

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1703-96

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **11. 06. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **13.06.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/000169**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16. 04. 97**
(Věstník č. 4/97)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K31/19

(71) Přihlášovatel:

AMERICAN HOME PRODUCTS
CORPORATION, Madison, NJ, US;

(72) Původce:

Humber Leslie George, North Brunswick,
NJ, US;

Reuter Gerald Louis, Plattsburgh, NY, US;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Břehová 1, Praha
1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Organolepticky přijatelný farmaceutický
přípravek**

(57) Anotace:

Řešení se zabývá organolepticky přijatelnými farmaceutickými přípravky, které obsahují kyselinu S(+)-(p-isobutylfenyl)-propionovou a kyselou složku. Tyto přípravky je možné podávat v mnoha různých formách, jako jsou práškové nebo granulované formy, tekuté formy, šumivé formy, žvýkáci tablety, pevné rychlerozpustné formy, pastilky, žvýkáci gummy, zubní čistící prostředky a žvýkáci formy pro veterinární účely.

CZ 1703-96 A3

Organolepticky přijatelný farmaceutický přípravek

č.j.	009124
poř. číslo	041197
ÚŘAD PRŮMYŠLOVÉHO VLASTNICTVÍ	PŘÍL.

Oblast techniky

5 Vynález se zabývá novými formami ibuprofenu. Vynález se týká především pevných přípravků pro podávání per os, které obsahují S(+)-ibuprofen a které jsou organolepticky přijatelné. Pro účely vynálezu jsou organolepticky přijatelné sloučeniny, látky a přípravky

10 takové sloučeniny, látky a přípravky, které při kontaktu s chuťovými buňkami příjemce nenarušují jeho smyslové vnímání, zvláště vnímání chuti. Organolepticky přijatelné pevné přípravky podle vynálezu obsahují S(+)-ibuprofen, který nemá nepříjemnou hořkou chuť

15 charakteristickou pro racemické směsi ibuprofenu.

Dosavadní stav techniky

20 Vynález se zabývá organolepticky přijatelnými formami ibuprofenu. Racemické směsi ibuprofenu, které se běžně používají jako analgetika a antipyretika, mají hořkou chuť a proto vyvolávají při podávání per os nepříjemné pocity.

25 Ani aromatizační přísady, jako je banánová, pomerančová, citrónová, skořicová, jahodová nebo malinová příchut', nejsou schopny tuto nežádoucí chuť zakrýt. Zamaskovat hořkou chuť je obecně velmi těžké, pokud tato chuť nenapodobuje očekávanou přirozenou chuť aromatizační přísady. Z tohoto důvodu nejsou v mnoha

30 dávkových formách pro perorální použití, například ve žvýkacích tabletách nebo v tekutých formách pro podávání per os, farmaceutické látky s hořkou chutí podávány. Rychlerozpustné dávkové formy publikované v

patentových přihláškách U.S. Pat. Nos. 4,305,502 a
4,371,516 (obě od Gregoryho a kol.) jsou vyrobeny tak,
že se ve vodě během několika vteřin rozpadnou a v
dutině ústní se rozloží slinami. Tyto dávkové formy
5 jsou však vhodné pouze pro léčiva, jejichž chuť je
~~neutrální nebo jen mírně nepříjemná a lze ji zakrýt~~
aromatizačními přísadami.

V patentových přihláškách U.S. Pat. Nos.
10 4,835,186 (Reuter a kol.), 4,835,187 (Reuter a kol.) je
popsána a nárokována suchá forma ibuprofenu ve spreji,
kde je ibuprofen podáván v malých potahovaných
částicích, které mohou projít dutinou ústní bez
vyjádření nepříjemné chuti.

15 Ibuprofen se prodává jako Advil® od
Wyeth-Ayerst Laboratories, divize American Home
Products Corporation. Wyeth-Ayers Laboratories prodává
také suspenzi pro děti Children's Advil® Suspension,
což je sacharosou oslazená tekutá suspense s příchutí
20 ovoce pro perorální podávání.

Podstata vynálezu

Ibuprofen je kyselina
25 $(\pm)$ -(p-isobutylfenyl)-propionová, známá také jako
kyselina α -methyl-4-(2-methylpropyl)benzen-octová;
kyselina p-isobutylhydratropová; nebo kyselina
~~2-(4-isobutylfenyl)propionová;~~ jejíž strukturu
zobrazuje vzorec:

30

Ibuprofen je nesteroidní antiflogistikum (NSAID) s analgetickým a antipyretickým účinkem. Používá se k tlumení bolesti a zánětu u různých onemocnění, včetně rýmy, bolestí zubů, bolestí hlavy, 5 bolestí zad, menstruačních bolestí (dysmenorey), bolestí svalů a také bolestí u premenstruálního syndromu, reumatoidní artritidy a osteoartritidy, a také ke snižování teploty.

10 Stejně jako ostatní nesteroidní antiflogistika je ibuprofen často předepisován v mnoha formách pro léčbu bolesti spojené se zánětem, a to zvláště malé a chronické bolesti. Jednou z jeho nevýhod je nepříjemná hořká chuť, která snižuje jeho přijatelnost v mnoha 15 dávkových formách pro podávání per os. Jak je zmíněno výše, tuto hořkost je možné buď zakrýt pomocí ochucených nebo oslazených médií, nebo je možné tablety ibuprofenu potahovat látkami, které při podávání tablet 20 do dutiny ústní zabrání jejich kontaktu s chuťovými pohárky. Použitím těchto způsobů se ale hořká chuť nezakryje dostatečně pro všechny příjemce. Navíc při použití těchto způsobů zamaskování hořké chuti se prodlužuje doba a zvyšují se výdaje na výrobu mnoha perorálních preparátů.

25 S(+)stereoisomer ibuprofenu, zde v textu označený také jako kyselina (+)2-(p-isobutylfenyl)-propionová, ibuprofenový eutomer nebo eutomer ibuprofenu, nemá nepříjemnou hořkou chuť jako racemická směs ibuprofenu. S(+)stereoisomer 30 ibuprofenu podle vynálezu, zde popsáný také jako eutomer ibuprofenu, který neobsahuje R(-) formy, dává možnost výroby mnoha různých forem ibuprofenu, a to

zvláště pevných dávkových forem pro perorální podávání, farmaceuticky a organolepticky přijatelných.

5 Nejenže lze vyrábět organolepticky přijatelné perorální formy ibuprofenu, ale zároveň je při výrobě ibuprofenu možné vynechat postupy pro zamaskování jeho
10 hořké chuti nebo postupy na potahování tablet. Technika potahování farmaceutických látek je často nedokonalá a tak dochází ke kontaktu sloučeniny s chuťovými pohárky. Při kousání tablety příjemcem se potahová vrstva poruší a dojde k uvolnění účinné látky s hořkou chutí.
15 Použitím chuťově přijatelné základní složky je u lékových forem podle vynálezu vyloučeno uvolnění nepříjemně chutnajících látek. Toto zlepšení nejenže zvyšuje prodejnost a snižuje výrobní náklady těchto
lékových forem, ale zvyšuje i compliance příjemce při dodržování předepsaného dávkového režimu.

Vynález se zabývá organolepticky přijatelnými
20 přípravky pro perorální podávání, jejichž součástí je S(+)-stereoisomer ibuprofenu. Tyto perorální přípravky obsahují takové aktivní složky nebo léky pro perorální podávání, které při styku s chuťovými a nebo čichovými receptory příjemce nevyvolávají vjem nepříjemné chuti. Mezi tyto přípravky se řadí organolepticky přijatelné
25 tekuté roztoky ibuprofenu, jeho suspence, emulze, sirupy, koloidy, sáčky, tablety, včetně žvýkacích, bukální a sublinguální tablety, prášky nebo granulované přípravky, šumivé přípravky, oplatky, pastilky, pasty, pěny, zubní čistící prostředky, gely a další. Součástí
30 vynálezu jsou také organolepticky přijatelné preparáty pro veterinární použití, zvláště pro podávání domácím zvířatům, jako jsou psi a kočky.

Podstatou vynálezu je organolepticky přijatelná forma ibuprofenu, ve které je ibuprofen nahrazen eutomerem ibuprofenu. Tato sloučenina se podává perorálně, její účinek je popsán výše. Eutomer
5 ibuprofenu lze podávat s vodou, ovocnými šťávami, nealkoholickými nápoji, mlékem nebo s dalšími tekutinami nebo nápoji, které jsou při podávání léků per os běžně používány. Eutomer ibuprofenu lze podávat také v jídle, kdy je konzumován ve své přirozené
10 podobě. Těmto způsobům podávání závislým na jídle nebo pití, dává přednost většina pacientů, zvláště dětských.

Je vhodné, aby přípravky s obsahem eutomeru ibuprofenu podle vynálezu obsahovaly také určité množství kyselé složky, která udržuje pH přípravku pod
15 7, nejlépe mezi 2 a 6. Mezi farmaceuticky přijatelné kyseliny vhodné k tomuto účelu patří běžně užívané potravinářské kyseliny jako je kyselina citrónová, vinná, jablečná, fumarová, mléčná, adipová, askorbová, asparagová, erythorbová, glutamová, jantarová a další
20 kyseliny.

Přípravky s obsahem eutomeru ibuprofenu podle vynálezu se používají a dávkují stejným způsobem jako na trhu dostupné tablety a kapsle s obsahem ibuprofenu.
25 Odborníkům je známo, že odpověď na ibuprofen je, stejně jako u ostatních nesteroidních antiflogistik, u různých příjemců různá. Počáteční doporučovanou dávkou je ta dávka, která je účinná u většiny příjemců. V průběhu léčby se dávkování upravuje podle individuálních potřeb
30 příjemce a jeho odpovědi na léčbu.

Eutomer ibuprofenu podle vynálezu je vhodné podávat v nejmenší dávce, při které je dosaženo

požadovaného fyziologického účinku. Jednotlivá dávka
eutomeru ibuprofenu pro léčbu malé bolesti činí pro
malé děti pouze 5 až 10 mg, pro dospělé až 1 g a více,
s výhodou 50 až 800 mg, nejlépe 100 až 400 mg. Při

5 léčbě chronické bolesti se doporučená denní dávka

~~pohybuje mezi 600 a 3200 mg, v režimech 300 mg~~

čtyřikrát denně nebo 400 mg, 600 mg nebo 800 mg třikrát
nebo dvakrát denně. Dávkování je nutné přizpůsobit
individuálním potřebám pacienta podle jeho zdravotního
10 stavu a podle typu podávaného farmaceutického přípravku
podle vynálezu, přičemž maximální denní dávka je 3200
mg. Farmaceutické přípravky uvedené dále v příkladech,
mohou obsahovat různá množství eutomeru ibuprofenu, tak
jak jsou popsána výše.

15

Eutomer ibuprofenu nedává farmaceutickým
přípravkům s jeho obsahem žádnou nepříjemnou chuť, ale
všechny zde popsané přípravky mohou pro zlepšení vůně,
chuti a žádoucnosti přípravku samozřejmě obsahovat

20

sladidla a aromatizační přísady. Jako sladidlo je možné
použít kterékoli farmaceuticky přijatelné sladidlo,
například melasu, glycin, kukuřičný sirup, cukr jako je
sacharosa, glukosa, fruktosa a cukrářský cukr,
sorbitol, sacharin, sacharin sodný, sacharin vápenatý,
25 aspartam (obchodní značka Nutrasweet®, Nutrasweet
Company, Deerfield, Illinois), stevioisid,
neohesferidyldihydrochalkon, glycyrrhizu, perilaldehyd,
xylitol, dextrosu, manitol, laktosu a další.

30

Přípravky podle vynálezu mohou obsahovat také
farmaceuticky přijatelná vehikula, plniva,
rozpouštědla, kluzné látky, dezintegrační činidla,
suspendující nebo stabilizační látky a pojiva včetně
stearátu hořečnatého, laurylsulfátu sodného,

mikrokrystalické celulosy, polyvinylpyrrolidonu, želatiny, kyseliny alginové, arabské gumy, citrátu sodného, komplexních křemičitanů, uhličitanu sodného, glycinu, dextrinu, sacharosu, sorbitolu, 5 hydrogenfosforečnanu vápenatého, síranu vápenatého, laktosu, kaolínu, manitolu, chloridu sodného, talku, suchého škrobu (např. kukuřičného, bramborového nebo tapiokového škrobu), práškového cukru a dalších.

10 Přípravky podle vynálezu obsahují eutomer ibuprofenu v práškových nebo granulovaných dávkových formách. Eutomer ibuprofenu je možné perorálně podávat v jeho přirozené formě jako prášek nebo granule. Příjemce může tuto práškovou nebo granulovanou formu 15 zapít nebo zajíst. Vzhledem k tomu, že objem S(+)eutomeru ibuprofenu při výše popsaném dávkování je relativně malý, je vhodné přidat do práškových nebo granulovaných dávkových forem jednu nebo více organolepticky přijatelných práškových farmaceutických složek. Tyto sloučeniny mohou mít přidruženou 20 farmaceutickou účinnost, nebo může jít jen o plnidla, sladidla a další zde již popsané látky. Eutomer ibuprofenu je vždy možné podávat spolu s přídatnými složkami, které jsou v množství přijatelném pro příjemce. 25

S(+)eutomer ibuprofenu může být také podáván v organolepticky přijatelné tekuté dávkové formě, nejlépe s kyselou složkou. Tyto tekuté formy jsou připraveny na vodní bazi.

30 Mezi tekuté přípravky patří jakékoli použití eutomeru ibuprofenu v tekutých dávkových formách, včetně přidání čistého eutomeru ibuprofenu do běžně

užívaných nápojů, jako je voda, sodová voda, ovocný džus, káva, čaj, nealkoholické nápoje, mléko a další. Je výhodné, pokud tyto tekuté přípravky obsahují kyselou složku, která udržuje pH přípravku menší než 7, zvláště mezi 2 a 6. Objem jednotlivé dávky eutomeru ibuprofenu a kyselé složky je poměrně malý, proto je vhodné k účinné složce přidat malé množství jedné nebo více farmaceuticky elegantních a organolepticky přijatelných složek v textu výše popsanych.

Tekutý perorální přípravek podle vynálezu obsahuje ve 100 ml 0,8 až 4 g eutomeru ibuprofenu, 0,1 až 2 g látek stabilizujících suspensi, 20 až 70 g jednoho nebo více aromatizačních prostředků, 30 až 70 g vody a 0,1 až 2 g farmaceuticky a organolepticky přijatelné potravinářské kyseliny, jako je kyselina citrónová nebo fosforečná. Vhodnými suspendujícími látkami jsou xantanová guma, mikrokrystalická celulóza, karboxymethylcelulóza sodná a polysorbát 80. Přípravky podle vynálezu jsou uvedeny dále v příkladech.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

složka	g/100 ml	g/15 l
xantanová guma	0,15	22,5
mikrokrystalická celulóza	0,75	112,5
benzoát sodný, NF	0,25	37,5
monohydrát kyseliny citrónové, USP	0,95	142,5
sacharósa, NF	50,0	7500,0
kukuřičný sirup	20,0	3000,0
eutomer ibuprofenu	2,0	300,0

	karboxymethylcelulo sa sodná, USP	0,10	15,0
	polysorbát 80, NF	0,30	45,0
	červená barva FDC 40	0,30	2,25
5	edetát disodný, USP	0,05	7,5
	umělé citrónové aroma	0,16	24,0
	kyselina fosforečná	q.s. do pH 3,0-3,5	q.s. do pH 3,0-3,5
	čištěná voda	q.s. do 100 ml	q.s. do 15 000 ml

10

První díl tekutého perorálního preparátu se připraví dle následujícího popisu. Do duplikátoru vybaveného míchadlem se umístí roztok sorbitolu a glycerin. Roztok se pokropí karboxymethylcelulósou sodnou a 10 minut se míchá, až je karboxymethylcelulósa vlhká. Poté se směs ohřeje na 70°C a míchá se tak dlouho, dokud není guma úplně hydratována. Směs se ochladí na 45°C a přidá se do ní polysorbát 80. Za stálého míchání je směs ochlazena na 30°C. Do směsi se opatrně nastříká eutomer ibuprofenu a míchání pokračuje 15 minut.

25

Druhý díl se připravuje následujícím způsobem. Požadované množství vody se nalije do nádoby s mixérem, který je opatřen lopatkami. Do vody se pomalu přidává xantanová guma, která se 25 minut hydratuje mixováním při středním stříhovém namáhání. Do oddělené nádoby s mixérem opatřeným lopatkami se nalije množství vody odpovídající 30 až 40% objemu celé dávky (4 500 až 6 000 ml). Na vodu se nastříká mikrokrytalická celulósa a mixuje se při středním stříhovém namáhání 30 minut, dokud není celulósa úplně dispergována.

30

Požadované množství roztoku xantanové gumy z prvního dílu se přidá do celulósové suspence a mixuje

se 15 minut nebo tak dlouho, dokud není suspence
jednotná. Pomalu se přidá sacharósa a mixuje se 15
minut nebo tak dlouho, dokud jsou částice sacharósy
patrné. Přidají se barviva, například červená barva FDC
5 40, a mixují se, dokud se nerozptýlí ve směsi.

Po přidání roztoku z prvního dílu se směs 15
minut pomalu mixuje. Do směsi se přidá benzoát sodný,
edetát disodný, kyselina citrónová a aromatizační
10 přísada, přičemž po každém přidání se směs 5 minut
mixuje. Za stálého mixování se přidává kyselina
fosforečná tak dlouho, dokud se pH přípravku neustálí
mezi 3,0 a 3,5. Doplní se voda a přípravek se mixuje,
dokud není homogenní.

15

Příklad 2

Jiný tekutý přípravek pro podávání per os
obsahující S(+)-ibuprofen má toto složení:

20

	složka	g/100 ml	g/15 l
	xantanová guma	0,15	22,5
	mikrokrystalická celulosa	0,75	112,5
25	benzoát sodný, NF	0,25	37,5
	vodná kyselina citrónová, USP	0,95	142,5
	sacharosa, NF	50,0	7500,0
	glycerin, USP	10,0	1500,0
	roztok sorbitolu, USP	10,0	1500,0
30	eutomer ibuprofenu	2,0	300,0
	karboxymethylcelulo sa sodná, USP	0,10	15,0
	polysorbát 80, NF	0,30	45,0

	červená barva FDC	0,15	2,25
	40		
	edetát disodný, USP	0,05	7,5
	umělé citronové	0,16	24,0
	aroma		
5	kyselina	q.s. do pH 2,5-3,5	q.s. do pH 2,5-3,5
	chlorovodíková		
	čištěná voda, USP	q.s. do 100 ml	q.s. do 15 000 ml

10 Roztok sorbitolu a glycerin se odměří do
duplikátoru vybaveného míchadlem. Do tohoto roztoku se
nastříká karboxymethylcelulosa sodná a míchá se 10
minut, nebo tak dlouho, dokud nejsou všechny částice
vlhké. Směs se ohřeje na 70°C a míchá se, dokud není
guma úplně hydratována. Směs se ochladí na 45°C a přidá
15 se do ní polysorbát 80. Za stálého míchání je směs
ochlazena na 30°C, pomalu se do ní přidá eutomer
ibuprofenu a míchání pokračuje do vytvoření suspence
ibuprofenu.

20 Roztok xantanové gumy se připravuje jako 1%
roztok xantanové gumy ve vodě. Xantanová guma se pomalu
přidává do vody a pak se 25 minut mixuje při vysokém
stříhovém namáhání. Do oddělené nádoby vybavené mixérem
se nalije množství vody ekvivalentní 30 až 40%
hmotnosti z objemu celé dávky (4500 až 6000 ml). Do
25 vody se nastříká mikrokrytalická celulosa a 30 minut
(nebo dokud není zcela suspendována) se mixuje při
středním stříhovém namáhání. Do suspence
mikrokrytalické celulosy se přidá žádané množství
roztoku xantanové gumy a mixuje se 15 minut, nebo tak
30 dlouho, dokud není suspence homogenní.

Do roztoku xantanové gumy se pomalu přidá
sacharosa a směs se mixuje 15 minut nebo tak dlouho,

dokud jsou jednotlivé částice sacharosy zřetelné. Přidá se barvivo, pomalu se přidá požadované množství suspense ibuprofenu a směs se mixuje 15 minut. Postupně se přidá benzoát sodný, edetát disodný a kyselina citrónová, přičemž po každém přidání se směs 5 minut mixuje. Za stálého míchání se přidává kyselina chlorovodíková tak dlouho, dokud se pH přípravku neustálí mezi 2,5 a 3,5. Doplní se voda a přípravek se mixuje, dokud není homogenní.

Příklad 3

Žvýkáci tablety s obsahem eutomeru ibuprofenu

Součástí vynálezu jsou také žvýkáci tablety s obsahem eutomeru ibuprofenu. Jde o přípravky v oboru běžně známé, farmaceuticky a organolepticky přijatelné. Tyto přípravky obsahují a) eutomer ibuprofenu v dávkových množstvích zde popsaných; b) pevnou okyselující složku, jako jsou výše popsané potravinářské kyseliny, a to v dávkách od 5 do 400 mg, s výhodou od 10 do 200 mg; c) 50 mg až 5 g, s výhodou 100 mg až 1 g farmaceuticky a organolepticky přijatelných vehikul, jako jsou dextráty, maltodextriny, laktosa, modifikované potravinářské škroby, stearát hlinitý, base žvýkáci gumy, jakostní lisovatelné potravinářské cukry a další látky použitelné jako plnidla a nosiče. Volitelně mohou tyto žvýkáci tablety obsahovat do 100 mg farmaceuticky přijatelných kluzných látek a lubrikantů. Obsah jednotlivých složek ve žvýkáci tabletě je tento:

složka	v 1 tabletě	v 1000 tabletách
--------	-------------	------------------

	eutomer ibuprofenu	200 mg	0,200 kg
	kyselina citrónová, USP		0,030 kg
	manitol, USP		0,532 kg
	práškový		0,144 kg
5	polyethylenglykol, 8000, NF		
	příchuť Marshmallow-P3863, H.Kohnstamm and Co.		0,00480 kg
	stearát hořečnatý, USP		0,00580 kg
10	teoretická hmotnost tablety	916,6 mg	

Výroba žvýkacích tablet s obsahem eutomeru
ibuprofenu:

15 upozornění: všechny kroky musí být prováděny v
prostředí, ve kterém relativní vlhkost nepřesahuje 30%
a teplota nepřesahuje 27°C (80°F).

20 V míchadle se 10 minut mísí eutomer ibuprofenu,
sorbitol, kyselina citrónová, polyethylenglykol 9 000 a
spearmintová příchuť. Nově vzniklá směs se střední
rychlostí umele na mlýnku se sítí # 14 a noži dopředu.
Po přidání stearátu hořečnatého se směs 1 minutu míchá.
25 Rozmíchaná směs se lisuje do tablet příslušné hmotnosti
pomocí okrouhlého razicího a lisovacího stroje o ploše
16 mm, se zešíkmenými okraji.

30 Součástí vynálezu jsou také šumivé nebo pěnivé
přípravky s obsahem eutomeru ibuprofenu. Mezi takové
přípravky patří všechny farmaceutické přípravky s
obsahem eutomeru ibuprofenu v šumivé formě, zvláště ty,
které obsahují šumivou nebo pěnivou kombinaci

organolepticky přijatelné kyseliny, jako je jakostní potravinářská kyselina, a uhličitanu. Farmaceuticky přijatelné kyseliny vhodné pro použití do těchto přípravků jsou kyseliny citrónová, vinná, jablečná, fumarová, adipová, askorbová, asparagová, erythorbová, glutamová, jantarová a další. Jako součást kyselé složky je možné použít také glycin, je ale vhodné, aby neměl většinový podíl. Je výhodné, pokud šumivý přípravek obsahuje více kyselé složky než uhličitanu a pH šumivého roztoku je menší než 7, lépe menší než 6.

Jako uhličitan je možné použít kterékoli farmaceuticky a organolepticky přijatelné šumivé nebo pěnivé uhličitan, například hydrogenuhličitan sodný, uhličitan draselný, uhličitan sodný, uhličitan vápenatý, uhličitan amonný, uhličitan hořečnatý a další. Kyselé a uhličitanové složky v přípravcích podle vynálezu obsahuje jednu nebo více kyselin a uhličitanů.

Obecně obsahují šumivé nebo pěnivé přípravky podle vynálezu účinný eutomer ibuprofenu spolu s účinným množstvím kyselé a uhličitanové složky. Podíl jednotlivých složek je tento: a) požadované množství eutomeru ibuprofenu, b) 0,5 až 50% hmotnosti tvoří kyselé složky, c) 0,5 až 50% hmotnosti tvoří uhličitanová složka.

Jednotlivá dávka léku obsahuje například: a) 50 - 800 mg kyseliny (+)-2-(p-isobutylfenyl)-propionové, b) 1 - 8 g kyseliny citrónové, nebo ekvivalentní množství jedné nebo více farmaceuticky přijatelných kyselin zde popsaných, c) 1 - 8 g hydrogenuhličitanu sodného, nebo ekvivalentní množství jednoho nebo více farmaceuticky přijatelných uhličitanů zde popsaných.

Jednotlivé složky v přípravcích podle vynálezu jsou různé v závislosti na dávkování léku, na požadovaném stupni šumivosti nebo pěnivosti a na pH nápoje, ve kterém bude přípravek podáván.

5

Vedle těchto tří základních složek obsahují šumivé nebo pěnivé přípravky podle vynálezu ještě další farmaceuticky a organolepticky přijatelné složky, jako jsou plnidla, aromatizační prostředky, barviva, sladidla, látky tmelící, farmaceuticky přijatelné látky
10 pohlcující pachy, parfémy a další. Přípravky podle vynálezu mohou obsahovat další farmaceuticky účinné látky, jako jsou analgetika, antihistaminika, antacida, protiplynové látky a další. Následují příklady šumivých a pěnivých přípravků podle vynálezu.

15

Šumivé prášky s obsahem eutomeru ibuprofenu

20

Smícháním kterékoli z následujících kombinací spolu s přídavnými látkami nebo bez nich se získá jedno sto dávek šumivého nebo pěnivého prášku podle vynálezu.

Příklad 4

25

- a) 1,000 až 80,000 mg eutomeru ibuprofenu
- b) 100 g kyseliny vinné
- c) 100 g hydrogenuhličitanu sodného

Příklad 5

30

- a) 1,000 až 80,000 mg eutomeru ibuprofenu
- b) 150 g kyseliny jablečné
- c) 150 g kyseliny fumarové
- d) 100 g uhličitanu vápenatého
- e) 200 g uhličitanu hořečnatého
- f) 100 g fruktosy

Příklad 6

- 5 a) 1,000 až 80,000 mg eutomeru ibuprofenu
b) 250 g kyseliny citrónové
c) 125 g uhličitanu draselného
d) 100 g uhličitanu amonného

Příklad 7

- 10 a) 1,000 až 80,000 mg eutomeru ibuprofenu
b) 10 g kyseliny citrónové
c) 10 g hydrogenuhličitanu sodného
d) 40 g sacharosu
e) 10 g sorbitolu
f) 10 g manitolu
g) 10 g hydroxypropylcelulosy
15 h) 5 g karboxymethylcelulosy

Příklad 8

Šumivé tablety s obsahem eutomeru ibuprofenu

Na jeden tisíc 200 mg tablet:

20

číslo	složka	množství
1	eutomer ibuprofenu, mikronizovaný prášek*	3 100 g
2	hydrogenuhličitan sodný	1 000 g
25 3	kyselina vinná	300 g
4	kyselina citrónová	650 g
5	polyethylenglykol 6000	250 g

teoretická hmotnost tablety 2,5 g

30

*mikronizovaný prášek se získá rozemletím eutomeru ibuprofenu na prášek, jehož částice nejsou větší než 50 mikronů.

Výrobní postup:

upozornění: všechny kroky následující za krokem #1 je nutné provádět v prostředí, kde relativní vlhkost nepřesahuje 30%.

5

1. Složky číslo 1,2,3 a 4 se 4 hodiny suší při 105°C.

2. Složky číslo 1,2,3 a 4 se mísí tak dlouho, až vznikne homogenní prášek.

10

3. Směs z kroku #2 se prosije sítím se 60 oky.

4. Sítím se 60 oky se prosije složka číslo #5.

5. Prosátá složka číslo #5 se vmíchá do směsi z kroku #3.

15

6. Směs se na 16 mm, plochém razicím a lisovacím stroji se zešikmenými okraji lisuje do 2,0 g tablet.

Návod k použití:

20

Před podáním se tablety rozpustí ve sklenici vody (cca 3 dcl).

Příklad 9

Šumivé granule s obsahem eutomeru ibuprofenu

25

K výrobě 1000 sáčků se použijí složky z příkladu #8, s tím rozdílem, že místo složky číslo #5 se použije pomerančová příchut' - suchý prášek (MaC Andrew and Forbes Co., Camden, NJ 08104) a že krok #6 z příkladu 8 je nahrazen následujícími dvěma kroky:

30

krok #6: prášek získaný v kroku #5 se ve fluidizační věži suspenduje ve vzduchu a sprchuje se vodou tak, aby vznikaly granule velikosti 10 ok.

krok #7: Granule se vysuší horkem a v prostředí, jehož relativní vlhkost nepřesahuje 25%, se balí do hermeticky uzavřených sáčků o hmotnosti 2,5 g.

Návod k použití:

5

Před podáním se obsah sáčku rozpustí ve sklenici vody (cca 3 dcl).

10

Rychlerozpustné dávkové formy

15

Mezi organolepticky přijatelné přípravky podle vynálezu patří rychle se rozpouštějící nebo rychle se rozpadající dávkové formy popsané v patentové přihlášce U.S. Patent No. 4,371,516, na níž jsou v textu odkazy. Tyto dávkové formy jsou rozpustné pevné formy, které se po kontaktu s tekutinou, například vodou nebo slinami, během několika vteřin rozpadají. Je výhodné, pokud se tyto formy rozpouštějí do 10 vteřin po styku s tekutinami. Tyto přípravky jsou výhodné zejména pro podávání dětem, starým lidem a osobám, jejichž compliance s léčbou není velká a které mohou nerozpustnou pevnou dávkovou formu vyplivnout nebo ji ukrýt v dutině ústní a vyhodit později.

25

Postup výroby rychlerozpustných dávkových forem je přesně popsán v patentových přihláškách U.S. Patents Nos. 4,371,516 (Gregory a kol.) a 4,305,502 (Gregory a kol.). V následujících příkladech je uvedena příprava rychlerozpustných dávkových forem s obsahem žádaného množství kyseliny (+)-2-(p-isobutylfenyl)-propionové, v textu označené jako eutomer ibuprofenu.

30

Příklad 10

75 kusů 50 mg rychlerozpustných dávkových forem eutomeru ibuprofenu se vyrobí následujícím způsobem:

5 a) Za stálého míchání a působení tepla se 30,0 g želatiny B.P. rozpustí v 1000 ml čištěné vody. Roztok hydrolyzované želatiny se 1 hodinu autoklávuje při 121°C a 15 p.s.i. Poté se roztok ochladí na teplotu místnosti.

10 b) V nádobě z nerezové oceli s tekutým dusíkem se na -192°C ochladí hliníková forma se 75 cylindrickými prohlubněmi (prohlubně mají průměr 0,5 cm a jsou hluboké 1 cm). Do roztoku želatiny se vmíchá 100 g eutomeru ibuprofenu, 20 g kyseliny benzoové, 0,25 g
15 barviva F.D.C. žlutá č. 5 a 0,5 g pomerančové příchuti Norda sušené rozprašováním. Za stálého míchání směsi se podkožní stříkačkou vpraví do každé prohlubně 0,5 ml směsi. Náplň prohlubní se nechá zmrznout. Potom se
20 forma nechá přes noc při teplotě místnosti ve vakuu o 0,3 mm Hg. Zmrazením usušené přípravky s obsahem 50 mg eutomeru ibuprofenu se vyjmou z formy a skladují se bez přístupu vzduchu. Po podání do dutiny ústní nebo do vody se přípravek rozpustí během několika vteřin.

25 Výše popsáním způsobem se připravují rychlerozpustné dávkové formy podle vynálezu s různými dávkami kyseliny (+)-2-(p-isobutylfenyl)-propionové. Roztoky mohou obsahovat různé aromatizační přísady, sladidla, barviva a podobně, aby se staly více
30 přitažlivými pro jednotlivé příjemce. Místo částečně hydrolyzované želatiny je možné použít jiný nosič. Jedná se například o polysacharidy, jako je hydrolyzovaný dextran, algináty, např. alginát sodný,

dextrin a další, nebo je možné použít jejich směsi nebo směsi s jinými nosiči, jako je arabská guma, polyvinylalkohol nebo polyvinylpyrrolidin.

5 Je výhodné, pokud je v rychlerozpustných
dávkových formách kyselina

(+)-2-(p-isobutylfenyl)-propionová ve formě
mikronizovaného prášku. Při rozpuštění přípravku v
ústech příjemce se tím zabrání možnému vnímání hrubé
10 struktury účinné látky. Kyselina
(+)-2-(p-isobutylfenyl)-propionová je v přípravcích
obsažena nejlépe ve formě mikronizovaného prášku, jehož
částice nejsou větší než 50 mikronů. Vzhledem ke své
povaze se tyto přípravky rozpustí při styku s vlhkostí,
15 při fyzickém ohmatávání a při otřesech. S přípravky
podle vynálezu je nutné zacházet opatrně a je vhodné
balit je do nádobek, které snižují riziko předčasné
dezintegrace. Takové nádobky jsou popsány v patentové
příhlášce U.S. Patent No. 4,305,502.

20 V následujících příkladech 11 až 14 jsou
vedeny jednotlivé kombinace kyseliny
(+)-2-(p-isobutylfenyl)-propionové a ostatních složek,
které se přidávají do 1000 ml roztoku želatiny, nebo
jiných nosičů.

25

Příklad 11

30 jednotlivá dávka eutomeru ibuprofenu 10 mg

- a) 20 g eutomeru ibuprofenu
- b) 30 g fruktosy
- c) 10 g kyseliny benzoové

Příklad 12

jednotlivá dávka eutomeru ibuprofenu 100 mg

- 5
- a) 200 g eutomeru ibuprofenu
 - b) 0,25 g barviva F.D.C. žlutá č. 5
 - c) 0,5 g pomerančové příchuti Norda sušené rozprašováním
 - d) 25 g sacharosy
 - e) 20 g kyseliny benzoové

10 Příklad 13

jednotlivá dávka eutomeru ibuprofenu 200 mg

- 15
- a) 400 g eutomeru ibuprofenu
 - b) 0,25 g barviva F.D.C. žlutá č. 5
 - c) 10 g fruktosy
 - d) 15 g sacharosy
 - e) 40 g kyseliny benzoové

Příklad 14

20 jednotlivá dávka eutomeru ibuprofenu 400 mg,
bez hydrolyzované želatiny

- 25
- a) 533,33 g eutomeru ibuprofenu
 - b) 17 g alginátu sodného
 - c) 35 g dextranu
 - d) 15 g aspartamu
 - e) destilovaná voda do 1000 ml
 - f) 50 g kyseliny benzoové

30 Přípravek neobsahující hydrolyzovanou želatinu se vyrábí na p.v.c. destičce velikosti 220 * 330 mm se 150 cylindrickými prohlubněmi (průměr prohlubně je 1,4 cm, hloubka 0,7 cm) ochlazené pevným oxidem uhličitým. Eutomer ibuprofenu se pomocí ultrazvuku suspenduje ve vodě, která obsahuje alginát sodný, dextran a aspartam.

Do každé prohlubně na p.v.c. destičce se umístí 0,75 ml
suspense, která se po vysušení zmrazením stává
rychlerozpustným pevným přípravkem.

Příklad 15

5

jednotlivá dávka eutomeru ibuprofenu 1 g,
bez hydrolyzované želatiny

10

- a) 1 333,33 g eutomeru ibuprofenu
- b) 20 g polyvinylalkoholu
- c) 20 g polyvinylpyrrolidinu
- d) 30 g sacharosy
- e) 0,2 g Tweenu 80
- f) destilovaná voda q.s. do 1000 ml
- g) 50 g kyseliny benzoové

15

20

25

Rychlerozpustná dávková forma se vyrábí z výše
popsaných složek na p.v.c. destičce ochlazené oxidem
uhličitým z předchozího příkladu. Do 500 ml horké
destilované vody se přidá polyvinylalkohol a směs se
nechá zchladnout. Přidá se polyvinylpyrrolidin,
sacharosa a Tween 80 a směs se vytřepává tak dlouho, až
jsou pevné částice rozpuštěny. Do směsi se přidá
eutomer ibuprofenu, rozptýlí se ultrazvukem a do
celkového objemu 1000 ml se doplní destilovaná voda. Do
jednotlivých prohlubní na destičce se nalije 0,75 ml
směsi. Po vysušení zmrazením je získán žádaný pevný
přípravek.

Bukální tablety

30

Bukální tablety podle vynálezu se připravují
způsobem popsáním v patentové přihlášce U.S. Patent
4,764,378 (Keith a kol.), na níž jsou v textu odkazy.
Je velmi výhodné, obsahují-li bukální tablety podle

vynálezu kyselou složku, jako je mikronizovaná pevná potravinářská kyselina. Tato potravinářská kyselina tvoří 0,1-2,0% hmotnosti bukálního přípravku, ale může jí být dle potřeby i více.

5

Příklad 16

Pastilky

Pastilky s různými dávkami eutomeru ibuprofenu se vyrábějí způsoby běžně známými v oboru. Koncentrovaný sirup obsahující eutomer ibuprofenu se usuší odpařením, je-li to nezbytné, přidají se do něj zesilující látky, jako je arabská nebo tragantová guma a tvoří se pastilky. Tento typ pastilek je často označován jako pastilky ze sladké hmoty. S použitím dále popsaných složek a způsobů výroby je možné připravit pastilky pro jakékoli dávkování eutomeru ibuprofenu zde uvedené. Níže rozepsaná pastilka obsahuje 100 mg eutomeru ibuprofenu.

20

25

složka	množství
sacharosa	6000 g
vinný kámen v čistém stavu	30,0 g (volitelně)
kukuřičný sirup	4 000 g
kyselina citrónová (jemný prášek prosátý skrz síto se sto oky)	100 mg/4 g
eutomer ibuprofenu	100 mg/4 g

30

V nádobě se smíchá sacharosa, vinný kámen v čistém stavu (volitelně) a kukuřičný sirup a směs se vaří, aby se sacharosa a vinný kámen rozpustily. Při dosažení stálého varu, který nastane při 290°F, a po odpaření 30% základního objemu se nádoba odejme ze zdroje tepla. Mícháním se směs ochladí na 280°F. Do

směsi se přidají kyselina citrónová a eutomer
ibuprofenu a směs se míchá, dokud se obě složky
rovnoměrně nerozptýlí. Po ochlazení na 190°F se hmota
zavine do válcovitého nebo sloupcovitého tvaru a
5 rozkrájí na 4 g díly. Tyto díly se nechají na síti
zchladnout na teplotu místnosti.

Rychleji rozpustné pastilky se vyrábějí z 9200g
slisovatelného cukru, jako je slisovatelný cukr Dipac®
10 (Domino Sugar Co., New York, NY), a z výše popsanych
množství vinného kamene v čistém stavu (volitelně),
kyseliny citrónové a eutomeru ibuprofenu (případně jiné
dávky). Jednotlivé složky se rovnoměrně rozmíchají a že
směsi se lisují pastilky o velikosti 4 g stejným
15 způsobem, jaký je popsán výše.

Místo slisovatelného cukru je možné smíchat
ekvivalentní množství sacharosy a laktosy s vhodnou
tmelící látkou, jako je 525 g alginátu sodného, a s
farmaceuticky přijatelnou granulační tekutinou za
20 vzniku vlhké hmoty. Tato vlhká hmota se umele na
granulačním mlýnku a lisuje do pastilek žádané
velikosti.

Z popisu vynálezu a z příkladů jeho provedení
je zřejmé, že s kyselinou
25 S(+)-2(p-isobutylfenyl)-propionovou, eutomerem
ibuprofenu, je možné vytvořit mnoho různých
organolepticky přijatelných přípravků pro podávání per
os podle vynálezu.

Zubní čistící prostředky

30 Zubní čistící prostředky známé v oboru obsahují
S(+)-ibuprofen, nejlépe s přidavnou kyselou složkou, za

účelem prevence nebo snížení ztráty kostní hmoty a nebo
za účelem navození novotvorby kostní tkáně již
ztracené. Mezi zubní čistící prostředky patří jakékoli
zubní přípravky, které se používají při léčbě zubů a
5 tkání dutiny ústní a při péči o ně. Jsou to pasty,
gely, prášky, granulované přípravky, vody a další.
Zubní pasta podle vynálezu se připravuje tak, že se
níže vyjmenované bezvodé složky pomalu přidají do vody
a semelou ve válcovém mlýnu.

Příklad 17

	složka	% přípravku
	S(+)ibuprofen	1%
15	křemičitan hořečnatohlinový	1%
	kyselina citrónová	1%
	hydrogenfosforečnan vápenatý	46%
	mátová nebo jiná příchut'	4%
	karboxymethylcelulosa sodná	0,5%
	laurylsulfát sodný	2%
20	voda	44,5%

Organolepticky přijatelným zubním čistícím
prostředkem podle vynálezu může být každý běžně známý
zubní čistící prostředek, nejlépe s kyselou složkou. 7
pastách tohoto typu tvoří například 10-50% hmotnosti
25 abrasivní systém, 0,5-10% zesilující látky, 10-80%
smáčedlo, 0,1-1% sladidlo, 0,05-2% aromatizační
prostředky, 0,001-0,02% barviva, 1-7,5% surfaktant,
0,1-0,8% antimikrobiální konzervační prostředky a
30 0,01-5% okyselovadla.

Mezi abrasivní látky použité v přípravcích
podle vynálezu patří pyrofosfát vápenatý, hydratovaný
oxid křemičitý, nerozpustný metafosfát sodný, organické

polymery, trihydrát oxidu hlinitého, dihydrát
hydrogenfosforečnanu vápenatého, bezvodý
hydrogenfosforečnan vápenatý a uhličitan vápenatý. Mezi
látky zesilující patří aerogel oxidu křemičitého,
5 pyrogenní oxid křemičitý, precipitáty oxidu
křemičitého, karboxymethylcelulósa, polymery
karboxyvinylu, xantanová guma a karagenan. Mezi
smáčedla se řadí sorbitoly, glycerin a
polyethylenglykoly. Jako sladidlo se používá sacharin,
10 xylitol, cyklamát, aspartam a thaumatin. Vhodnou
příchuť je možné volit podle chuti a poptávky trhu, a
to například příchuť máty peprné, příchuť máty
zahradní, příchuť líbavky, skořice a anýzu nebo je
možné použít etherické oleje. Do zubních přípravků
15 podle vynálezu se používají kterákoli barviva schválená
FDA. Jako surfaktant je vhodný laurylsulfát sodný,
laurylsarkosinát sodný, plurony, tweeny, kokosový
monoglyceridsulfonát sodný, dodecylbenzensulfonát sodný
a sulfosukcinát dioktylsodný. Jako antimikrobiální
20 látky a látky konzervační jsou použity
parahydroxybenzoáty, kyselina sorbová a benzoová. Mezi
vhodné kyselé složky patří výše popsané potravinářské
kyseliny, včetně kyseliny mléčné, citrónové, fosforečné
a vinné.
25 Jako příklad je uveden zubní čistící prostředek
skládající se z těchto složek.

Příklad 18

30

složka	funkce	procento hmotnosti
eutomer ibuprofenu	účinná látka	2,0%
xerogel oxidu křemičitého	abrasivní látka	14,0%

	aerogel oxidu křemičitého	zesilující látka	7,5%
	karboxymethylceluloza sodná	zesilující látka	1,0%
	sorbitol	smáčedlo	60,0%
5	sacharin	sladidlo	0,2%
	monofluorofosfát sodný	zdroj fluoridu	0,76%
	laurylsulfát sodný (29% roztok)	surfaktant	5,0%
10	příchuť Tutti Frutti (Virginia Dare, AK 27)	aromatizační prostředek	1,0%
	ekvivalentní díl ethylparabenu, methylparabenu a propylparabenu	antimikrobiální konzervační látka	0,4%
	modrá č.1, FDC	barvivo	1,0%
15	kyselina fosforečná	okyselovadlo	q.s. do pH 5,0-5,2
	demineralizovaná voda	vehikulum	q.s. do 100%

20 Aby nedošlo k demineralizaci zubní tkáně, je pH přípravku upraveno tak, aby nebylo nižší než 5,0. V tomto rozmezí pH je vhodným zdrojem fluoridu monofluorofosfát sodný.

25 Žvýkáci gummy

30 Další organolepticky přijatelnou formou podle vynálezu jsou žvýkáci gummy. Přípraví se tím způsobem, že se eutomer ibuprofenu, nejlépe spolu s vhodnou kyselou složkou, přidá do organolepticky přijatelné base žvýkáci gummy. Příklad žvýkáci gummy podle vynálezu je uveden dále.

Příklad 19

	složka	funkce	ve 3g jednotce	v 3kg dávce
5	mikronizovaný eutomer ibuprofenu	účinná látka	0,010 g	10 g
	chicle	gumová base	1,000 g	1000 g
	glycerolester z hydrogenované kalafuny	gumová base	0,200 g	200 g
10	jemný prášek ze sacharosy	sladidlo	1,600 g	1600 g
	toluánský balzám	okyselovadlo	0,187 g	187 g
	skořicový olej	aromatizační přísada	0,003 g	3 g

15 Složky gumové base se zahřejí tak, aby změkly a postupně se do nich přidává okyselovadlo, sladidlo, eutomer ibuprofenu a aromatizační přísada. Po každém přidání se směs hněte, aby byla homogenní. Výsledná

20 homogenní žvýkáci guma se na třídícím stroji zavine a rozkrájí na 3 g kousky, přičemž pro usnadnění manipulace se používá prášková sacharosa. Poté se gummy standardním způsobem zabalí. Žvýkáci gummy s obsahem eutomeru ibuprofenu podle vynálezu lze vyrobit z

25 ekvivalentních množství jiných obdobných složek, nebo ze složek používaných v jiných přípravcích podle vynálezu.

Veterinární přípravky

30 Používání organolepticky přijatelných přípravků je důležité i ve veterinární praxi. Používání organolepticky přijatelných preparátů je výhodné obecně při léčbě savců, ale zejména při léčbě domácích zvířat, jako jsou kočky a psi, neboť jejich majitelé a pečovatelé dají při léčbě přednost snadnému podávání

chutných perorálních přípravků před jinými způsoby podávání léků, které mohou být pro zvíře nepříjemné.

Veterinární přípravky podle vynálezu zahrnují všechny pevné nebo tekuté dávkové formy, které mohou být podávány také zvířatům. Tyto přípravky se přidávají do stravy nebo do nápojů pro zvířata, nebo jsou podávány samostatně. V případě, že jsou přípravky podle vynálezu podávány samostatně, je vhodné, aby obsahovaly složku, nejlépe chuťovou, která je zvířeti známá.

Například pro kočky a psy je vhodné použít chuťový základ z játrového výtažku, výtažku z jedlých ryb, drůbežního výtažku, ze sušených jater, sojové mouky, z cukru, oleje z tresčích jater, moučky ze sojových bobů, rybí moučky, kostní moučky, kvasnic, moučky z pšeničných klíčků a dalších známých základů nebo jejich kombinací. Tyto složky se použijí jako aromatizační přísada do přípravků výše popsaných, nebo slouží jako plnidla místo jiných složek. Procentuální zastoupení jednotlivých složek bude v přípravcích určených zvířatům větší podle velikosti zvířete a podle velikosti žádaného přípravku. Dále je uveden příklad malé žvýkací tablety, která se skládá z následujících smíchaných a slisovaných složek:

Příklad 20

složka	procento hmotnosti
eutomer ibuprofenu	60%
chuťový základ	15-25%
mikrokrystalická celulóza	10-20%
povidone K 29-32	2-6%
stearát hlinitý	1-2%
kyselina mléčná	0,1-2,0%

Větší pevný přípravek s žadáním množstvím
eutomeru ibuprofenu se vyrobí zvýšením množství
jednotlivých složek podle potřeby, například takto:

Příklad 21

5

10

složka	procento hmotnosti
eutomer ibuprofenu	15%
chuťový základ	35-45%
hydrogenfosforeč- nan vápenatý	15-25%
mikrokrystalická celulosa	15-25%
povidone K 29-32	2-6%
stearát hlinitý	1-2%

15

Je výhodné, pokud přípravky podle vynálezu
obsahují také kyselou složku, jako je pevná
potravinářská kyselina. Potravinářská kyselina,
například kyselina citrónová nebo jablečná, tvoří 1-5%
hmotnosti přípravku, přičemž její množství může být
zvýšeno dle potřeby. Dále je uveden příklad jiného
žvýkacího pevného přípravku pro veterinární praxi:

20

Příklad 22

25

30

složka	mg v tabletě
eutomer ibuprofenu	5-500
sušená slazená syrovátka	2 000
sušená játra	210
sušené kvsnice	50
stearát hlinitý, NF	50
kyselina citrónová	30

Příklad 23

Jiná žvýkací tableta pro domácí zvířata se vyrábí z těchto složek následujícím způsobem. V příkladu jsou rozepsány tablety s 200 mg eutomeru ibuprofenu, ale je možné je vyrobit s libovolnou dávkou účinné látky.

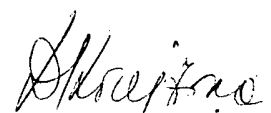
složka	množství v 1 tabletě	množství v 1000 tabletách
eutomer ibuprofenu	200 mg	200 g
glykolátový škrob sodný, NF (SSG)	600 mg	600 g
laktosa sušená rozprašováním, U.S.P.	441 mg	441 g
sušená játra	252 mg	252 g
sušené kvasnice	62 mg	62 g
stearát hlinitý	45 mg	45 g
kyselina fumarová	100 mg	100 g

Ve vhodném mixéru se eutomer ibuprofenu, glykolátový škrob sodný, laktosa sušená rozprašováním, kyselina fumarová, sušená játra a sušené kvasnice míchají tak dlouho, až vznikne homogenní směs. Do části směsi (10%) se přidají 2/3 stearátu hlinitého a směs se míchá, až je jednotná. Do této směsi se stearátem se vmíchá zbytek základní směsi a opět se dostatečně míchá. Rozmíchaná směs se zpracuje na prášek a třídí se na rotačním granulátoru se sítem #10. Do granulované směsi se za stálého míchání přidá zbytek stearátu hlinitého. Tablety se lisují do tabletové formy 22 mm plochým razícím strojem, tvrdostí 12 až 15 SCU. Tablety se podávají celé nebo po částech.

Závěrem lze shrnout, že S(+)ibuprofen může být součástí mnoha různých organolepticky přijatelných perorálních přípravků podle vynálezu.

5

Zastupuje :


JUDr. ZDENKA KOREJZOVÁ
ADVOKÁTKA

10

15

20

25

30

PRÍL. NÁROKY	URAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNÍCTVÍ	č.j.
		009124
		04.11.97

1703-96

1. Organolepticky přijatelný farmaceutický přípravek pro perorální podání, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje kyselinu S(+)-2-(p-isobutylfenyl)propionovou, v podstatě prostou kyseliny R(-)-2-(p-isobutylfenyl)propionové a kyselou složku.
- 10 2. Organolepticky přijatelný farmaceutický přípravek pro podávání per os podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e kyselá složka je kyselina citrónová, vinná, jablečná, fumarová, mléčná, adipová, askorbová, asparagová, erythorbová, glutamová, jantarová nebo jejich směsi.
- 15 3. Organolepticky přijatelný farmaceutický přípravek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e obsahuje také organolepticky přijatelný nosič.
- 20 4. Organolepticky přijatelný farmaceutický přípravek podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e je podáván v práškové nebo granulované formě.
- 25 5. Organolepticky přijatelný farmaceutický přípravek podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e je podáván v tekuté formě.
- 30 6. Organolepticky přijatelný farmaceutický přípravek podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e je podáván ve formě žvýkací tablety.

7. Organolepticky přijatelný farmaceutický přípravek podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e je podáván jako šumivý přípravek.

5 8. Organolepticky přijatelný farmaceutický přípravek podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e je podáván ve formě pastilek.

10 9. Organolepticky přijatelný farmaceutický přípravek podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e je podáván v rychlerozpustné pevné dávkové formě.

15 10. Organolepticky přijatelný farmaceutický přípravek podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e je podáván ve žvýkací formě k veterinárním účelům.

11. Organolepticky přijatelný farmaceutický přípravek podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m ž e, je podáván ve formě žvýkací gumy.

20

Zastupuje:

25

JUDr. ZBENKA KOREJZOVÁ
ADVOKÁTKA

30