



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 684929 A5

⑤① Int. Cl.⁶: A 61 K 9/46
A 61 K 9/16
A 61 K 31/19

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑳ Gesuchsnummer: 3549/92

㉔ Anmeldungsdatum: 19.11.1992

㉔ Patent erteilt: 15.02.1995

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 15.02.1995

㉗ Inhaber:
Sipharm Sisseln AG, Sisseln AG

㉗ Erfinder:
Ehrenhöfer, Franz, Sisseln AG

㉗ Vertreter:
Bovard AG, Bern 25

⑤④ Ibuprofen-haltige Brausezusammensetzung und ihre Herstellung.

⑤⑦ Die Brausezusammensetzung enthält ein Brausegranulat und eine Ibuprofen-Wirkstoffzusammensetzung, wobei das Brausegranulat aus Zitronensäure, Alkalicarbonat und Kieselsäure zusammengesetzt ist und die Ibuprofen-Wirkstoffzusammensetzung in Pulverform vorliegt und ein lösliches Ibuprofensalz enthält. Die Brausezusammensetzung eignet sich zum Verpressen in Tabletten.

Ihre Herstellung erfolgt, indem die Komponenten Zitronensäure, Alkalicarbonat und Kieselsäure homogen gemischt, mit einem Alkohol, wie Isopropanol, befeuchtet und getrocknet werden. Das erhaltene Granulat wird dann mit einer pulverförmigen Ibuprofen-Wirkstoffzusammensetzung, die ein lösliches Ibuprofensalz enthält, gemischt.



Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine Brausezusammensetzung und ihre Herstellung. Die Zusammensetzung enthält als Wirkstoff Ibuprofen in Form eines Salzes. Das Auflösen der Zusammensetzung in Wasser ermöglicht eine weitgehend vollständige Lösung des Wirkstoffes.

Ibuprofen ist ein Arzneistoff mit analgetischer und entzündungshemmender Wirkung, der als Carbon säure die Magenschleimhaut reizt und ausserdem wegen seiner geringen Löslichkeit nur langsam resorbiert wird. Der schlechte Geschmack von Ibuprofen verlangt ausserdem nach überzogenen Arzneiformen wie Film- oder Zuckerdragées.

Da sich Ibuprofen als freie Carbonsäure nur sehr schwer und langsam löst, bietet sich der Einsatz wasserlöslicher Verbindungen wie der Natrium- oder Kaliumsalze des Ibuprofens an. Obwohl diese in reinem Wasser schnell und klar löslich sind, führt in Brausemischungen der Kontakt mit der Säurekomponente zu teilweisen Ausfällungen, die nur sehr langsam wieder in Lösung gehen. Diese Ausfällungen verursachen zudem eine Reizung der Mundschleimhäute und damit zu einem inakzeptablen Geschmack der Brauselösung.

Eine ähnliche Zusammensetzung ist in der DE-A 3 838 431 beschrieben. Die offenbarte Zusammensetzung enthält ein basisches Granulat, enthaltend ein wasserlösliches Ibuprofensalz, Trägerstoff, Stabilisator und Natrium- oder Kaliumcarbonat, sowie die Säurekomponente. Durch das Vorlegen der Säurekomponente neben einem Granulat wird vermieden, dass der Wirkstoff während dem Auflösevorgang in eine wasserunlösliche Form übergeführt wird.

Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine alternative Brausezusammensetzung zur Verfügung zu stellen, welche einfacher und kostengünstiger herstellbar ist. Es wurde gefunden, dass derartige Zusammensetzungen, die zu Brausetabletten verpresst werden können, erhalten werden, wenn der Zusammensetzung ein ibuprofenfreies Brausegranulat zugefügt wird, welches Zitronensäure, Alkalicarbonat und Kieselsäure enthält. Das Ibuprofen und andere Komponenten sind in der Zusammensetzung neben dem Granulat in Pulverform vorhanden. Dadurch wird vermieden, dass die Zitronensäurekomponente mit dem Ibuprofenwirkstoff in Kontakt kommt und dieser in eine in Wasser schwer lösliche Form umgewandelt wird. Im übrigen ist die Brausezusammensetzung aus pharmazeutisch üblichen Komponenten zusammengesetzt und führt zu weitgehend klaren und geschmacklich neutralen Lösungen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demzufolge eine Brausezusammensetzung, die eine pulverförmige Ibuprofen-Wirkstoffzusammensetzung, enthaltend ein wasserlösliches Ibuprofensalz, und ein Brausegranulat enthält, wobei das Brausegranulat aus Zitronensäure, Alkalicarbonat und Kieselsäure zusammengesetzt ist.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung einer derartigen Brausezubereitung, indem Zitronensäure, Alkalicarbonat und Kieselsäure vermischt, mit einem Alkohol befeuchtet und unter Bildung eines Granulates getrocknet werden und anschliessend mit Ibuprofen Alkalisalz und anderen, nicht sauren Komponenten vermischt wird. Die Brausezusammensetzung kann zu Brausetabletten verpresst werden, kann aber auch in Beuteln als Brausepulver konfektioniert werden. In der Regel hat die erfindungsgemässe Brausezusammensetzung folgende Zusammensetzung:

Wasserlösliches Ibuprofensalz	8–20%
Zitronensäure	25–45%
Kalium- und/oder Natriumcarbonat	35–60%
Kieselsäure	2–8%
Wasserlöslicher Celluloseether	0,3–0,8%
Wasserlösliches Tensid	0,1–0,5%

Als wasserlösliches Ibuprofensalz kommen bevorzugt das Natrium- und Kaliumsalz zum Einsatz. Besonders bevorzugt ist das Natriumsalz.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass durch Herstellung eines Basisgranulates, bestehend aus Zitronensäure, Natrium- oder Kaliumcarbonat und Kieselsäure, und nachträglichem Zumischen des Ibuprofensalzes, eines Teils der Kieselsäure sowie des wasserlöslichen Celluloseethers und des Tensids und Verpressung dieser Mischung Brausetabletten resultieren, die in Wasser schnell löslich sind, praktisch keine Ausfällung des Wirkstoffes zeigen, und eine geschmacklich weitgehend neutrale Lösung ergeben.

Als Säurekomponente für die erfindungsgemässe Brausezusammensetzung wird die für Brausetabletten übliche Zitronensäure eingesetzt.

Als Basenkomponente werden Natrium- oder Kaliumcarbonat, bevorzugt ein Gemisch dieser beiden Verbindungen eingesetzt.

Die Kieselsäurekomponente hat einen stabilisierenden Einfluss bei der Auflösung des Ibuprofensalzes und ermöglicht die Bindung und schnelle Wiederauflösung von ausgefälltem Ibuprofen. Als Kieselsäure

wird bevorzugt eine gefällte Kieselsäure mit grosser spezifischer Oberfläche, bevorzugt im Bereich von 300 bis 700 m²/g (Oberfläche nach BET) eingesetzt.

Der wasserlösliche Celluloseether hat in der erfindungsgemässen Zubereitung die Bedeutung eines Stabilisators, um gelöstes Ibuprofen in Lösung zu halten. Bevorzugt wird Hydroxypropylmethylcellulose eingesetzt.

Überraschenderweise hat es sich gezeigt, dass eine Kombination dieser beiden Stabilisatoren Kieselsäure und Celluloseether eine bessere Wirkung als der Einsatz der einen oder anderen Komponente allein ergibt.

Dem Tensid kommt in der Erfindung die Bedeutung einer Verbesserung der Benetzung der Glasoberfläche und damit eines besseren Aussehens der Lösung zu. Es hat sich gezeigt, dass ohne Tensid Spuren von ausgefälltem Ibuprofen am Glas haften bleiben, nur langsam wieder in Lösung gehen und zu unschönen, öligen Rückständen am Glasrand führen. Als Tensid können nichtionogene oder ionogene Netzmittel, bevorzugt Natriumlaurylsulfat eingesetzt werden.

Der Brausemischung werden bevorzugt bei Brausetabletten üblich Zusätze wie Schmiermittel, z.B. Polyethylenglycol, und Süsstoffe und Aromen beigemischt.

Beispiel 1

Eine Ibuprofen-Brausetablette mit einer Dosierung von 200 mg Ibuprofen ist wie folgt zusammengesetzt:

Ibuprofen-Natriumsalz x 2 H ₂ O	256,2 mg
Zitronensäure	690,0 mg
Kaliumcarbonat	690,0 mg
Natriumcarbonat	270,0 mg
Kieselsäure gefällt (450 m ² /g)	67,8 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	10,0 mg
Natriumlaurylsulfat	6,0 mg
Polyethylenglycol	40,0 mg
Saccharin-Natrium	20,0 mg
Aroma	20,0 mg

In einem geeigneten Mischer werden Zitronensäure, Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat und ein Teil der Kieselsäure homogen gemischt. Die Mischung wird mit Isopropanol befeuchtet und unter Bildung eines Granulates getrocknet. Nach der Trocknung wird das Granulat gesiebt und mit den restlichen Komponenten homogen gemischt. Die Verpressung erfolgt auf üblichen Tablettenpressen zu Tabletten von 2070 mg. Die Tabletten werden in für Brausetabletten geeignete Packmittel wie Röhrchen oder Aluminiumbeutel verpackt. Die Herstellung und Verpackung erfolgt vorzugsweise bei reduzierter Luftfeuchtigkeit.

Die so hergestellten Tabletten ergeben aufgelöst in ca. 150 ml Wasser nach 1–2 Minuten eine leicht trübe Lösung mit einem pH-Wert von 6,8. Die Trübung wird vor allem durch die unlöslichen Bestandteile wie Kieselsäure und Teilen des Aromas verursacht.

Beispiel 2

Das im Beispiel 1 beschriebene Verfahren wird wiederholt, wobei jedoch das Natriumcarbonat nicht zusammen mit der Zitronensäure, dem Kaliumcarbonat und der Kieselsäure in das Granulat eingearbeitet, sondern mit den restlichen Bestandteilen dem Granulat trocken zugemischt wird. Dieses Vorgehen reduziert den zu granulierenden Anteil der Zusammensetzung und damit den Herstellaufwand.

Es werden Tabletten erhalten, die bezüglich den Eigenschaften denjenigen gemäss Beispiel 1 entsprechen.

Patentansprüche

1. Brausezusammensetzung, enthaltend ein Brausegranulat und eine Ibuprofen-Wirkstoffzusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass das Brausegranulat aus Zitronensäure, Alkalicarbonat und Kieselsäure zusammengesetzt ist und die Ibuprofen-Wirkstoffzusammensetzung in Pulverform vorliegt und ein lösliches Ibuprofensalz enthält.

2. Brausezusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das lösliche Ibuprofensalz Ibuprofennatrium- oder Kaliumsalz ist.

3. Brausezusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Ibuprofen-Wirkstoffzusammensetzung, bezogen auf die gesamte Brausezusammensetzung 0,3 bis 0,8 Gew.-% Celluloseether enthält.

5 4. Brausezusammensetzung gemäss Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Celluloseether Hydroxypropylmethylcellulose ist.

5. Brausezusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffzusammensetzung, bezogen auf die gesamte Brausezusammensetzung 0,1 bis 0,5 Gew.-% eines Tensids, vorzugsweise Natriumlaurylsulfat, enthält.

10 6. Brausezusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Ibuprofen-Wirkstoffzusammensetzung Natrium- oder Kaliumcarbonat enthält.

7. Brausezusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Ibuprofen-Wirkstoffzusammensetzung Kieselsäure enthält.

8. Brausezusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Ibuprofen-Wirkstoffzusammensetzung Polyethylenglycol, Süsstoffe und Aromen enthält.

15 9. Brausezusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Form von Tabletten vorliegt.

10. Verfahren zur Herstellung einer Brausezusammensetzung, enthaltend ein Brausegranulat und eine Ibuprofen-Wirkstoffzusammensetzung, wobei das Brausegranulat aus Zitronensäure, Alkalicarbonat und Kieselsäure zusammengesetzt ist und die Ibuprofen-Wirkstoffzusammensetzung in Pulverform vor-
20 liegt und ein lösliches Ibuprofensalz enthält, dadurch gekennzeichnet, dass Zitronensäure, Alkalicarbonat und Kieselsäure homogen gemischt, mit einem Alkohol befeuchtet und getrocknet werden, wonach das erhaltene Granulat mit einer pulverförmigen Mischung, die ein lösliches Ibuprofensalz enthält, gemischt wird.

25 11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass der Alkohol Isopropanol ist.

30

35

40

45

50

55

60

65