегрантом.

Ібупрофен у лікарській формі згідно WO A-97/30699 може бути ібупрофеном, одним з його енантіомерів або сіллю, або гідратом. Дозована форма ймовірно є особливо корисною для композиції з солями лужних металів, що погано пресуються, й особливо з натрієвою сіллю, що описана як рихла, м'яка, липка, особливо погано пресується і також має слабку здатність до гранулювання. Як наповнювач використовуються переважно похідні целюлози, особливо мікрокристалічна целюлоза, а як дезінтегрант, переважно кроскармелоза натрію або натрійкрохмальгліколят. Описана композиція може містити додаткові допоміжні матеріали, типу розчинювальних агентів, мастильних агентів і агентів, що підвищують текучість, і може мати цукрову або плівкову оболонку. Описані композиції, головним чином, містять приблизно 50 ваг.% дигідрату ібупрофену натрію і приблизно 50 ваг.% допоміжних речовин, а саме мікрокристалічну целюлозу і, необов'язково, лактозу як наповнювач, зшитий полівінілпіролідон або кроскармелозу натрію як дезінтегрант, стеарат магнію, стеарино-

ву кислоту або рослинну олію як змащувальний агент, карбонат лужного металу або бікарбонат і, необов'язково, тальк або діоксид кремнію як агент, що підвищує текучість.

Препарати ібупрофену, доступні на ринку (наприклад, Нурофен, Boots), містять активний компонент головним чином у формі кислоти, яка однак погано розчиняється у кислому середовищі і, таким чином, у шлунку та у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту. Багато спроб було зроблено, щоб прискорити резорбцію й таким чином досягти достатнього рівня препарату в крові, щоб одержати швидкий початок анальгетичного ефекту. Такий розвиток подій веде до появи на ринку таблеток (таблетованих препаратів), що містять, замість ібупрофену, який важко розчиняється в інтервалі pH шлункового соку (шлункової кислоти), ібупрофену лізинат (наприклад, Долормін, Woelm Pharma GmbH & Co, Bad Honnef, Німеччина) або ібупрофену аргінат (наприклад, Долоспедифен 200, Inpharzat AG, Cadempino, Швейцарія). Однак, амінокислоти лізін та аргінін дуже дорогі і збільшують ціну відповідних композицій. Крім того, використання цих солей вимагає значно вищої кількості активних компонентів і тому збільшується вага таблетки. Наприклад, для 200мг ібупрофену, еквівалентна кількість у випадку ібупрофену лізинату - 342мг, а для ібупрофену аргінату це -369мг. Наприклад, таблетки долорміну, що відповідають 200мг і 400мг одиничної дози ібупрофену, мають вагу таблетки 400мг і 800мг відповідно; у випадку 400мг дози - це довга таблетка значної довжини 19,3мм, ширини 8,6мм і висоти 6,6мм, яку багато пацієнтів не можуть проковтнути без проблем. Таблетка Долоспедифену 200, що відповідає 200мг ібупрофену, має вагу таблетки 610мг, і таким чином відповідна таблетка для подвійної дози не реальна. Використання ібупрофену лізинату або ібупрофену аргінату є дорогою альтернативою для використання ібупрофену, практичною тільки для низьких дозувань.

Також доступними на ринку є м'які желатинові капсули (SPALT LIQUA, Whitehall-Much, Munster, Німеччина), які містять 200мг розчиненого ібупрофену і невелику кількість калійного лугу з метою швидкої резорбції. Однак, для виробництва капсул необхідне дороге, спеціалізоване устаткування, яке доступне тільки кільком спеціалізованим фірмам. Крім того, через неможливість розділити капсулу, дозування не може бути індивідуально пристосовано. Відповідні капсули з 400мг ібупрофену дотепер не були доступні і, крім того, будуть дуже великими і не дуже зручними для ковтання.

Солі аммонію та лужних металів ібупрофену відомі як липкі, гігроскопічні речовини з поганою здатністю до пресування. Зокрема, сіль натрію, через її воскоподібні властивості, розцінюється як така, що має винятково погану здатність до пресування, а також до гранулювання (K. D. Rainsford, "Ibuprofen: A critical bibliographic review" (Ібупрофен: критичний бібліографічний огляд), вид. Taylor & Francis, 1999, ISBN 0-7484-0694-8, стор/ 75). Це є також причиною того, що ніякі таблетки, що містять ібупрофен натрію, дотепер не були доступні на ринку.

Ціль даного винаходу полягає в забезпеченні виробництва таблетки, що дозволяє швидке вивільнення та резорбцію активного компоненту, і при всьому тому таблетка має порівняно маленькі розміри.

Об'єктом винаходу є нешипуча таблетка ібупрофену натрію для перорального введення, що включає ядро і, якщо бажано, цукрову або плівкову оболонку на ядрі таблетки, причому ядро таблетки складається з, якщо виходить з ядра таблетки, від 50 до 100 ваг.% гідрату ібупрофену натрію і від 50 до 0 ваг.% допоміжних компонентів і не містить ні лубрикантів, ні дезінтегрантів, вміст води у гідраті ібупрофену натрію складає 8-16 ваг.% від ваги гідрату.

Несподівано було з'ясовано, що здатність ібупрофену натрію до таблетування в значній мірі залежить від вмісту води і, усупереч загальноприйнятій думці, можливо одержати таблетки з достатньою твердістю і коротким часом дезінтеграції, що містять порівняно малу кількість або зовсім не містять допоміжних речовин, якщо використовується гідрат ібупрофену натрію з вмістом води від 8 до 16 ваг.%, переважно від 11 до 16 ваг.%, і вміст води точно контролюється. Внаслідок особливо поганих пресувальних властивостей, що були описані в існуючому рівні техніки, та через воскову природу, фахівець ніколи не буде намагатися одержати таблетку, в значній мірі вільну від допоміжних речовин, але додасть порівняно високі кількості здатних до пресування наповнювачів і дезінтегрантів для того, щоб все-таки одержати корисні пресувальні та дезінтеграційні властивості. Тому було повністю несподіваним, що завдяки прийнятному вмісту води, можуть бути одержані таблетки навіть із чистого гідрату ібупрофену натрію.

На фігурах наведено:

Фіг.1 показує твердість і час дезінтеграції таблетки цього винаходу у зв'язку зі стискувальною силою, використовуваною в процесі таблетування.

Фіг.2 показує профіль розчинення таблетки цього винаходу в 0,1М розчині хлороводневої кислоти (pH 1,2) відповідно до лопатевого способу при 50 обертах на хвилину,

Фіг.3 показує профіль розчинення таблеток у плівковій оболонці цього винаходу в 0,1 М хлороводневої кислоти (pH 1,2) відповідно до лопатевого способу при 100 обертах на хвилину у порівнянні з таблеткою Долорміну в плівковій оболонці і таблеткою Нурофену в плівковій оболонці.

Фіг.4 показує профіль розчинення таблеток у плівковій оболонці цього винаходу у Mcllvain буфері (pH 3,5) відповідно до лопатевого способу при 100 обертах на хвилину в порівнянні з таблеткою Долорміну у плівковій оболонці і таблеткою Нурофену у плівковій оболонці.

Фіг.5 показує профіль розчинення таблеток з плівковою оболонкою цього винаходу в USP буфері (pH 7,2) відповідно до лопатевого способу при 50 обертах на хвилину в порівнянні з таблеткою Долорміну у плівковій оболонці і таблеткою Нурофену у плівковій оболонці.

В принципі, ібупрофен натрію може не містити води або може існувати як моно- або дигідрат, або

як суміш цих форм. Безводна форма та моногідрат є гігроскопічними і зв'язують воду, що закінчується утворенням дигідрату. Наприклад, безводний ібупрофен натрію спонтанно зв'язує до приблизно 13.6 ваг.% води вже при рівні відносної вологості 25% RH. Тому, якщо б використовувався моногідрат, таблетка була б дуже гігроскопічною і був би необхідним дуже щільний пакувальний матеріал; інакше таблетка б сильно абсорбувала воду, ставала м'якою і мала б тенденцію до залипання. Крім того, у випадку таблеток з плівковою оболонкою, збільшення розмірів таблетки через всмоктування води було б настільки великим, що плівкове покриття могло б розірватися.

З іншого боку, дигідрат практично більше не гігроскопічний і поглинає менше, ніж 0,5 ваг.% води додатково, при кімнатній температурі з відносною вологістю повітря 90% RH. Наприклад, гідрат ібупрофену натрію з вмістом води біля 13-14 ваг.% додатково не всмоктував воду при збереженні у відкритому вигляді більше 6 місяців при температурі 40°C та відносній вологості 75% RH. Це досить звичайно, що дигідрат ібупрофену натрію поставляється від виробника з вмістом води, що не відповідає дигідрату, оскільки кристалізаційна вода легко втрачається при висушуванні при 40-50°C і речовина легко переходить у форму моногідрата при висиханні. Цей факт ілюструє важливість точного контролю вмісту води і може також пояснювати, чому залежність здатності до таблетування від вмісту води не була виявлена.

Якщо вміст води в гідраті ібупрофену натрію менше, ніж 11 ваг.%, усе більш і більш важко одержати досить тверді таблетки, що не мають тенденції до злипання і запобігти прилипанню до таблетувальних інструментів. Якщо вміст води складає приблизно 8-11 ваг.%, ці незручності можуть бути компенсовані в значній мірі доданням прийнятних допоміжних речовин. З іншого боку, якщо вміст води в гідраті ібупрофену натрію складає близько 5 ваг.% або менше, фактично більше неможливо одержати таблетку з невеликою кількістю допоміжних речовин.

Крім того, несподівано було виявлено, що твердість і час дезінтеграції таблеток цього винаходу майже не залежить від стискувальної сили, що використовувалась протягом таблетування, незважаючи на недостатню кількість дезінтегрантів. Фігура 1 ілюструє в графічній формі твердість, виміряну за допомогою випробувача твердості Schleuniger, та час дезінтеграції, виміряний у воді при 37°C в залежності від стискувальної сили, використовуваної для таблетки цього винаходу, що складається з 512,5мг гідрату ібупрофену натрію (вміст води між 13 та 14 ваг.%), 50мг полівінілпіролідону K25 і 99,5мг гідрокарбонату натрію. Як очевидно, збільшення стискувальної сили від 20 до 50 kN викликає тільки незначне збільшення твердості і часу дезінтеграції. Внаслідок цього несподіваного факту, практично може бути виключено, що таблетки, які є занадто твердими і зі зниженою здатністю до дезінтеграції та вивільнення діючої речовини, будуть одержуватися з використанням занадто великого тиску, що додатково полегшує виробництво таблеток цього винаходу.

Крім того, несподівано було виявлено, що таблетки цього винаходу можуть бути одержані без додавання лубрикантів типу магнію стеарату, кальцію стеарату, стеаринової кислоти, тригліцеридів і т.п.. Як відомо, лубриканти повинні звичайно додаватися до таблеткових сумішей для того, щоб уникнути прилипання до таблетувальних інструментів і щоб тертя не було б занадто великим під час виштовхування таблетки. Без використання лубрикантів зазвичай виникають значні порушення процесу таблетування, що веде до необхідності виключення пресу, і таблетки стають непридатними до використання, оскільки вони ушкоджені виштовхуванням з машини. Було тому цілком дивно, що у виробництві таблеток цього винаходу могли обходитися без лубрикантів і що, використовуючи загальноприйняті таблеткові преси, мільйони таблеток могли бути спресовані без додавання внутрішнього лубриканту. Фактично було виявлено, що додавання класичних лубрикантів типу стеарату магнію, навіть збільшує небезпеку, що кінцева суміш прилипне до поверхні пресу. Крім того, загальноприйняті лубриканти є гідрофобними, і вони зменшували б здатність до пресування та дезінтеграції. Тому, таблеткові композиції цього винаходу доцільно не містять істотні кількості (тобто менше, ніж 0,1 ваг.%) лубрикантів в ядрі таблетки і це є їх перевагою, що вони цілком вільні від внутрішніх лубрикантів.

Крім того, вже як наслідок відсутності внутрішніх лубрикантів, також більше не потрібно додавати дезінтегранти до складу таблеток. Частка допоміжних речовин може бути такою, як і далі зменшена або навіть цілком усунута. Розчинність в воді гідрату ібупрофену натрію фактично настільки велика, що розпад таблетки не може бути поліпшений через доповнення загальноприйнятих дезінтегрантів або комбінацій наповнювачів (тип) мікрокристалічної целюлози з дезінтегрантом. Тому, таблеткові композиції цього винаходу доцільно не містять істотні кількості (тобто менше, ніж 0,1 ваг.%) дезінтегрантів або наповнювачів з властивостями дезінтегрантів, типу зшитих полівінілпіролідонів, силікатів алюмінію, магнію, мікрокристалічної целюлози, крохмалю, натрійкарбоксиметилцелюлозних крохмалів і т.д., і перевагою є те, що вони цілком вільні від таких матеріалів.

Час дезінтеграції таблеток цього винаходу взагалі значно нижче 10 хвилин, зазвичай в діапазоні від 2 до 7 хвилин. Внаслідок високої розчинності у воді гідрату ібупрофену натрію і усунення внутрішнього лубриканту, таблетки цього винаходу здатні до особливо швидкого вивільнення та резорбції активного компоненту, що веде до швидкого збільшення його рівня в крові і концентрації на ділянці ефекту. Крім того, було виявлено, що таблетки цього винаходу, особливо, якщо вони містять основний компонент, можуть вести до утворення значно перенасичених розчинів у кислому середовищі, що додатково допомагає швидкому всмоктуванню. У порівнянні з відомими препаратами ібупрофену, даний винахід більш швидко досягає ефективних рівнів у крові і концентрації на місці ефекту і, таким чином, прискореного початку

анальгетичного ефекту, а також більш швидкого одержання максимального рівня в крові та концентрації на місці ефекту. В результаті численних досліджень *in vivo* було перевірено, що максимальний рівень в крові досягається зі звичайними композиціями ібупрофену тільки приблизно через 1,5 години після прийому всередину. Навпаки, максимальний рівень у крові досягався через приблизно 35 хвилин з таблетками цього винаходу без дезінтегрантів. Тому таблетки цього винаходу дозволяють особливо швидко лікування болю і зменшують небезпеку, що пацієнт візьме іншу таблетку внаслідок занадто повільного початку анальгетичного ефекту.

Видалення лубрикантів і дезінтегрантів і зменшення або видалення інших допоміжних речовин у таблетковій композиції цього винаходу дозволяє істотно зменшити вагу таблетки і її розмір. Тому кількість дигідрату ібупрофену натрію, еквівалентна 200мг ібупрофену, складає лише 256мг, розходження ваги для нерозчинного ібупрофену не є занадто великим, приймаючи до уваги, що в порівнянні з розчинним лізинатом ібупрофену і розчинним аргінатом ібупрофену чисте скорочення ваги досягнуто також щодо активних компонентів. Отже, таблетки цього винаходу швидко всмоктуються, а також як є порівняно маленькими.

Оскільки виробництво таблеток може бути виконане в манері, відомій *per se* зі звичайними таблетувальними пресами, частка допоміжних речовин може зберігатися низькою і вартість активних компонентів є низькою у порівнянні з лізинатом та аргінатом, виробництво таблеток цього винаходу особливо економічно виправдано.

Вираз "ядро таблетки" означає в контексті даного винаходу таблетку без плівкової або цукрової оболонки.

Вираз "гідрат ібупрофену натрію" у контексті даного винаходу включає натрієву сіль рацемічного ібупрофену, а також як натрієві солі енантіомерів 5(+)-ібупрофену і R(-)-ібупрофену і суміші цих енантіомерів. Переважно використовується гідрат в(+)-ібупрофену натрію і, зокрема, гідрат рацемічного ібупрофену натрію. Доцільний вміст води в гідраті складає приблизно від 8 до 16 ваг.%, переважно приблизно від 11 до 16 ваг.%, якщо виходити з ваги гідрату; особливо доцільний вміст води складає приблизно від 12,5 до 15 ваг.%, більш доцільно приблизно від 13 до 14 ваг.%. Завдяки вмісту води відповідно до цього винаходу, гідрат існує переважно або цілком у формі дигідрату. Хоча не було доведено, що більш низький відносний вміст моногідрату має пошкоджуючий ефект, здатність до таблетування зменшується зі збільшенням відносного вмісту моногідрату, що має бути компенсоване у деякій мірі додаванням допоміжних матеріалів.

У контексті даного винаходу вміст води у гідраті ібупрофену натрію було визначено в кожному випадку як втрата при висиханні при 105°C, тому що кристалізаційна вода цілком втрачається при цій температурі.

Частка гідрату ібупрофену натрію в таблетковій композиції цього винаходу доцільно складає приблизно від 50 до 100 ваг.%, більш доцільно -

приблизно від 60 до 100 ваг.% й особливо доцільно - приблизно від 70 до 100 ваг.%, виходячи з ваги ядра таблетки. Відповідно частка допоміжного матеріалу в ядрі таблетки доцільно складає приблизно від 50 до 0 ваг.%, більш доцільно - приблизно від 40 до 0 ваг.% й особливо доцільно - приблизно від 30 до 0 ваг.%.

Відповідно до переважного втілення, ядро таблетки може складатися з гідрату ібупрофену натрію і бути в основному вільним від допоміжних матеріалів, тобто воно може містити переважно менше, ніж 0,1 ваг.% або особливо переважно зовсім не містити ніяких допоміжних матеріалів. У цьому втіленні вміст води у гідраті ібупрофену натрію повинен бути переважно приблизно від 11 до 16 ваг.%, переважно, приблизно від 12,5 до 15 ваг.%, особливо переважно, приблизно від 13 до 14 ваг.%. Крім того, таблетки повинні мати твердість (виміряну за допомогою випробувача твердості Schleuniger) переважно принаймні приблизно 30 N, особливо переважно принаймні приблизно 40 N.

Однак, взагалі є переважним включення в ядро таблетки маленької частки, принаймні приблизно 0,1 ваг.%, допоміжних матеріалів, яка доцільно існує в суміші з гідратом ібупрофену натрію. Тому, у випадку, коли ядро таблетки містить допоміжні матеріали, частка гідрату ібупрофену натрію може за бажанням складати приблизно від 50 до 99,9 ваг.%, переважно, приблизно від 60 до 99,9 ваг.% й особливо переважно приблизно від 70 до 99,9 ваг.%, виходячи з ваги ядра таблетки. Відповідно, частка допоміжних матеріалів в ядрі таблетки бажано складає приблизно 50-0,1 ваг.%, переважно, приблизно від 40 до 0,1 ваг.% й особливо переважно, приблизно 30 до 0,1 ваг.%.

В принципі, допоміжний матеріал, що може використовуватися в ядрі таблетки, може бути водорозчинним або погано розчиняється у воді, або нерозчинним матеріалом. Наприклад, іноді може бути бажано використовувати в таблетковій композиції нерозчинний зв'язувальний агент типу діоксиду кремнію. Взагалі, однак переважним є використання в ядрі таблетки переважно або винятково водорозчинних допоміжних речовин. У контексті даного винаходу, вираз "водорозчинний" описує ті матеріали, які є розчинними у воді при 25° C у концентрації принаймні приблизно 1 ваг.%.

Пропорція допоміжних речовин (які переважно можуть бути водорозчинними), може переважно складати приблизно 7 - 40 ваг.%, особливо переважно приблизно від 15 до 30 ваг.% і зокрема від 20 до 25 ваг.%, виходячи з ваги ядра таблетки. Тому частка активного інгредієнта в ядрі таблетки може переважно складати приблизно 60-93 ваг.%, особливо переважно приблизно 70-85 ваг.%, і зокрема приблизно 75-80 ваг.%.

Переважно прийнятними як допоміжні компоненти у ядрі таблетки є наповнювачі та/або основні допоміжні речовини. Крім того, якщо бажано, ядро таблетки може містити незначну кількість поверхнево-активної речовини.

Переважно прийнятними основними допоміжними речовинами є такі матеріали, що утворюють, у концентрації близько 1 ваг.% у воді при 25°C,

водний розчин або суспензію із значенням рН принаймні 7,5. Прикладами переважно прийнятних основних допоміжних речовин є основні солі лужних металів, основні солі лужноземельних металів й основні солі амонію, наприклад у формі карбонатів, гідрокарбонатів, фосфатів, гідрофосфатів, оксидів, гідроксидів, цитратів, тартратів, ацетатів або пропіонатів, зокрема основні солі натрію, основні солі калію і основні солі амонію, такі як гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію, карбонат натрію, карбонат калію, карбонат амонію, тризаміщений цитрат натрію, дизаміщений тартрат натрію, дизаміщений тартрат калію, оксид магнію, оксид кальцію, гідроксид магнію, гідроксид кальцію, карбонат магнію, карбонат кальцію, гідрофосфат натрію, гідрофосфат калію, тризаміщений фосфат натрію, тризаміщений фосфат калію, тризаміщений фосфат кальцію, ацетат натрію, ацетат калію, пропіонат натрію і т.д., основні амінокислоти, такі як лізин і аргінін і т.п. Взагалі, перевага надається водорозчинним основним допоміжним речовинам, таким як гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію, карбонат натрію, карбонат калію, тризаміщений цитрат натрію та тризаміщений фосфат натрію. Особливо переважно використовуваними є гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію або їх суміш, особливо, гідрокарбонат натрію.

Основні допоміжні речовини допомагають утворенню слабко основного мікрооточення на поверхні таблетки й, таким чином, можливо протидіють швидкому осадженню ібупрофену у шлунку. Частка основної допоміжної речовини в ядрі таблетки може бути переважно приблизно 5-30 ваг.%, зокрема, приблизно 6-25 ваг.%, виходячи з ваги ядра таблетки. Як правило, головним чином використовується приблизно 8-20 ваг.% основної допоміжної речовини, зокрема, приблизно 13-17 ваг.%. Якщо основною допоміжною речовиною є гідрокарбонат, такий як гідрокарбонат натрію або гідрокарбонат калію, частка може переважно складати менше, ніж 1 молярний еквівалент, наприклад, приблизно від 0,2 до 0,8 молярного еквівалента відносно гідрату ібупрофену натрію.

Як наповнювачі у ядрі таблетки прийнятними є допоміжні речовини, що поліпшують пресування. Однак, загалом перевага надається наповнювачам від нейтральних до слабкокислих, що поліпшують пресування, переважно, таким, що не мають буферного ефекту. У контексті даного винаходу вираз "наповнювач від нейтрального до слабкокислого" включає зокрема наповнювачі, що, при концентрації близько 1 ваг.% у воді при 25°C утворюють водний розчин або суспензію із значенням рН між 4 і 7,5. Переважно використовуються водорозчинні наповнювачі. Прикладами переважно прийнятних наповнювачів є цукри, такі як сахароза, глюкоза, фруктоза і лактоза, гексози, такі як маніт, ксиліт, малтіт, сорбіт, гідролізований або ферментований крохмаль, такий як мальтодекстрин, циклодекстрини, такі як β - і γ -циклодекстрин незшитий (водорозчинний) полівінілпіролідон, полівінілалкоголі, поліетиленгліколі, поліпропіленгліколі, солі лужних металів, солі лужноземельних металів і амонієві солі органічних або неорганічних кислот, зокрема натрієві, калієві, магнієві і кальцієві солі,

такі як хлорид натрію, хлорид калію, хлорид магнію, сульфат натрію, сульфат калію, сульфат магнію, тризаміщений дицитрат магнію, тризаміщений дицитрат кальцію, лактат кальцію, глюконат кальцію, гідрофосфат кальцію і т.п. Особливо переважними наповнювачами є гексози, такі як сорбіт і маніт, незшитий полівінілпіролідон, мальтодекстрин і хлорид натрію, особливо, водорозчинний, незшитий полівінілпіролідон, що є очевидно також прийнятним для затримки осадження ібупрофену у шлунку. Повідони K25-K90 (BASF, Німеччина), такі як Povidone K25 і Povidone K29-32, є, наприклад, придатними як водорозчинні незшиті полівінілпіроліди.

Частка наповнювача в ядрі таблетки може, в разі його присутності, переважно складати від приблизно 1 до 25 ваг.%, зокрема приблизно від 3 до 20 ваг.% і типово від приблизно 5 до 15 ваг.%, виходячи з ваги ядра таблетки.

Таблеткова композиція цього винаходу може містити наповнювачі або основні допоміжні речовини, або як ті, так і інші. Якщо ядро таблетки містить наповнювач, також як і основну допоміжну речовину, оптимальна кількість може іноді бути трохи нижчою, ніж вищезгадані кількості. Крім того, загальна кількість наповнювача й основних допоміжних речовин доцільно складає до максимуму приблизно 50 ваг.%, переважно, щонайбільше, приблизно 40 ваг.% й особливо переважно, щонайбільше, приблизно 30 ваг.%, виходячи з ваги ядра таблетки.

Згідно з особливо переважним втіленням, таблеткова композиція цього винаходу містить як допоміжний інгредієнт гідрокарбонат натрію та/або гідрокарбонат калію і незшитий полівінілпіролідон. Переважно композиція може містити, виходячи з ваги ядра таблетки, приблизно від 5 до 15 ваг.%, зокрема, приблизно 5-10 ваг.% незшитого полівінілпіролідону і приблизно 7-20 ваг.%, зокрема приблизно 12-18 ваг.% гідрокарбонату натрію та/або гідрокарбонату калію. Переважно, ядро таблетки не містить ніяких додаткових допоміжних речовин, тобто ядро таблетки може переважно містити гідрат ібупрофену натрію, незшитий полівінілпіролідон і гідрокарбонат натрію та/або гідрокарбонат калію.

Якщо бажано, таблеткова суміш може також містити як допоміжний інгредієнт поверхнево-активну речовину, таку як додецилсульфат натрію. Однак, частка поверхнево-активної речовини, якщо вона присутня, загалом не перевищує 2 ваг.% і може зазвичай складати від приблизно 0,1 до 2 ваг.%, наприклад, приблизно 1 ваг.%, виходячи з ваги ядра таблетки. Однак, додавання поверхнево-активної речовини зазвичай не є необхідним, тому ядро таблетки цього винаходу може переважно бути вільним від поверхнево-активної речовини. Тому допоміжний інгредієнт може переважно містити основну допоміжну речовину та/або наповнювач від нейтрального до слабкокислого, що поліпшує пресування, тобто ядро таблетки переважно складається з гідрату ібупрофену натрію і основної допоміжної речовини та/або наповнювач від нейтрального до слабкокислого, що поліпшує пресування.

Якщо вміст води в гідраті ібупрофену натрію складає менше 11 ваг.%, тобто у діапазоні між 8 та 11 ваг.%, порівняно висока частка допоміжної речовини загалом призначена для того, щоб протидіяти зміні властивостей гідрату ібупрофену натрію. Тому в цьому випадку загалом частка допоміжної речовини, зокрема, наповнювача та/або основної допоміжної речовини, переважно складає приблизно від 30 до 50 ваг.%, виходячи з ваги ядра таблетки.

Таблетки згідно з корисною моделлю можуть містити активний інгредієнт - гідрат ібупрофену натрію у звичайних дозуваннях, високі дози також можливі завдяки низькій частці допоміжної речовини. Тому таблетки згідно з корисною моделлю можуть містити, наприклад, від приблизно 128мг до 1024мг гідрату ібупрофену натрію (відповідає 100мг - 800мг ібупрофену), причому зазвичай перевага надається дозуванню в діапазоні від приблизно 256мг до 768мг, зокрема, від приблизно 256мг до 512мг.

Таблеткова композиція цього винаходу може бути переважно покрита цукром або плівкою, причому весь загальноприйнятий цукор і плівкові матеріали є в принципі прийнятними як матеріали покриття. Товщина покриття не є критичною; однак узагалі частка покриття, виходячи з ваги ядра таблетки, складає лише приблизно від 1 до 10 ваг.%, переважно, приблизно від 3 до 6 ваг.%.

Таблетки цього винаходу можуть бути вироблені пресуванням гідрату ібупрофену натрію, не обов'язково в суміші з допоміжною речовиною, у ядра таблетки і, якщо бажано, покриттям ядра таблетки плівкою або цукром. Таблетування може бути виконано по суті загальноприйнятим пресуванням. Аналогічно, цукрова або плівкова оболонки можуть наноситися по суті звичайними способами. Однак, протягом виробництва повинна приділятися увага, щоб гарантувати, що вміст води в гідраті ібупрофену натрію знаходиться у вищезгаданих діапазонах.

Узагалі є переважним, що перед таблетуванням гідрат ібупрофену натрію піддають сухому гранулюванню, довільно разом з допоміжною речовиною або частиною допоміжної речовини. Якщо насипний об'єм гідрату ібупрофену натрію більший, ніж 0,35мл/г, при бажанні, можна обійтися без гранулювання. Щоб визначити насипний об'єм, вимірювальний циліндр об'ємом 250мл обережно і повільно заповнюють без струшування точно зваженою кількістю речовини. На завершення, насипану речовину вирівнюють, використовуючи, якщо необхідно, щітку, щоб вирівняти поверхню речовини у циліндрі, і реєструють об'єм речовини. Насипний об'єм є часткою від ділення об'єму на масу введеної речовини.

Якщо використовуються допоміжні речовини, зокрема наповнювачі та/або основні допоміжні речовини, їх можна домішувати перед гранулюванням, або тільки до домішувати кінцевої суміші безпосередньо перед таблетуванням, або частина допоміжних речовин може використовуватися у гранулюванні і залишок додаватися до кінцевої суміші. Однак, якщо таблетка містить наповнювач, а також основну допоміжну речовину, загалом пе-

реважним є додавати наповнювач вже при гранулюванні, а основну допоміжну речовину тільки до кінцевої суміші.

Винахід також стосується способу досягнення прискореного початку анальгетичного ефекту, який полягає у виробництві таблеток згідно з корисною моделлю та призначенні їх пацієнтові, що страждає від болю.

Винахід далі ілюструється наступними прикладами. У прикладах, Колідон CL (Hoescht, Німеччина) означає нерозчинний у воді, зшитий полівінілпіролідон; Повідон K25-K90 (BASF, Німеччина) означає водорозчинні, незшиті полівінілпіролідони; диметикон (Wacker, Німеччина) - силіконове масло; Гіпромелоза 2910, 6 та 15 mPas (Shin Etsu, Японія) - водорозчинна гідроксипропілметилцелюлоза; Магрогол 4000 і Магрогол 6000 (Hoechst, Німеччина) - високомолекулярні воскоподібні і водорозчинні поліетиленгліколи із середньою молекулярною вагою від 4000 до 6000 відповідно; і діоксид титану (Schweizerhalle, Швейцарія) - нерозчинний у воді білий пігмент.

Приклад 1

а) 256,25кг дигідрату ібупрофену натрію перемішували до гомогенного стану у звичайному міксері з 25,0кг Povidone K25 протягом 10 хвилин. Цю суміш ущільнювали в ролеровому компакторі, і ущільнений матеріал пропускали через сито з розміром комірок 1,0мм. Порції з розміром грануляту близько 0,25мм ще раз ущільнювали і пропускали через сито.

Гідрокарбонат натрію 49,75кг просіювали через сито з розміром комірок 0,71мм, змішували у звичайному міксері з ущільненим матеріалом протягом 10 хвилин. Отриману кінцеву суміш пресували на ротаційному пресі з тиском 16 атмосфер при середньому погодинному випуску 50 000 таблеток. Отримані овальні, опуклі з двох сторін таблетки мали вагу 331мг, довжину 11,7мм ширину 7,7мм і висоту 4,6мм.

Щоб визначати твердість таблеток, вимірювали необхідну силу, щоб розтрити таблетку між привідними затискачами випробувача твердості Schleuniger. Середня твердість (середнє значення 10 вимірювань) становила 78 N.

Час дезінтеграції таблеток вимірювали за допомогою дезінтеграційного методу, описаного в Європейській Фармакопеї, 4-те видання, розділ 2.9.1, стор. 191, використовуючи воду (рН приблизно 7) як дезінтеграційне середовище. Середній час дезінтеграції таблеток (середнє значення 6 вимірювань) складав 5,2 хвилини.

б) 331кг отриманих таблеток завантажували в Glatt Coater і напилували розчином 3,5кг гіпромелози 2910, 0,75кг моногідрату лактози і 0,75кг макроголю 6000 у 10кг води і 40кг етанолу (96%) при температурі виробу 35°C-42°C, і ізолювали. При тих же самих умовах, на ізолюванні ядра таблеток в оболонці напилували суспензією з 2,8кг гіпромелози 2910, 3,6кг моногідрату лактози, 1,0кг макроголю 4000 і 2,6кг діоксиду титану у 56кг води і 24кг етанолу (96%). Висушені оболонкові таблетки обробляли полірувальним розчином з 2кг макроголю 6000 і 17кг води. Вихідна вага оболонкових таблеток складала 348мг.

Приклад 2

Як описано в Прикладі 1, було одержано 331кг кінцевої суміші для таблетування. Аналогічним способом, описаним в Прикладі 1, суміш пресували, щоб одержати подовжені, опуклі з двох сторін таблетки з насічкою на одній стороні, і отримані таблетки обробляли до одержання оболонкових таблеток як описано в Прикладі 1. Ядра таблеток мали вагу 662мг, довжину 17,3мм, ширину 8,3мм, висоту 5,0мм і вміст дигідрату ібупрофену натрію - 513мг (відповідає 400мг ібупрофенової кислоти); середня твердість - 98 N і середній час дезінтеграції становив 5,7 хвилин. Вихідна вага оболонкових таблеток складала 696мг.

Приклади 3-50

а) таблеткові композиції, наведені в Таблиці 1, одержували аналогічно Прикладу 1а.

Щоб одержати гранулят, гідрат ібупрофену натрію змішували з ексціпієнтами, використовуваними у сухому гранулюванні (допоміжні речовини А), якщо такі малися, у звичайному міксері протягом 10 хвилин, отримана суміш або, в залежності від обставин, гідрат ібупрофену натрію, використовуваний без допоміжних речовин, ущільнювали на ролерному компакторі, ущільнений матеріал пропускали через сито з розміром комірок 1,0мм, а частини з розміром гранул менше 0,25мм ще раз ущільнювали і пропускали через сито. У Прикладі 41 використовували гідрат ібупрофену натрію із

середнім розміром частинок 0,1-0,2мм і насипним об'ємом більшим, ніж 0.35г/мл, і отриману суміш гідрат ібупрофену натрію/мальтодекстрин не ущільнювали, а безпосередньо використовували для таблетування. У Прикладах 28-30 одержували гранулят з розміром гранул 0,25-1,25мм (Приклад 28), 0-0,25мм (Приклад 29) або 0-1,25мм (Приклад 30) і використовували в таблетуванні. Вміст води використовуваного гідрату ібупрофену натрію визначали в кожному випадку як втрату при висушуванні при 105 °С.

Отриманий гранулят (розмір гранул у діапазоні від 0,25 до 1,0мм, якщо не вказано інакше) змішували у звичайному міксері з допоміжними речовинами (допоміжні речовини В), якщо такі малися, протягом 10 хвилин. Отриману кінцеву суміш (або гранулят безпосередньо, якщо допоміжні речовини В не використовувались) пресували на роторному пресі з тиском 16 атмосфер з середнім погодинним випуском 40 000-60 000 таблеток. Отримані овальні, опуклі з двох сторін таблетки мали вагу 300-350мг, довжину 11,7мм, ширину 7,7мм і висоту приблизно 4,6мм з тисненням машини, що використовувалася.

Вміст води у використовуваному гідраті ібупрофену натрію, частка гідрату ібупрофену натрію у таблетковій композиції, а також використовувані допоміжні матеріали А і В і їх пропорції у таблетковій композиції наведені в Таблиці 1.

Таблиця 1

Приклад	ваг. % води ^{а)}	ваг. % гідрату ібупрофену Na	ваг. % допоміжної (них) речовини А ^{б)}	ваг. % допоміжної (них) речовини В ^{с)}	Твердість таблетки [N]	Час дезінтеграції (хвил.)
3	13.3%	100%	-	-	48	4.8
4	14.2%	100%	-	-	53	5.6
5	12.2%	100%	-	-	42	4.9
6	10.5%	100%	-	-	38	4.6
7	11.2%	98.5%	-	1.5% СтеаратMg	32	16.5
8	13.2%	99.5%	-	0.5% Стеарат Mg	38	12.4
9	13.2%	89.5%	-	10.5%NaHCO ₃	58	5.8
10	13.2%	91.2%	8.9% повідон K25	-	64	7.8
11	14.1%	91.2%	8.9% повідон K25	-	73	8.4
12	13.2%	83.7%	16.3% повідон K25	-	89	9.6
13	13.3%	83.4%	7.5% повідон K25	9.1%NaHCO ₃	68	4.0
14	13.3%	83.4%	7.5% повідон K25	9.1%KHCO ₃	64	3.8
15	13.3%	77.4%	7.5% повідон K25	15.1% Na ₃ цитрат	69	5.8
16	13.3%	77.4%	17.5% повідон K25	5.1% NaaPC [^]	72	6.2
17	13.3%	77.4%	7.5% повідон K25	15.1%Na ₂ CO ₃	66	6.8
18	13.3%	77.4%	7.5% повідон K25	7.5% NaHCC>3, 7.6% KHCO ₃	64	5.8
19	13.3%	76.6%	7.5% повідон K25 1.0% Na додецилсульфат	14.9%NaHCO ₃	68	5.4
20	12.7%	77.3%	7.6% повідон K25	15.1%NaHCO ₃	75	5.8
21	13.3%	83.7%	16.3% мальтодекстрин	-	62	5.4
22	13.3%	82.4%	8.0% мальтодекстрин	9.6% NaHCO ₃	66	5.9
23	13.3%	77.3%	7.6% мальтодекстрин	15.1%NaHCO ₃	78	5.4

Продовження таблиці 1

24	13.3%	67.0%	4.0% повідон K25	10.5% мікрокристал. целюлоза, 15.8%NaHCO ₃ , 2.7% тальк	53	8.8
25	13.3%	64.0%	4.0% повідон K25	10.5% мікрокристал. целюлоза, 15.8%NaHCO ₃ , 2.7% тальк, 3.0% Колідон CL	58	8.7
26	13.3%	72.0%	28.0% NaHCO ₃	-	82	6.9
27	13.3%	77.4%	7.5% повідон K25, 15.1%NaHCO ₃	-	69	5.1
28	12.7%	82.3%	8.0% повідон K25 ^{a>}	9.7% NaHCO ₃	67	3.2
29	12.7%	82.3%	8.0% повідон K25 ^{e)}	9.7% NaHCO ₃	83	3.4
30	12.7%	82.3%O	8.0% повідон K25"	9.7% NaHCO ₃	70	4.0
31	13.7%	89.5%	10.5%NaHCO ₃	-	61	4.7
32	12.7%	82.3%	8.0% сорбітол	9.7% NaHCO ₃	71	4.0
33	12.7%	89.5%	10.5% сорбітол	-	60	4.5
34	12.7%	76.3%	14.8% повідон K25	8.9% NaHCO ₃	89	5.2
35	12.7%	76.3%	14.8% сорбітол	8.9% NaHCO ₃	75	2.8
36	12.7%	76.3%	14.8% сорбітол	8.9% NaHCO ₃	72	2.0
37	11.2%	85.1%	8.3% сорбітол	6.6% NaHCO ₃	68	4.3
38	6.0%	85.1%	8.3% сорбітол	6.6% NaHCO ₃	50	4.7
39	6.0%	80.8%	8.5% мальтодекстрин	10.2%NaHCO ₃ , 0.5% стеарат Mg	60	7.8
40	0.5%	75.0%	8.3% повідон K25	16.7% NaHCO ₃	43	4.2
41	12.7%	82.4%	8.0% мальтодекстрин ^{g)}	9.6% NaHCO ₃	71	3.2
42	12.7%	74.7%	7.4% повідон K25	14.9% NaHCO ₃ , 3.0% SiO ₂	89	9.5
43	12.7%	74.7%	7.4% повідон K25	14.9%NaHCO ₃ , 3.0% тальк	86	8.8
14	13.1%	75.1%	7.3% повідон K25	8.8% NaHCO ₃ , 8.8% NaCl	72	4.4
45	13.3%	75.1%	7.3% повідон K25	8.8% NaHCO ₃ , 8.8% маніт	76	4.3
46	12.7%	77.3%	7.6% повідон K25	14.8%NaHCO ₃ , 0.3% диметикон	64	9.2
47	12.7%	53.0%	20.0% повідон K25, 5.0% маніт	22.0% NaHCO ₃	115	7.2
48	12.7%	53.0%	20.0% повідон K25, 5.0% маніт, 22.0% NaHCO ₃		105	7.8
49	13.2%	70.0%	-	15.0% NaCl, 15.0%NaHCO ₃	88	6.2
50	12.9%	79.7%	3.9% повідон K25, 3.9% мальтодекстрин	12.5% NaHCO ₃	65	4.2

a) вміст води в гідраті ібупрофену натрію, виміряний як втрата при висушуванні при 105 °C

b) допоміжні речовини у грануляті

c) допоміжні речовини таблетування

d) розмір гранул в грануляті - в діапазоні від 0,25 до 1,25мм

e) розмір гранул в грануляті - в діапазоні від 0 до 2,25мм

f) розмір гранул в грануляті - в діапазоні від 0 до 1.25мм

g) без ущільнення

Щоб визначити міцність на роздавлювання таблеток, вимірювали силу, необхідну для роздавлювання таблеток між привідними затискачами випробувача твердості Schleuniger. Значення, на-

ведені в Таблиці 1, є в кожному випадку середніми з 10 вимірювань.

Час дезінтеграції таблеток вимірювали за допомогою дезінтеграційного способу, описаного в

Європейській Фармакопеї, 4-те видання, розділ 2.9.1, стор. 191, використовуючи воду (рН приблизно 7) як дезінтеграційне середовище. Час дезінтеграції, наведений в таблиці 1, є в кожному випадку середнім з 6 вимірювань.

Виявилося, що композиція відповідно до Прикладу 40 була надзвичайно липкою щодо таблетувальних інструментів і мала сильну тенденцію до закупорювання. Тенденція до закупорювання також спостерігалася у Прикладах 7 і 39 і, крім того, іноді також у Прикладах 6, 37 і 38. Крім того, Приклади 6, 38 і 39 давали композиції, що прилипали до таблетувальних інструментів, і композиція в Прикладі 7 була іноді липка, хоча обидва ефекти були меншими, ніж у Прикладі 40. Композиції за Прикладами 42 і 43 були липкими (без тенденції до закупорювання), що також спостерігалось іноді для Прикладів 5, 24, 25 і 46. Композиції за Прикладами 3 і 21 були тільки злегка липкі і не мали ніякої тенденції до закупорювання. Композиції за Прикладами 9-20, 22, 23, 26-36, 41, 44, 45 і 47-50 показали властивості таблеток від гарних до дуже гарних (твердість, час дезінтеграції, крихкість, вигляд поверхні таблетки), зокрема, у таких прикладах - 12, 15-20, 22, 23, 29, 34, 47 і 48, результатом яких є фактично досконалі таблетки. Поверхні таблеток були зовсім гладкі, майже вільні від пор і дуже добре придатні для вкриття плівковою оболонкою.

Вплив вмісту води особливо продемонстрований в Прикладах 3-6, де був спресований чистий активний компонент. Прийнятні таблетки були отримані, коли вміст води становив принаймні 11 ваг.%. Якщо вміст води зменшується нижче цього значення, таблетки усе більш і більш прилипають до пресувальних інструментів, і таблетки мають тільки низьку міцність на роздавлювання і проявляють тенденцію до закупорювання. Прилипання до пресувальних інструментів не можна уникати додаванням високоефективного агента проти липкості - стеарату магнію; скоріше внаслідок такого додавання твердість таблеток занадто зменшується, а час дезінтеграції збільш суттєво збільшується - понад 10 хвилин, як показано в Прикладах 7 і 8. Також негативний вплив недостатнього вмісту води можна лише обмежено компенсувати додаванням наповнювачів і основних допоміжних речовин, таких, що наведені в Прикладах 38-40.

Як показано в прикладах 24 і 25, результат випробувань таблеткових композицій, що додатково містять мікрокристалічну целюлозу, тальк і, якщо прийнятно, дезінтегрант Kollidon CL, є гіршим порівняно з прикладами без цих добавок. Твердість таблетки не поліпшується внаслідок цього додавання, а час дезінтеграції складає близько 9 хвилин.

Як підтверджено іншими прикладами, таблетки з достатньою механічною міцністю, часом дезінтеграції, меншим, ніж 10 хвилин, головним чином між приблизно 2 і 7 хвилинами, і твердістю таблетки, в залежності від кількості використовуваних допоміжних речовин, між приблизно 50 і 120 N, отримані з використанням достатнього вмісту води і одного або декількох наповнювачів або основних допоміжних речовин.

б) Аналогічно Прикладу 16, таблетки, отримані в Прикладах 4, 11, 13, 19-23, 30, 45, 47, 49 і 50 вкривали плівкою. Кінцева вага оболонкових таблеток становила приблизно 317-367мг. Крім того, плівкові оболонки успішно виготовлялись, якщо містили як плівкоутворюючий агент карагенан, полівініловий спирт і гідроксипропілметилцелюлозу, а також звичайні пластифікатори, такі як поліетиленгліколь, триетилцитрат і триацетин.

Біодоступність оболонкових таблеток, отриманих за Прикладами 19 і 22 (далі позначених як Приклади 19b і 22b) перевіряли на 15 суб'єктах, таблетки Нурофену (Boots), що містять 200мг ібупрофену, використовувались як еталонні композиції. Кожен суб'єкт отримував 2 плівкові таблетки або драже. Результати дослідження біодоступності наведені в Таблиці 2.

Таблиця 2

	Приклад 19b	Приклад 22b	Нурофен
C_{max} (мкг/мл)	45,4 ± 8,8	47,6 ± 8,7	36,8 ± 9,4
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$	135,6 ± 23,5	127,5 ± 25,5	130,7 ± 26,9
t_{max} (год)	0,67 ± 0,4	0,62 ± 0,3	1,4 ± 1,1

Як ібупрофен, так і солі ібупрофену всмоктуються у всьому кишковому тракті, не дивно, що усі три препарати демонструють майже ту ж саму біодоступність. З іншого боку, із значення Стах очевидно, що композиції цього винаходу мають вищі максимальні рівні у крові. Особливо значимим є велике розходження в періодах часу досягнення максимального рівня крові - t_{max} . Композиції цього винаходу безсумнівно перевершують еталонний зразок. Відбувається суттєво більш швидке збільшення рівня у крові і максимум досягається приблизно 45 хвилинами раніше. Для зняття болю цей медикамент має велике значення. З досягненням максимального рівня в крові, що є занадто пізнім, пацієнт може бути спокушений брати подальшу таблетку, тому що полегшення болю починається досить пізно.

Приклад 51 (Тест на Розчинення)

Вивільнення активного інгредієнта з таблеток, отриманих у Прикладах 3-50 і з оболонкових таблеток досліджували з використанням способу, описаного в Європейській Фармакопеї, 4-е вид., розділ 2.9.3, стор. 194, (Лопатеве устаткування) у наступних трьох середовищах:

- 1000мл 0,1 М хлороводневої кислоти (штучний шлунковий сік, рН 1,2)
- 1000мл буфера Mclvain (рН 3,5), виготовленого з 702мл 0,1М водного розчину лимонної кислоти і 298мл 0,2М водного розчину Na_2HPO_4 ;
- 1000мл USP буфера (рН 7,2), виготовленого з 50мл 0,2М водного розчину KH_2PO_4 і 34,7мл 0,2 М водного розчину NaOH і доведеного водою до 1000мл.

Профілі розчинення деяких композицій графічно представлені на фігурах 2-5 для ілюстрації. Фіг.2 демонструє профіль розчинення, вимірний лопатевим способом в 0,1 М хлороводневій кислоті при 50 обертах на хвилину, непокритих таблеток (ядра таблеток) за Прикладами 13, 14, 21, 22 і 33

(в подальшому та Фіг.2, згадуваних як Приклади 13а, 14а, 21а, 22а і 33а відповідно) і плівкових таблеток за Прикладом 50 (в подальшому та на Фіг.2, позначеному як Приклад 50b). Фігури 3-5 демонструють профілі розчинення, що були виміряні лопатевим способом у вищезгаданих середовищах, оболонкових таблеток за Прикладами 19, 20 і 22 (в подальшому та на фігурах 3-5 згадуваними як Приклади 19b, 20b і 22b, відповідно) і для порівняння відповідних профілів розчинення Долорміну (Woelm Pharma, Німеччина), що має на ринку, плівкової таблетки, що містить 342мг ібупрофену лізинату, і нурофену (Boots, Великобританія), драже, вкритого цукром, що містить 200мг ібупрофену у формі кислоти; Фігура 3 демонструє профілі розчинення в 0,1М хлорводневій кислоті при 100 обертах на хвилину, Фігура 4 - профіль розчинення у Mcllvain буфері при 100 обертах на хвилину, і Фігура 5 - профіль розчинення в USP буфері при 50 обертах на хвилину.

Ібупрофен - органічна кислота із сильною рН-залежною розчинністю. У діапазоні рН 1-5 розчинність суттєво нижче 0,1 г/л. Тільки після рН 6 вона значно збільшується внаслідок утворення солі і досягає значення приблизно 20 г/л при рН 7. Якщо вивільнення *in vitro* вимірюється при рН 7,2 не є дивним для таблетки нурофену, що містить ібупрофен у формі кислоти, швидке вивільнення активного інгредієнта спостерігається аналогічно. Навіть при рН 7,2 вивільнення активного інгредієнта з оболонкових таблеток цього винаходу відбувається швидке, ніж вивільнення з оболонкової таблет-

ки долорміну, що містить ібупрофену лізинат, і особливо, швидше, ніж вивільнення ібупрофену з оболонкової таблетки нурофену. Однак, ця різниця при рН 7,2 не може пояснити, чому максимальний рівень у крові досягався композиціями даного винаходу на приблизно 45 хвилин швидше, ніж нурофеном.

Однак, пояснення суттєво більш швидкого підвищення рівня у крові, досягнутого відповідно до даного винаходу пропонується завдяки характеру розчинення при кислих значеннях рН (Фіг.2-4). Внаслідок низької розчинності ібупрофену при значеннях рН нижче 5 і обмеженому об'ємі середовища розчинення, активний інгредієнт у цих експериментах повністю не розчинявся. Для долорміну і нурофену спостерігали порівняно повільне, поступове розчинення, так як проілюстровано на Фіг.3 і 4. Навпаки, композиції даного винаходу показали суттєво поліпшене розчинення, плівкові таблетки за Прикладами 20b і 22b, мають тенденцію до утворення високо перенасичених розчинів, особливо, при рН 1,2 (без змін значень рН середовища розчинення в зв'язку з цим). Зниження кривих після приблизно 10-20 хвилин є результатом поступової кристалізації ібупрофену, внаслідок чого перенасиченість поступово зменшується. Припускається, що явище перенасиченості також грає важливу роль у дуже гарній *in vivo* резорбції, що спостерігається, і, що перенасичені розчини могли б мати навіть суттєво більшу стабільність, ніж в умовах *in vitro* внаслідок комплексного складу шлункового і кишкового соку.



