



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 123 841** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **A 61 K 9/16, 9/20, 31/19**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 94019417/14, 25.08.1992
(30) Приоритет: 06.09.1991 GB 9119052.0
(46) Дата публикации: 27.12.1998
(56) Ссылки: WO 9008542 A1, 09.08.90. EP 0298666 A3, 11.09.89. EP 0290168 A, 09.11.88.

(71) Заявитель:
Дзе Бутс Компани ПЛС (GB)
(72) Изобретатель: Грэхем Джон Эткин (GB),
Питер Дрю (GB), Джон Лесли Тернер (GB)
(73) Патентообладатель:
Дзе Бутс Компани ПЛС (GB)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА

(57) Реферат:

Изобретение относится и химико-фармацевтической промышленности и касается способа получения фармацевтической композиции в форме агломератов, также фармацевтической композиции в форме агломератов, фармацевтического препарата и способа его получения. Сущность изобретения: способ заключается в получении фармацевтической композиции в виде агломератов, содержащих 70-97 мас.% 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли и 3-30 мас. % компонента крахмала, причем указанный способ состоит из стадий: приготовления эмульсии, содержащей 70-97 мас.% 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты или ее соли, систему растворителей, 3-30 мас.% компонента крахмала, воду и необязательно поверхностно-активное вещество, кристаллизации с получением суспензии, содержащей кристаллы

2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты или ее соли в непосредственном контакте с компонентом крахмала, перемешивания указанной суспензии с образованием агломератов, содержащих равномерно распределенную смесь 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты или ее соли и компонента крахмала, сбора указанных агломератов и необязательно сушки указанных агломератов. Описываются также фармацевтические препараты, содержащие 90,0-99,98 мас.% такой композиции вместе с 0,02-100,0% фармацевтически приемлемого наполнителя, которые являются пригодными для прямого таблетирования. Изобретение обеспечивает высокий выход, при этом имеются минимальные потери материала в процессе выполнения способа и препарат имеет высокое содержание активного ингредиента, но является меньшего размера. 4 с. и 21 з.п.ф-лы, 8 табл.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 123 841** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **A 61 K 9/16, 9/20, 31/19**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 94019417/14, 25.08.1992

(30) Priority: 06.09.1991 GB 9119052.0

(46) Date of publication: 27.12.1998

(71) Applicant:
Dze Buts Kompani PLS (GB)

(72) Inventor: Grehkhem Dzhon Ehtkin (GB),
Piter Drju (GB), Dzhon Lesli Turner (GB)

(73) Proprietor:
Dze Buts Kompani PLS (GB)

(54) **METHOD OF PREPARING A PHARMACEUTICAL COMPOSITION, A PHARMACEUTICAL COMPOSITION, A PHARMACEUTICAL PREPARATION, METHOD OF PREPARING A PHARMACEUTICAL PREPARATION**

(57) Abstract:

FIELD: chemical-pharmaceutical industry.
SUBSTANCE: invention relates to a method of preparing a pharmaceutical composition in the form of agglomerates, a pharmaceutical preparation and a method of its preparing. Method involves preparing a pharmaceutical composition in the form of agglomerates containing 70-97 wt.-% of 2-(4-isobutyl-phenyl)-propionic acid or its pharmaceutically acceptable salt and 3-30 wt.-% of starch component. This method involves the following stages: preparing an emulsion containing 70-97 wt.-% of 2-(4-isobutylphenyl)-propionic acid or its salt, solvents system, 3-30 wt.-% of starch component, water and optionally surface-active substance; crystallization

and preparing a suspension containing crystals of 2-(4-isobutylphenyl)-propionic acid or its salt at direct contact with starch component; stirring the indicated suspension and formation of agglomerates containing a distributed mixture of 2-(4-iso-butylphenyl)-propionic acid or its salt and starch component; collection of the indicated agglomerates and optionally drying the indicated agglomerates. Invention describes also pharmaceutical preparations containing 90-99.98 wt.-% this composition together with 0.02-10% pharmaceutically acceptable filling agent that are useful for direct tableting to make tablets. EFFECT: high yield, minimal loss of material, high content of an active component, decreased size of tablet. 25 cl, 8 tbl, 29 ex

Настоящее изобретение относится к способу получения фармацевтических композиций, содержащих 2-(4-изобутилфенил)пропионовую кислоту или ее соль, к композициям, полученным указанным способом, и к фармацевтическим препаратам, содержащим указанные композиции.

2-(4-Изобутилфенил)пропионовая кислота, ибупрофен, является потенциальным и вполне толерантным противовоспалительным, болеутоляющим и жаропонижающим соединением. Рацемическая смесь состоит из двух энантиомеров, а именно из S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты, или S(+)-2-ибупрофена и R(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты или R(-)-ибупрофена. Известно, что S(+)-ибупрофен является активным агентом и что часть R(-)-ибупрофена превращается в S(+)-ибупрофен в человеческом организме. Лекарство выпускается как рацемическая смесь, но последние данные показывают, однако, что в некоторых обстоятельствах предпочтительно назначать для лечения S(+)-ибупрофен.

Наиболее простым и экономичным способом получения таблетки является сухое смешение активного ингредиента с недорогими, легко доступными наполнителями и затем прямое таблетирование полученной смеси в таблетки. Этот способ является не пригодным для ибупрофена, т.к. не получаются таблетки удовлетворительного качества. Вместо этого для получения таблеток, содержащих ибупрофен, обычно применяют технологию мокрой грануляции. Это значит, что требуются стадии экстраобработки, которые увеличивают стоимость способа таблетирования.

Дополнительная проблема состоит в том, что когда ибупрофен подвергается мокрой грануляции обычными способами, необходимо ввести относительно высокое процентное содержание наполнителей, чтобы получить таблетки удовлетворительного качества. В результате увеличивается размер таблетки, и соответственно таблетки с высокой дозой являются менее приемлемыми для некоторых пациентов. Поэтому существует потребность в разработке способа получения таблеток ибупрофена меньшего размера, имеющих высокое процентное содержание лекарства, и недорогого простого способа получения композиции на основе ибупрофена, которая может быть непосредственно таблетирована в таблетки. Были предложены различные способы, но полностью удовлетворительное решение только что найдено.

В US 4609675 рассматриваются проблемы мокрой грануляции применительно к ибупрофену и описывается гранула, содержащая 85 - 99% ибупрофена и 1 - 15% натрия кроскармеллозы, сравнительно недорогого наполнителя. Гранула получается сухим смешением компонентов, пропусканием полученной смеси через роликовый уплотнитель или комкованием композиции и затем обработкой полученного материала до нужного размера.

В Journal of Pharmaceutical Sciences, т. 78, стр. 68 (1989) рассматривается способ

получения микросфер с регулируемым высвобождением основного продукта из ибупрофена с акриловыми полимерами агломерацией в системе этанол - вода. Отсутствует предположение, что этот способ мог быть применен для получения таблетки с обычной способностью к высвобождению основного продукта, причем таблеток с регулируемой микроструктурой.

ЕР 298666 описывает высушенную распылением композицию на основе ибупрофена, пригодную для прямого таблетирования в таблетки, состоящую в основном из высушенной распылением дисперсии ибупрофена в воде, предварительно желатинизированного крахмала. Он также описывает таблетки, полученные из указанных композиций.

Этот способ имеет некоторые недостатки. Два принципиальных недостатка заключаются в том, что физические свойства готовой гранулы не могут легко регулироваться, и что способ является очень дорогим в отношении как стоимости износа основного оборудования, так и стоимости эксплуатации из-за большого энергопотребления, требующегося для способа сушки распылением.

US 4911921 описывает гранулированную композицию, содержащую 85% или более ибупрофена, связующее, поливинилпирролидон в пленкообразующем количестве, и до 2,0% влаги, причем указанная грануляция осуществляется в виде агломератов ибупрофена и связующего, поддерживаемых вместе связующим и поливинилпирролидоном. Связующее выбирается из группы, состоящей из крахмалов, целлюлоз и сахаров. Композиция получается переводом в текучее состояние ибупрофена порцией связующего, расплавлением этой смеси с водной дисперсией поливинилпирролидона и остатка связующего и сушкой получающихся гранул. Описывается, что эти гранулы могут прямо таблетироваться в таблетки. Этот способ требует стадии экстраобработки, включающие сложное оборудование и сравнительно высокую стоимость эксплуатации.

Таким образом, ни один из вышеуказанных способов не дает полностью удовлетворительного решения, т.к. они включают либо а) введение сравнительно дорогого наполнителя, либо б) использование дорогого заводского оборудования в сочетании с высоким энергопотреблением. Мы сейчас нашли дешевый, эффективный, контролируемый способ получения композиции 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты с недорогим наполнителем. Способ может быть использован с рацемической кислотой или с S(+)-энантиомером. Эта композиция может быть легко модифицирована с получением фармацевтического препарата, который пригоден для прямого таблетирования в таблетки, которые имеют высокое содержание активного ингредиента, но являются сравнительно меньшего размера, чем другие таблетки, содержащие такое же количество активного ингредиента.

Настоящее изобретение представляет способ получения фармацевтической композиции в виде агломератов, содержащих 70 - 97 мас.%

2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли и 3 - 30 мас. % компонента крахмала, причем указанный способ состоит из стадий:

а) получения эмульсии, содержащей 1) 70 - 97 мас.% 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты или ее соли, 2) систему растворителей 3) 3 - 30 мас.% компонента крахмала 4) воды и, необязательно, 5) поверхностно-активного вещества;

б) кристаллизации с получением суспензии, содержащей кристаллы 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты или ее соли в тесном контакте с компонентом крахмала;

в) перемешивания указанной суспензии с образованием агломератов, содержащих равномерно распределенную смесь 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты или ее соли и компонента крахмала;

г) сбора указанных агломератов и, необязательно,

е) сушки указанных агломератов.

Неожиданно, с точки зрения разработанных попыток получить фармацевтическую композицию, пригодную для прямого таблетирования, имеющую высокое процентное содержание ибупрофена, описанных ранее, что сравнительно простым способом настоящего изобретения можно получить однородные агломераты с превосходной таблетированностью из эмульсии, содержащей 2-(4-изобутилфенил)пропионовую кислоту и компонент крахмала. Неожиданно, что из первоначально осевших частиц образуются твердые агломераты, и что эти агломераты могут быть легко отфильтрованы в форме, в которой они имеют превосходные физические свойства для дальнейшей обработки. Способ может быть осуществлен как периодическим, так и непрерывным способом. В частности, предпочтительно, способ может быть введен как последняя стадия в синтезе 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты с получением лекарства в прямо таблетированной форме, непосредственно, без затрат на дальнейшие стадии обработки. Значительная экономия, получаемая за счет исключения стадии экстраобработки, и экономия, получаемая за счет осуществления способа как части химического синтеза в большом реакционном сосуде, означают, что настоящий способ имеет значительное превосходство в получении препаратов из этого широко используемого фармацевтического продукта.

Другим преимуществом настоящего изобретения является то, что способ может быть осуществлен с использованием 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты непосредственно после того, как она будет собрана, например, фильтрацией, на последней стадии способа получения кислоты, например, химическим способом, который не требует тщательной сушки. Таким образом, материал, который может быть еще увлажнен растворителем (например, после стадии перекристаллизации, использующей гексан в качестве растворителя), может быть использован непосредственно в способе настоящего изобретения. Это представляет значительную экономию с точки зрения, времени и стоимости.

Еще одним преимуществом настоящего

изобретения является то, что способ дает очень высокий выход. Имеются минимальные потери материала в процессе выполнения способа.

Вместе взятые преимущества дают в результате очень простой и очень экономичный, эффективный, воспроизводимый способ.

S(+)-ибупрофен имеет свойства, отличные от свойств ибупрофена. Например, S(+)-ибупрофен плавится при 51 °C, что значительно ниже, чем точка плавления ибупрофена, который плавится при 75 - 77 °C. Следовательно, формирование S(+)-ибупрофена в таблетки и промежуточные сушка и стадии обработки должны выполняться при более низкой температуре, чем это возможно для ибупрофена. Это различие в точке плавления означает также, что некоторые технологии обработки, которые используются для ибупрофена, могут быть непригодными для S(+)-ибупрофена. К тому же трудно кристаллизовать S(+)-ибупрофен в форме маленьких кристаллов, возможно, из-за повышенной растворимости S(+)-ибупрофена в органических растворителях. Это приводит к трудностям в получении таблеток S(+)-ибупрофена с хорошими прочностью, растворимостью и биопригодностью. Неожиданно и, в частности предпочтительно, что способ настоящего изобретения является также пригодным для использования с S(+)-ибупрофеном для получения ценных композиций с превосходными свойствами, способными обеспечить получение таблеток с хорошими дезинтеграцией и биопригодностью.

Таблетированность, способность таблеток к дезинтеграции и растворимость зависят от размера первично агломерированных кристаллов в композициях, которые могут наблюдаться с помощью сканирующей микроскопии. Удельная поверхность (в $\text{м}^2 \cdot \text{г}^{-1}$) является важным показателем размера кристаллов и, поэтому способности и таблетированию. Композиции с высокой удельной поверхностью (например, $0,5 \text{ м}^2 \cdot \text{г}^{-1}$) (мелкие кристаллы) легко деформируются в процессе таблетирования с образованием прочно связанной матрицы ибупрофена, которая быстро не дезинтегрируется и не растворяется. Наоборот, композиции с низкой удельной поверхностью (например, $0,1 \text{ м}^2 \cdot \text{г}^{-1}$) с крупнокристаллической микроструктурой дают механически слабые таблетки. Однако последние имеют превосходные способность к дезинтеграции и время растворения, т.к. отсутствует непрерывная матрица ибупрофена. Контролируя материал, в процессе обработки находят равновесие между мелкокристаллической структурой с превосходной таблетированностью и крупнокристаллической структурой с улучшенными дезинтегрируемостью и биопригодностью. В частности преимуществом настоящего изобретения является то, что удельная поверхность, требующаяся для конкретного препарата, может быть получена изменением условий процесса, например, температуры, относительных количеств исходных материалов, скорости охлаждения и т.д.

Является пригодным, когда удельная

поверхность агломератов находится в пределах от 0,05 до 0,8 м²·г⁻¹, предпочтительно в интервале 0,1 - 0,5 м²·г⁻¹, и наиболее предпочтительно в интервале 0,20 - 0,40 м²·г⁻¹.

Средний размер агломератов может быть выбран в качестве требуемого для предусматриваемого применения. Является пригодным, когда средний размер агломератов находится в интервале 50 мкм - 2 мм, предпочтительно средний размер агломератов находится в интервале 100 мкм - 1 мм, более предпочтительно средний размер агломератов находится в интервале 200 - 500 мкм и наиболее предпочтительно средний размер агломератов находится в интервале 250 - 350 мкм. Средний размер агломератов может быть измерен ситовым анализом, например, с использованием комплекта вибросит.

Пригодной 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислотой является рацемическая кислота, в основном чистый (+)-энантиомер (S(+)-ибупрофен), в основном чистый (-)-энантиомер (R(-)-ибупрофен) или любая смесь двух энантиомеров, например, эвтектическая смесь. Термин "в основном чистый" используется, чтобы показать, что кислота имеет энантиомерную чистоту не менее 90%, которая находится в интервале 90 - 100%, предпочтительно выше 95%, более предпочтительно выше 99%, и наиболее предпочтительно выше 99,5%, например, выше 99,9%. Может быть использована любая фармацевтически приемлемая соль ибупрофена или S(+)-ибупрофена. Предпочтительными солями являются натриевая соль S(+)-ибупрофена и (S)-лизинатная соль. S(+)-ибупрофена. Наиболее предпочтительно, 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислотой является ибупрофен или S(+)-ибупрофен.

Предпочтительно, агломераты содержат 80 - 94% 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты и 6 - 20% компонента крахмала, более предпочтительно 85 - 98% 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты и 7 - 15% компонента крахмала, и наиболее предпочтительно агломераты содержат 87 - 92% 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты и 8 - 13% компонента крахмала. В особенно предпочтительном варианте осуществления изобретения агломераты содержат 88 - 91% 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты и 9 - 12% компонента крахмала.

Компонент крахмала может содержать крахмал или смесь двух или более крахмалов. Пригодные крахмалы включают, например, картофельный крахмал, кукурузный крахмал, маисовый крахмал и пшеничный крахмал. Используемый здесь термин "крахмал" включает в себя также предварительно желатинизированные крахмалы. Предварительно желатинизированным крахмалом является крахмал, который химически и/или механически обрабатывается для того, чтобы разорвать все гранулы или часть гранул, отделенных от агрегатов, в присутствии воды. Пригодно, когда компонент крахмала состоит из маисового крахмала и/или предварительно желатинизированного маисового крахмала.

Предпочтительно компонент крахмала содержит маисовый крахмал и предварительно желатинизированный маисовый крахмал в массовом соотношении маисового крахмала к предварительно желатинизированному маисовому крахмалу в пределах от 25:1 до 1:25. Более предпочтительно отношение маисового крахмала к предварительно желатинизированному маисовому крахмалу находится в пределах от 10:1 до 1:10. Наиболее предпочтительно соотношение составляет от 5:1 до 1:1. В особенно предпочтительном варианте осуществления изобретения отношение маисового крахмала к предварительно желатинизированному маисовому крахмалу составляет 4:1. Предпочтительно агломераты содержат 3 - 12 мас.% маисового крахмала и 0,1 - 6,0 мас.% предварительно желатинизированного маисового крахмала. Более предпочтительно агломераты содержат 6,5 - 10,5 мас.% маисового крахмала и 1,5 - 2,5 мас.% предварительно желатинизированного маисового крахмала.

Система растворителей может представлять собой единичный растворитель или смесь одного или более растворителей, в которых недостаточно, частично или полностью растворяется 2-(4-изобутилфенил)пропионовая кислота или ее соль. Пригодно, когда система растворителей может содержать один или более из следующих растворителей: кетон (например, ацетон или метилэтилкетон), спирт, предпочтительно, C₁₋₆ спирты (например, метанол, этанол, пропан-1-ол и пропан-2-ол), углеводород (например, гексан, гептан и толуол), галоидзамещенный углеводород (например, дихлорметан), сложный эфир (например, этилацетат) или простой эфир (например, тетрагидрофуран или диэтиловый эфир). Предпочтительно система растворителей содержит кетон, спирт или углеводород. Более предпочтительно, система растворителей содержит водосовместимый или частично водосовместимый растворитель, например, кетоны (например, ацетон или метилэтилкетон) и C₁₋₆ спирты (например, метанол, этанол, пропан-1-ол, пропан-2-ол). Наиболее предпочтительно система растворителей содержит ацетон или ацетон, смешанный либо с гексаном, либо с гептаном. Отношение массы 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты к массе системы растворителей будет зависеть от конкретной используемой системы растворителей, растворимости кислоты в этой системе и физических свойств, например, удельной поверхности, которая требуется для получения агломератов. Аналогично объем воды, используемой в способе, может быть различным. Точные количества конкретной системы растворителей и воды могут быть определены известными методами.

Массовое отношение 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты к системе растворителей находится в интервале от 1:0,01 до 1:1000. Предпочтительно массовое отношение кислоты к системе растворителей находится в интервале от 1:0,05 до 1:100. Более предпочтительно массовое отношение лежит в интервале от 1:0,1 до 1:10 и наиболее предпочтительно массовое

отношение кислоты к системе растворителей лежит в интервале от 1:1 до 1:5.

Массовое отношение системы растворителей к воде лежит в интервале от 1: 0,1 до 1: 1000. Предпочтительно массовое отношение системы растворителей к воде лежит в интервале от 1:0,5 до 1:100 и наиболее предпочтительно массовое отношение лежит в интервале от 1:1 до 1:50.

Используемый здесь термин "поверхностно-активное вещество" охватывает эмульгаторы и смачиватели. Может быть использовано любое поверхностно-активное вещество, которое является фармацевтически приемлемым. Является пригодным, когда массовое отношение 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты к поверхностно-активному веществу находится в интервале от 5000:1 до 100:1. Предпочтительно массовое отношение находится в интервале от 4000:1 до 300:1 и более предпочтительно массовое отношение 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты к поверхностно-активному веществу находится в интервале от 3000:1 до 300: 1. Предпочтительно поверхностно-активным веществом является натрий лаурилсульфат.

Эмульсия может быть получена физическим перемешиванием системы растворителей и воды. Может быть использован любой способ смешения органической жидкости с водой физическим перемешиванием, например, энергичное перемешивание, встряхивание и гомогенизация. Предпочтительно эмульсия получается смешением системы растворителей и воды гомогенизатором.

Является пригодным, когда эмульсия получается при температуре в интервале 1 - 100°C при атмосферном давлении. Предпочтительно эмульсия получается в интервале температур 10 - 60°C, более предпочтительно - в интервале температур 15 - 50°C (например, при комнатной температуре) и наиболее предпочтительно в интервале 20 - 45°C. В особенно предпочтительном варианте осуществления изобретения эмульсия получается при 40 °C.

Кристаллизация может быть выполнена рядом способов, например, охлаждением эмульсии; выпариванием части растворителя; затравливанием; регулированием pH; смешением с дополнительной жидкостью, в которой 2-(4-изобутилфенил)пропионовая кислота меньше растворима, например, разбавлением pH; смешением с дополнительной жидкостью, в которой 2-(4-изобутилфенил)пропионовая кислота меньше растворима, например, разбавлением водой; или их комбинациями. Предпочтительно, кристаллизация выполняется контролируемым охлаждением эмульсии при гомогенизации или добавлением эмульсии к холодной воде с гомогенизацией.

Агломерат может быть получен физическим перемешиванием суспензии кристаллов 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты или ее соли в непосредственном контакте с компонентом крахмала; например, встряхиванием или перемешиванием мешалкой. Перемешивание должно быть достаточным для поддержания непосредственного контакта, но не слишком энергичным, иначе структура агломерата

будет разрушена. Предполагается, что агломераты образуются как результат поверхностного натяжения системы растворителей, связывающей вместе частицы кислоты и компонента крахмала, которые находятся в непосредственном контакте. Сначала получают хлопья, которые увеличивают свой размер и плотность с получением агломератов. Должно быть понятно, что агломераты являются твердым веществом. Также должно быть понятно специалистам, что кристаллизация и образование агломератов в зависимости от условий реакции может происходить настолько быстро, что они имеют место одновременно.

Агломераты могут быть собраны фильтрацией или центрифугированием, или другими методами, известными в технологии, с отделением твердой составляющей от поверхностного слоя жидкости. Предпочтительно, агломераты собираются фильтрацией или центрифугированием. Более предпочтительно, агломераты собираются фильтрацией.

Агломераты могут быть высушены известными в технологии способами. Является пригодным, когда агломераты сушатся при атмосферном давлении. Необязательно, агломераты могут перемешиваться или поворачиваться в процессе сушки, и, необязательно, агломераты могут сушиться при повышенной температуре, например, в интервале температур 20 - 60°C. Если агломераты содержат S(+)-ибупрофен, они предпочтительно сушатся в интервале температур 20 - 40°C.

Гомогенная природа агломератов настоящего изобретения может наблюдаться с помощью электронной микроскопии. Кроме того, гомогенность гранул подтверждается анализом образцов агломератов на содержание 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты методом жидкостной хроматографии высокого разрешения (ЖХВР).

Влагосодержание гранул, после сушки, может быть определено регистрированием массовых потерь равновесного образца агломерата после хранения над пятиокисью фосфора под вакуумом при комнатной температуре. Является пригодным, если влагосодержание агломератов находится в пределах от 0,1 до 3,0 мас. %. Предпочтительно влагосодержание агломератов находится в пределах от 0,5 до 1,5 мас. %.

Эмульсия, содержащая соль 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты, может быть получена нейтрализацией кислоты основанием с образованием соли на месте.

В более предпочтительном виде способ настоящего изобретения содержит:

a) растворение

2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты в системе растворителей с получением раствора,

b) смешение раствора с водной дисперсией компонента крахмала, содержащей поверхностно-активное вещество, с образованием эмульсии,

c) кристаллизацию с образованием суспензии, содержащей кристаллы 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты в

непосредственном контакте с компонентом крахмала,

d) перемешивание указанной суспензии с образованием агломератов, содержащих равномерно распределенную смесь кислоты и компонента крахмала,

e) сбор указанных агломератов и, необязательно,

f) сушку указанных агломератов.

В наиболее предпочтительном способе настоящее изобретение представляет способ получения фармацевтической композиции в виде агломератов, содержащих 70 - 97% S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты и 3 - 30% компонента крахмала, который содержит:

a) приготовление эмульсии, содержащей

1) мас. часть

2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты, 2) 0,1 - 0,2 мас. части системы растворителей,

3) 0,05 - 0,25 мас. части маисового крахмала,

4) 0,01 - 0,06 мас. части предварительно желатинизированного маисового крахмала,

5) 0,5 - 3,0 мас. части воды,

6) 0,0001 - 0,005 мас. части натрийлаурилсульфата в интервале температур 15 - 50°C;

b) смешение этой эмульсии с 1 - 10 мас. частями воды в интервале температур 0 - 20 °C с образованием суспензии, которая агломерирует,

c) сбор указанных агломератов фильтрацией и

d) сушку указанных агломератов.

Фармацевтические композиции, полученные вышеуказанными способами, являются новыми, промежуточными продуктами, используемыми для получения фармацевтических препаратов. Эти фармацевтические композиции составляют другой аспект настоящего изобретения.

Таким образом, настоящее изобретение представляет фармацевтическую композицию в виде агломератов, содержащих 70 - 97% 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты и 3 - 30 мас.% компонента крахмала. Предпочтительно, агломераты содержат 80 - 94 мас.% кислоты и 6 - 20 мас.% компонента крахмала, более предпочтительно, 85 - 93 мас.% кислоты и 7 - 15 мас.% компонента крахмала, и наиболее предпочтительно, агломераты содержат 87 - 92 мас.% 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты и 8 - 13 мас.% компонента крахмала. В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения агломерат содержит 88 - 91 мас.% 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты и 9 - 12 мас.% компонента крахмала. Предпочтительно

2-(4-изобутилфенил)пропионовая кислота содержит рацемическую форму или S(+)-энантиомер по существу в чистой форме.

Агломераты настоящего изобретения, содержащие

2-(4-изобутилфенил)пропионовую кислоту или ее соль и крахмал, являются пригодными для введения в фармацевтические препараты. Эти препараты составляют другой аспект настоящего изобретения. Соответственно настоящее изобретение представляет фармацевтический препарат, содержащий 70 - 99,98 мас.%, более предпочтительно 80 - 95

и наиболее предпочтительно 86 - 92 мас.% композиции настоящего изобретения вместе с одним или более фармацевтически приемлемым наполнителем.

Фармацевтически приемлемый

наполнитель может быть соединен с агломератами известными в технологии способами, например, осаждением или смешением. В предпочтительном варианте настоящего изобретения фармацевтически приемлемый наполнитель может быть введен в агломераты в процессе сушки агломератов, делая тем самым способ экономичным за счет исключения использования отдельных операций.

Агломераты могут быть высушены, например, в вакуумной вращающейся сушилке, в которой агломераты помещаются в сосуд, оборудованный перемешивающими лопастями, которые перемешивают агломераты необязательно под вакуумом и необязательно с нагреванием. После удаления воды и растворителей из агломератов может быть добавлен один или более фармацевтически приемлемый наполнитель, и смесь перемешивается лопастями мешалки в течение соответствующего периода времени с получением гомогенного фармацевтического препарата, который может быть необязательно просеян через сито требуемого размера перед тем, как материал будет прямо таблетироваться в таблетки. Альтернативно могут быть использованы сушильный барабан без мешалки или другой известный тип сушилки.

Пригодные фармацевтически приемлемые наполнители для использования в таких препаратах являются хорошо известными в фармацевтической промышленности. Предпочтительно, фармацевтически приемлемый наполнитель содержит один или более разбавителей (например, лактозу, фосфат кальция, декстрин, микрокристаллическую целлюлозу, сахарозу, крахмал, сульфат кальция или их смеси); и/или один или более смазывающих агентов (например, стеарат магния, стеариновую кислоту, стеарат кальция или их смеси); и/или одну или более текучих добавок (например, тальк или двуокись кремния) и/или одно или более связующих (например, микрокристаллическую целлюлозу) и/или один или более дезинтеграторов (например, микрокристаллическую целлюлозу, маисовый крахмал, натрий крахмалгликолят, низкозамещенную оксипропилцеллюлозу, альгинатную кислоту или натрийкроскармеллозу или их смеси). Более предпочтительный препарат содержит 90 - 99,98 мас.% композиции настоящего изобретения, 0,01 - 5% смазывающего агента и 0,01 - 5% текучей добавки. Может быть использован любой фармацевтически приемлемый смазывающий агент или такая текучая добавка. Предпочтительно замасливателем является стеарат магния. Предпочтительно текучей добавкой является коллоидная двуокись кремния.

В наиболее предпочтительном способе один или более смазывающих агентов и/или одна или более текучих добавок тщательно смешиваются с агломератами в процессе сушки с получением фармацевтического препарата, который пригоден для прямого

таблетирования в таблетки.

При терапевтическом применении препараты настоящего изобретения могут быть назначены для применения внутрь, ректально, парентерально или местно. Таким образом, терапевтические препараты настоящего изобретения могут быть представлены в любой из известных фармацевтических форм для приема внутрь, ректального, парентерального и местного применения. Препараты изобретения обычно получают в форме единичной дозировки. Предпочтительно единичная дозировка активного ингредиента составляет 50 - 1000 мг, например, 100 мг, 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг. Наполнителями, используемыми в получении этих композиций, являются наполнители, известные в фармацевтической промышленности.

Препараты для приема внутрь являются предпочтительными препаратами изобретения, и имеются известные фармацевтические формы для такого применения, например, таблетки и капсулы. Таблетки являются предпочтительной формой благодаря тому моменту, который составляет важное преимущественно препаратов настоящего изобретения, которые могут прямо таблетироваться в таблетки, содержащие высокую дозу ибупрофена, но с уменьшенными общими размерами по сравнению с другими таблетками, содержащими такую же дозу ибупрофена. Таблетки могут быть получены смешением агломератов настоящего изобретения с одним или более смазывающими агентами (например, стеаратом магния) и одной или более текучими добавками (например, коллоидная двуокись кремния) и образованием смеси в таблетках известными способами. Введение смазывающего агента и/или текучей добавки предпочтительно выполняется в процессе сушки агломератов, но может быть выполнено как отдельная стадия способа.

Такие таблетки, если требуется, могут быть обеспечены проникаемыми покрытиями, известными способами, например, при использовании фталата ацетатцеллюлозы. Подобным образом капсулы, например, жесткие или мягкие желатиновые капсулы, содержащие агломераты настоящего изобретения с или без дополнительных наполнителей, могут быть получены традиционными средствами и, если требуется, с нанесенными известным образом проникаемыми покрытиями. Таблетки и капсулы могут удобно содержать каждая от 50 до 1000 мг агломератов ибупрофен-крахмал. Предпочтительно, таблетки содержат 50 мг, 100 мг, 200 мг, 400 мг, 600 мг, 800 мг или 1000 мг 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты. Таблетки могут быть получены известным для специалистов образом так, чтобы обеспечить регулируемое высвобождение 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты или ее соли.

У традиционных ибупрофеновых препаратов, содержащих крахмал, могут иметься недостатки, обусловленные растрескиванием пленочного покрытия или сахарного покрытия. Считается, что это происходит как результат расширения сердцевины таблетки, вызванного

абсорбцией воды крахмалом. Эта проблема преимущественно минимизируется в препаратах настоящего изобретения, т.к. содержание крахмала является меньшим, чем содержание крахмала в традиционных препаратах.

Композиции и препараты настоящего изобретения, если требуется, могут быть скомбинированы с другими совместимыми фармакологически активными ингредиентами (например, болеутоляющие центрального действия, например, кодеин) и/или усиливающими агентами. Так, например, композиции могут быть скомбинированы с любым ингредиентом, вообще используемым в средствах от кашля и простуды, например, кофеин или другое ксантинпроизводное и/или другое болеутоляющее, и/или скелетно-мышечный релаксант, и/или противозастойное средство, и/или кашлеподавляющее, и/или отхаркивающее.

Подходящие антигистамины, которые предпочтительно не являются успокаивающими, включают в себя акривастин, астемизол, азетадин, азеластин, бромодифенгидрамин, бромфенирамин, карбиноксимиин, цетиризин, хлорфенирамин, ципрогептадин, дексбромфенирамин, дексхлорфенирамин, дифенгидрамин, абастин, катотифен, лодоксамид, лоратидин, левокубастин, меквитазин, оксатомид, фениндамин, фенилтолоксамин, пириламин, сетастин, тазифиллин, темеластин, терфенадин, трипеленамин или трипролидин. Подходящие каплеподавляющие агенты включают в себя карамифен, кодеин или декстрометсорфан. Подходящие деконгестанты включают в себя псевдоэфедрин, фенилпропаноламин и фенилэфрин. Подходящие отхаркивающие средства включают в себя гвафензин, нитрат калия, кваянколсульфонат калия, сульфат калия и терпингидрат.

2-(4-Изобутилфенил)пропионовая кислота является противовоспалительным, болеутоляющим и жаропонижающим агентом. Препараты настоящего изобретения поэтому предназначены для использования в лечении ревматоидных артритов, остеоартритов, анкилозных спондилитов, серонегативных болезней суставов, окосуставных нарушений и повреждений мягких тканей. Они также могут быть использованы в лечении послеоперационных болей, послеродовых болей, зубной боли, дисменореи, головной боли, скелетно-мышечных болей или болей при расстройств, связанных со следующим: респиративными инфекциями, простудой или гриппом, подагрой или ранней окостенелостью.

Изобретение иллюстрируется ниже следующими примерами. Был использован ибупрофен, выпускаемый серийно фирмой Boots Company PLC. S(+)-ибупрофен был получен растворением ибупрофена (-)-метилбензиламино аналогично тому, как описано в J. Pharm. Sci., 65 (1976), 269 - 273.

Обычно композиции получаемых агломератов исследовались с помощью электронной микроскопии. Удельная поверхность измерялась с применением Micromeritics Gemini инструмента с использованием пяти точек анализа при

парциальном давлении 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3 с использованием газообразного азота. Инструмент был калиброван с использованием стабильных порошков окиси алюминия, которые были аттестованы с использованием Micromeritics ASAP 200-инструмента.

Пример 1

Ибупрофен (200,0 г) был растворен в ацетоне (200 мл) при температуре 40°C. Этот раствор был добавлен при перемешивании и смеси маисового крахмала (30,0 г), натрийлаурилсульфата (240 мг) и воды (1200 мл) при 40°C, находящейся в 10-литровом сосуде с водоохлаждающей рубашкой. Полученная смесь была эмульгирована с помощью высокоскоростного многоцелевого эмульгатора Сильверсона, работавшего при минимальной скорости, требуемой для поддержания хорошей эмульсии. Смесь была охлаждена со скоростью 0,5 - 3,0°C/мин до образования агломератов. В этот момент эмульгатор был выключен, и охлаждение было продолжено при слабом перемешивании. Агломераты были собраны вакуумной фильтрацией и высушены при 40 - 50°C при атмосферном давлении. Удельная поверхность 0,56 м²/г.

Примеры 2 - 6

Следующие примеры были получены с использованием методики, описанной в примере 1, но с заменой маисового крахмала смесью маисового крахмала и предварительно желатинизированного маисового крахмала, как показано в таблице 1.

Пример 7

Ибупрофен (200 г) был растворен в теплой (> 40°C) смеси ацетона (166 мл) и гексана (7,2 мл). Этот раствор был добавлен к теплой смеси маисового крахмала (16,0 г), предварительно желатинизированного маисового крахмала (4,0), натрийлаурилсульфата (67 мг) и воды (334 мл), как описано в примере 1. Удельная поверхность полученного продукта была 0,40 м²/г.

Примеры 8 - 10

Примеры 8 - 10 были получены аналогично примеру 7, но количество гексана варьировалось, как показано в таблице 2.

Пример 11

Раствор ибупрофена (9 кг) в ацетоне (7,5 л) и гексане (325 мл) был нагрет до 40°C и затем добавлен к смеси маисового крахмала (720 г), предварительно желатинизированного маисового крахмала (180 г), натрийлаурилсульфата (3 г) и воды (15 л) при 40°C в 50-литровом сосуде производства Giustri Cosmix cream protuction, оборудованном водоохлаждающими средствами. Смесь была эмульгирована с применением гомогенизирующей головки, установленной на основание сосуда, и одновременно медленно перемешивалась со скоростью примерно 30 оборотов в минуту с помощью рамной мешалки с боковыми скребками. Температура эмульсии была понижена регулируемым охлаждением 0,3°C в минуту до тех пор, пока не происходит экзотермическое осаждение. Раствор был выдержан при этой температуре до образования агломератов. Гомогенизирующая головка была отключена,

и охлаждение продолжалось до достижения температуры 20°C. Продукт был собран вакуумной фильтрацией и затем высушен при 40 - 50°C. Удельная поверхность 0,28 м²/г.

Примеры 12 - 18

Примеры с 12 по 18 были получены аналогично примеру 11. Для каждого продукта были определены распределение частиц по размеру (ситовый анализ), удельная поверхность и внешний вид (электронная микроскопия, SEM ISI SS60). Полученные результаты показаны в таблице 3.

Образцы были соединены вместе для того, чтобы получить смеси с одинаковыми средними размерами частиц и удельной поверхностью. Примеры 12, 13 и 18 были соединены с получением партии А, а примеры 15, 16 и 17 были соединены с получением партии В. Эти партии были получены соединением продуктов из трех примеров с использованием смесителя (КЕК, размер 50 кг бочки) в течение 20 мин при 24 об/мин.

Полученные в примерах агломераты были проанализированы на содержание ибупрофена методом ЖХВР. Полученные результаты показаны в таблице 4.

Пример 19

Аналогично примеру 1 S(+)-ибупрофен (60 г) был растворен в теплом ацетоне (50 мл) при 35°C. Этот раствор был добавлен к смеси маисового крахмала (4,8 г), предварительно желатинизированного маисового крахмала (1,2 г), натрийлаурилсульфата (70 мг) и воды (350 мл) при 35°C с гомогенизацией. Смесь была охлаждена контролируемым образом, и агломераты были собраны фильтрацией и высушены. Удельная поверхность 0,36 м²/г.

Пример 20

Аналогично примеру 19 с использованием тех же количеств реагентов был получен ацетоновый раствор S(+)-ибупрофена при комнатной температуре, который был добавлен к смеси крахмала при комнатной температуре. Смесь перемешивалась при этой температуре до формирования агломератов, которые были собраны фильтрацией и высушены. Удельная поверхность 0,58 м²/г.

Примеры 21 - 29 были получены, как обобщено в таблице 5, со следующими примечаниями.

Пример 21

Пример 21 был получен аналогично примеру 19, но с изменением температуры органической фазы и водной фазы.

Пример 22

Органическая фаза была получена, как указано в таблице 5, и затем резко охлаждена при выливании в водную фазу при 12°C с гомогенизацией. Происходило быстрое осаждение агломератов. Прозрачность полученной жидкой фазы указывает на то, что большая часть крахмала была введена в эти частицы, и это было подтверждено изучением микрофотографий.

Примеры 23 - 29

В каждом примере органическая фаза комбинировалась с водной фазой с пониженным водосодержанием при 40°C. Состав каждой фазы приводится в таблице 6. Эта смесь была гомогенизирована с получением стабильной эмульсии. К эмульсии была прибавлена дополнительная вода, объем и температура, как в таблице 5, были

образованы агломераты, которые были собраны фильтрацией и высушены.

Измерения удельной поверхности были проведены с использованием установки Micromeritics Gemini instrument с азотом в качестве адсорбируемого газа, и для продуктов из примеров 22, 23 и 24 были сняты электронные микрофотографии (ISI SS60 SEM).

Результаты показаны в таблице 6.

Получение таблеток - Рацемический ибупрофен

Пять кг агломерата из примера 11 было взято как основа и смешано с стеаратом магния (0,8 мас. %) и коллоидной двуокисью кремния (0,1 мас.%). Этот материал был таблетирован на установке Manesty Betapress machine с 12,7 мм формующим инструментом глубокой кривизны. Были получены заготовки массой 666 мг, дающие одозировку ибупрофена 600 мг на таблетку (90% ибупрофена). Установка была настроена на производство таблеток с сопротивлением раздавливанию, равным 7 кГс, с применением низкого уровня предварительного уплотнения. Не было проблем с текучестью, расслоением или слипаемостью. Полученные таблетки были герметизированы в контейнерах на 24 ч перед испытаниями на стойкость к раздавливанию и на время дезинтеграции (способ из British Pharmacopoeia (BP), 1973). Измеренные характеристики суммированы в таблице 7.

Определение стабильности

Таблетки, полученные из агломератов ибупрофен-крахмал из примера 11, были покрыты 35 мг пленочного покрытия на основе оксипропилметилцеллюлозы и сравнивались с 600 мг таблетками ибупрофена с пленочным покрытием, полученными из гранул, полученных обычным высокосдвиговым процессом мокрого гранулирования. Испытания на длительную стабильность были проведены между этими таблетками и обычной производственной партией 600 мг таблеток ибупрофена с покрытием. Во всех случаях образцы хранились в контейнерах из полиэтилена высокой плотности с чашеобразными вкладышами из парафинированного алюминия. Результаты испытаний на стабильность приводятся в таблице 8. Испытания на растворимость были выполнены с использованием метода US Pharmacopoeia XXII, Apparatus II. Значения T50 и T90 являются временем достижения 50% и 90% соответственно стандартной концентрации лекарства, определенной спектрографически в процессе испытаний на растворимость. Начальное время растворимости таблеток из агломератов ибупрофен-крахмал является выше, чем время, обычно ассоциирующееся с таблетками ибупрофена. Результаты, полученные в течение 12-месячного периода времени, показывают, что таблетки, полученные из агломератов ибупрофен-крахмал, сохраняют практически постоянными значения растворимости при всех использованных условиях испытаний на стабильность.

Получение таблеток 2

Стеарат магния (0,8 мас. %) и коллоидная двуокись кремния (0,1 мас.%) были просеяны (500 мкм) и добавлены к партиям А и В (см. выше) соответственно. Полученные смеси

были смешаны в течение 20 мин (НЕК, размер 50 кг бочки) при скорости 24 об/мин. Партия А (смешанная) и партия В (смешанная) были таблетированы с использованием имитатора таблетирования.

5 Получение таблеток S(+)-ибупрофен

10 Продукты из примеров 22, 23 и 24 были просеяны через сито в 1400 мкм и смешаны с коллоидной двуокисью кремния (0,1 мас.%) и стеаратом магния 0,8 мас.%. Этот материал был таблетирован на имитаторе таблетирования имитированием получения 11 мм таблеток глубокой кривизны с заданной массой 444 мг (400 мг S(+)-ибупрофен на таблетку).

15 Полученные таблетки имели сопротивление раздавливанию свыше 4 кГс и время дезинтеграции менее 2 мин.

Формула изобретения:

1. Способ получения фармацевтической композиции в виде агломератов, содержащих 2-(4-изобутилфенил)пропионовую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль и крахмал, включающий: приготовление эмульсии, содержащей 2-(4-изобутилфенил)пропионовую кислоту или ее соли, систему растворителей, крахмал и воду, кристаллизацию с получением суспензии, содержащей кристаллы 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты или ее соли в непосредственном контакте с компонентом крахмала, перемешивание указанной суспензии с образованием агломератов, содержащих равномерно распределенную смесь 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты или ее соли и крахмала, сбор указанных агломератов, отличающийся тем, что агломераты содержат 70,0 - 97,0 мас.% 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты и 3,0 - 30,0 мас.% крахмала.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанная эмульсия дополнительно включает поверхностно-активное вещество.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что включает сушку указанных агломератов.

4. Способ по любому из пп.1 - 3, отличающийся тем, что агломераты содержат 87,0 - 92,0 мас.% 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты и 8,0-13,0 мас.% компонента крахмала.

5. Способ по любому из пп.1 - 4, отличающийся тем, что удельная поверхность агломератов составляет от 0,1 до 0,5 м²/г.

6. Способ по любому из пп.1 - 5, отличающийся тем, что средний размер частиц агломератов находится в пределах 200 - 500 мкм.

7. Способ по любому из пп.1 - 6, отличающийся тем, что массовое отношение 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты к системе растворителей находится в пределах от 1 : 1 до 1 : 50.

8. Способ по любому из пп.1 - 7, отличающийся тем, что система растворителей состоит из одного или более представителей группы, состоящей из углеводов, кетона или спирта.

9. Способ по любому из пп.1 - 8, отличающийся тем, что система растворителей состоит из одного или более представителей группы, состоящей из водосовместимого или частично водосовместимого кетона, C₁₋₆ спирта, гексана или гептана.

10. Способ по любому из пп.1 - 9, отличающийся тем, что компонент крахмала содержит маисовый крахмал и предварительно желатинированный крахмал, причем массовое отношение маисового крахмала к предварительно желатинированному маисовому крахмалу находится в пределах от 25 : 1 до 1 : 25.

11. Способ по любому из пп.1 - 10, отличающийся тем, что массовое отношение системы растворителей к воде лежит в пределах от 1 : 0,1 до 1 : 1000.

12. Способ по любому из пп.1 - 11, отличающийся тем, что присутствует поверхностно-активное вещество и массовое отношение 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты к поверхностно-активному веществу находится в пределах от 5000 : 1 до 100 : 1.

13. Способ по любому из пп.1 - 12, отличающийся тем, что 2-(4-изобутилфенил)пропионовую кислоту кристаллизуют охлаждением эмульсии или разбавлением водой.

14. Способ по любому из пп.1 - 13, отличающийся тем, что агломераты собирают фильтрацией.

15. Способ по любому из пп.1 - 14, отличающийся тем, что 2-(4-изобутилфенил)пропионовая кислота находится в рацемической форме.

16. Способ по любому из пп.1-15, отличающийся тем, что кислотой является, по существу, чистая S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовая кислота.

17. Фармацевтическая композиция в форме агломератов, обладающая противовоспалительным, болеутоляющим и жаропонижающим действием, содержащая активное вещество и фармацевтически приемлемый наполнитель, отличающаяся тем, что содержит в качестве активного вещества 2-(4-изобутилфенил)пропионовую кислоту, а в качестве наполнителя - крахмал

при следующем соотношении компонентов, мас. %: 2-(4-изобутилфенил)пропионовая кислота 70,0 - 97,0; крахмал 3,0 - 30,0.

18. Композиция по п.17, отличающаяся тем, что включает в основном 87,0 - 92,0 мас.% 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты и 8,0 - 13,0 мас.% компонента крахмала.

19. Композиция по п.18, отличающаяся тем, что компонент крахмала содержит 6,5 - 10,5 мас.% маисового крахмала и 1,5 - 2,5 мас.% предварительно желатинированного маисового крахмала.

20. Композиция по пп. 17 - 19, отличающаяся тем, что 2-(4-изобутилфенил)пропионовая кислота находится в рацемической форме.

21. Композиция по любому из пп.17 - 19, отличающаяся тем, что кислота является чистой S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислотой.

22. Фармацевтический препарат, отличающийся тем, что включает 70,0 - 99,98 мас. % композиции по пп.17 - 21 с фармацевтически приемлемым наполнителем.

23. Препарат по п.22, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемый наполнитель содержит один или более разбавителей, один или более смазывающих агентов, одну или более текучих добавок, и/или одно или более связующих, и/или один или более дезинтегрантов.

24. Препарат по п.23, отличающийся тем, что указанный фармацевтический препарат содержит 90,0 - 99,90 мас.% композиции по пп.17 - 21, 0,01 - 5,0% смазывающего агента, 0,01 - 5,0% текучей добавки.

25. Способ получения фармацевтического препарата, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемый наполнитель смешивают с фармацевтической композицией по пп. 22 - 24 в процессе сушки фармацевтической композиции.

40

45

50

55

60

Таблица 1

Пример	Маисовый крахмал (г)	Предварительно желатинизированный маисовый крахмал (г)
2	0	20
3	10	10
4	14	6
5	16	4
6	18	2

Таблица 2

Пример	Гексан/Ибупрофен (мас.%/мас.%)	Удельная поверхность продукта (м ² /г)
8	10	0,21
9	5	0,29
10	2,5	0,18

Таблица 3

Пример	Ситовый анализ, мкм			Удельная поверхность м ² /г
	нижн.	средн.	верхн.	
12	56	112	592	0,299
13	73	243	743	0,373
14	63	129	623	0,378
15	67	154	666	0,348
16	55	109	522	0,353
17	116	158	420	0,357
18	61	123	605	0,381
Партия А 12+13+18	56	112	532	0,351
Партия В 15-16+17	52	104	433	0,361
Плотность (г/см ³)				
			насыпная	на выходе
Партия А			0,42	0,54
Партия В			0,44	0,56

Таблица 4

	Партия II (%)	Партия А (%)
Содержание ибупрофена	89,6	83,4
Вода (Карл Фишер)	0,4	0,9
Ацетон (свободное пространство)	<0,1	<0,1
Гексан (свободное пространство)	<0,1	<0,1
Продукты разложения (ЖЧВР)	<0,1	<0,1

Таблица 5

Пример	S (+) (кг)	Органическая фаза			Водная фаза			Дополнит.		
		Ацетон (мл)	Т-ра (°C)	Вода (мл)	маисовый крахмал	предв. желатинизир. маисовый крахмал	НЛС (г)	Т-ра (°C)	Вода (мл)	Т-ра (°C)
21	1,0	200	40	2000	80	20	0,4	80	-	-
22	1,0	200	40	2000	80	20	0,4	12	-	-
23	1,0	200	40	400	80	20	0,4	40	1600	15
24	1,0	200	40	400	80	20	1,0	40	1600	12
25	1,0	200	40	400	80	20	1,0	40	1600	12
26	1,0	200	40	400	80	20	1,0	40	7000	15
27	0,7	140	40	400	80	20	1,0	40	1600	15
28	0,7	140	40	400	80	20	1,8	40	1600	12
29	0,4	80	40	400	80	20	1,0	40	1600	12

S (+) - S (+) - ибупрофен
НЛС - натрий лаурилсульфат.

Таблица 6

Пример	22	23	24
Удельная поверхность (м ² /г)	0,42	0,43	0,54

Таблица 7

Результаты испытаний на таблетированность.

Измерения	Значения	Стандартное отклонение
Масса (мг)	667,60	11,41
Толщина (мм)	7,34	0,04
Диаметр (мм)	12,69	0,01
Сопротивление раздавливанию (кГс)	7,81	1,78
Время дезинтеграции по ВР 1973 (с)	64	10

Таблица 8

Результаты испытаний на растворимость при 50 об/мин

а) Таблетки, получаемые из агломераторов ибупрофен-крахмала						
Время (месяцы)	Комн.		80 °С		40 °С	
	Т 50 (мин)	Т 90 (мин)	Т 50 (мин)	Т 90 (мин)	Т 50 (мин)	Т 90 (мин)
0	14,9	25,7				
8	13,3	25	10,9	21,9	10,8	20,9
6	15,7	26,2	8,1	17	11,4	20,9
12	10,9	20,8	7,8	17	10,3	28,6
в) Сравнительное изучение 600 мг таблеток ибупрофена						
Время (месяцы)	Комн.		Температура хранения			
			30 °С		40 °С	
	Т 50 (мин)	Т 90 (мин)	Т 50 (мин)	Т 90 (мин)	Т 50 (мин)	Т 90 (мин)
0	5,6	10,9				
3	6,1	15,1	6,6	16,7	7,8	20,5
6	5,9	13,4	6,0	14,8	8,4	20,4
12	5,6	11,9	6,7	14,3	20,9	32,2