

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 30.11.2000

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 09.12.1999 09.12.1999

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1999/9929077 1999/9929078

(33) Země priority: GB GB

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 13.11.2002
(Věstník č. 11/2002)

(86) PCT číslo: PCT/EP00/12193

(87) PCT číslo zveřejnění: WO01/041733

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 1971

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 9/20

A 61 K 9/16

A 61 K 47/04

A 61 P 29/00

(71) Přihlašovatel:

THE BOOTS COMPANY PLC, Nottingham, GB;

(72) Původce:

Sherry Robert Arthur, Nottingham, GB;

Rhoades Tracey Jene, Nottingham, GB;

Higton Frederick Raymond, Nottingham, GB;

(74) Zástupce:

Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Prostředek ve formě tablety a způsob jeho výroby

(57) Anotace:

Popisuje se lisovaná tabletová kompozice skládající se z granulované komponenty obsahující většinu ztuhlých tavených granulí nesteroidního protizánětlivého léčiva (NSAID) s teplotou tání v rozsahu 30 až 300 °C a v ní stejnorodě dispergované rozvolňovadlo, kdy se kompozice vyznačuje tím, že granule obsahují kontinuální fázi uvedeného nesteroidního protizánětlivého léčiva a dále tím, že tabletová kompozice obsahuje oxid křemičitý přítomný v množství 0,05 až 5 % vztaženo na hmotnost kompozice. Kompozice také s výhodou obsahuje extragranulovanou komponentu obsahující oxid křemičitý a povrchově aktivní látku. NSAID je dále s výhodou ibuprofen s teplotou tání v rozsahu 75 až 77 °C. Tavicí proces se provádí v extrudéru. Získávají se tablety s výhodnými procesními vlastnostmi a rozpouštěcími charakteristikami.

Terapeutická činidla

Oblast techniky

Vynález se týká kompozic obsahujících nesteroidní protizánětlivé léčivo, způsobu jejich výroby a jejich použití.

Dosavadní stav techniky

Nesteroidní protizánětlivé látky (NSAIDs) jsou široce používaná skupina léčiv. Představují dobře definovanou skupinu sloučenin a zahrnují fenypropionové kyseliny jako ibuprofen, naproxen, ketoprofen a flurbiprofen. Primárně se používají pro léčení jedné nebo více bolestí, zánětu a horečky, například revmatoidní arthritidy, ankylosní spondylitidy, osteoarthritis, postoperativní bolesti, poporodní bolesti a poškození měkké tkáně. Jedním z příkladů je ibuprofen, který je dostupný na předpis v UK (např. Brufen (RTM)), obecně v dávkách až do 3200 mg denně. Ibuprofen je také v UK dostupný jako léčivo bez předpisu (např. Nurofen (RTM)) především pro léčení symptomů bolesti a horečky zahrnující bolesti hlavy, migrénu, revmatickou bolest, svalovou bolest, bolest v zádech, neuralgii, dysmenorrheu, bolest zubů a nachlazení a chřipku v dávkách obecně do 1200 mg denně.

Ibuprofen a další NSAIDs jsou obecně kyselé a značně nerozpustná léčiva. Vhodně se podávají jako orální farmaceutické kompozice ve formě tablet. Pro kombinaci s NSAID se musí vybírat farmaceuticky přijatelné přísady, se kterými jsou NSAID kompatibilní a s kterými vytvářejí tablety s uspokojivou tvrdostí a rychlým uvolňováním léčiva do těla, aby bylo k dispozici pro absorpci.

Hlavním problémem s ohledem na výše uvedené potíže je zlepšit počátek působení NSAID, zvláště při léčení bolesti. Má se za to, že rychlé rozpadnutí formulace uvolňuje léčivo rychle v těle, což vede k rychlejšímu nástupu terapeutického účinku

v porovnání se standardní dávkovací formou. Proto je tedy vhodné vyrábět pevnou dávkovací formu pro orální podávání upravenou pro rychlý rozpad v zažívacím traktu. Mnoho NSAID jsou kyselá léčiva, absorpce proto může v kyselých podmínkách žaludku představovat problém. Přestože je dále v literatuře publikováno mnoho formulací upravených pro rychlé rozpadnutí, hlavní problém nastává u ibuprofenu a dalších NSAIDs, neboť mohou být podávány v relativně vysokých dávkách, např. až 800 mg v jedné dávce. Je tedy problém zajistit dávkovací formu, která obsahuje NSAID dohromady s přísadami vhodnými pro formulaci tablety v dávkovací formě a také vhodné přísady pro zajištění rychlého rozpadu, ale která nevytvoří příliš velkou tabletu pro konzumaci pacientem nebo která by se nemohla vyrábět podle standardních velkoobjemových výrobních postupů. Pevná dávkovací forma musí být také dostatečně tvrdá, aby odolávala nárokům výrobního procesu (například se kterými se setkává během stupně filmového potahování v perforovaných rotujících bubnech, při balení, atd.), ale musí mít vhodnou rozpadovou charakteristiku pro zajištění rychlého uvolnění léčiva z formulace a také vhodnou rozpouštěcí charakteristiku. Další významný problém, který se musí překonat, je zajistit, aby kompozice byla schopná komprimace bez přilepování k raznicím tabletovacího stroje.

Alternativou obecné cesty výběru určitých přísad a tabletovacích podmínek nebo změny formy jednotkové dávky je směr výzkumu s cílem modifikovat krystalovou formu NSAID, aby se ověřila optimalizace jejího provedení.

Starší patentové spisy uvažovaly zahřívání ibuprofenu, relativně nízkotajícího léčiva, do roztavení a ochlazení za tvorby granulované kompozice spojením s vhodnými tabletovacími přísadami a lisováním do tablet. Japonský patentový spis 81/120616 (1981) popisuje způsob výroby granulí ibuprofenu, která umožňuje tvorbu menší dávkovací formy dohromady s lepšími to-

kovými vlastnostmi granulovaného materiálu před tabletováním. V příkladech ilustrujících JP 81/120616 se ibuprofen taví zahříváním a přidávají se přísady jako jemně krystalická celulóza a stearát vápenatý (popřípadě s hydroxypropylovaným škrobem) za tvorby disperse nerozpustných přísad v roztaveném ibuprofenu. Směs se pak ochladí a rozdrtí na granule. Granule se lisují na tablety buď přímo bez přidavku dalších přísad nebo se smíchají s Aerosilem (koloidní oxid křemičitý) a plní do kapsulí. Měřením koncentrace v krvi však bylo zjištěno, že přes dosažení menší dávkovací formy a lepší tekutosti nebyl v biologické dostupnosti podstatný rozdíl mezi tabletami připravenými podle JPA 81/120616 a tabletami běžně dostupnými před rokem 1981.

Evropský patentový spis 362728 (1990) se týká snadno tekoucí granulované kompozice ibuprofenu, která zlepšila skladování a formulační vlastnosti pro přímé tabletování. Roztavený ibuprofen tuhne za použití očkování kontaktem s chladicí aparaturou a je pak rozdrcen na tuhou látku. Vytvořený granulát se zcela skládá z ibuprofenu. Popsaný postup vyžaduje, aby se roztavený ibuprofen za specifických podmínek rychle zchladil a pak se při tuhnutí roztaveného ibuprofenu naočkoval. Výsledné vločky se rozdrtí za specifických mlecích podmínek. Ilustrující příklady popisují použití granulí vytvořených tímto postupem a jejich smíchání s významným množstvím potřebných tabletovacích přísad jako s mikrokrytalickou celulosou, sodnou solí škrobového glykolátu, koloidním oxidem křemičitým a stearátem hořečnatým a lisování do tablet. Pro snížení velikosti tablet je třeba před tabletováním snížit množství extra-granulovaných přísad potřebných pro spojení s granulemi ibuprofenu.

Patent US 5240712 (1993) popisuje, že roztavený ibuprofen se nalévá do kapsulí a uvádí příklady kapsulované dávkovací formy obsahující ibuprofen obsahující případně přísady jako pevné roztoky nebo disperse v něm. Roztavená kompozice ibuprofenu se

plní do kapsulí a pak se ponechá ztuhnout. Dávkovací formy takto vyráběné nepotřebují další zpracování a mohou se přímo podávat pacientovi. Kapsule jsou však značně velké, vhodné je vyrábět pevnou dávkovací formu o relativně malé velikosti.

Patent US 5667807 (1997) se také týká zahřívání ibuprofenu do taveniny a výroby tablet z granulované kompozice z něj získané. Obsahuje ilustrativní příklady tablet vyráběných nejprve formováním směsi ibuprofenu s přísadami (včetně mikrokrystallické celulosy, kukuřičného škrobu, stearátu hořečnatého a případně koloidního oxidu křemičitého a sodné soli kroskarmelózy) a pak zahříváním a extrudováním uvedené směsi v tavicím extrudéru za vytvoření extrudátu, ve kterém je část aktivní látky roztavena. Je uvedeno, že nízký bod tání aktivní látky plní úlohu pojiva nebo tuhého rozpouštědla. Ve druhé části postupu se ochlazený rozdrcený granulát připravený z extrudátu lisuje do tablet po případné inkluzi maziva. Je však vhodné snižovat počet přísad, které je třeba zapracovat do kompozice a zlepšovat provedení tablet.

Mezinárodní patentová přihláška WO 99/40943 popisuje tvorbu kombinací aktivní látka/detergent za použití vybraných podmínek zpracování s účelem alespoň částečně dostat eutektikum kombinace aktivní látky/detergent do těsného styku s částicemi aktivní látky. Kombinace se zahřívají a vystavují působení síly, například zpracováním v extrudéru. Množství použité přísady však přispívá ke zvětšení velikosti z toho vyráběných tablet.

Ve formulování dávkovací formy z granulí vyráběných tuhnutím roztaveného ibuprofenu bylo tedy dříve navrhováno, že se a) k roztavenému ibuprofenu přidá významné množství přísad a granule se použijí pro přímé lisování do tablet, nebo b) granule obsahující pouze ibuprofen se smíchají s významným množstvím přídavných tabletovacích přísad a pak se lisují do tablet.

Podstata vynálezu

Nyní bylo zjištěno, že když se rozvolňovací látka vloží do roztavené NSAID a těsně se s ní spojí a pak ochladí a rozemele na granule, získá se přidáním oxidu křemičitého kompozice schopná tabletování s minimem tabletovacích přísad a s výhodným tabletováním, rozvolňováním a rozpouštěcími vlastnostmi.

Předkládaný vynález se proto týká lisované tabletové kompozice obsahující:

granulovanou složku obsahující většinu granulí ztuhlé taveniny nesteroidního protizánětlivého léčiva (NSAID) s teplotou tání v rozsahu 30 až 300 °C a zahrnující v něm rovnoměrně dispergované rozvolňovadlo,

vyznačující se tím, že granule obsahují kontinuální fázi uvedeného nesteroidního protizánětlivého léčiva a dále vyznačující se tím, že tabletová kompozice obsahuje oxid křemičitý přítomný v množství 0,05 až 5,0 % hmotnostních kompozice.

Bylo zjištěno, že formulace připravené podle předkládaného vynálezu mají cenné rozvolňovací vlastnosti. Rozpouštěcí výsledky dále ukazují neočekávaně vysokou hladinu NSAID rozpuštěné ve vodném médiu po relativně krátkých časových úsecích.

Další výhoda předkládaného vynálezu je v malém množství přidávané tabletovací přísady potřebné pro přípravu dávkovací formy, což vede k výhodám při zpracování a ceně tablet a umožňuje vyrábět menší dávkovací formy. Vytvořená kompozice před tabletováním má dále dobré tokové vlastnosti a výsledné tablety mají dobrou tvrdost.

Povrchová oblast NSAID v tavené granulí je podstatně větší, než je v běžných krystalech NSAID. Velikost částic je dále menší než je velikost částic vyráběných mikronizací NSAID částic, což je obvykle preferovaná metoda zlepšení rozpustnosti. Je překvapující, že efekt malého množství oxidu křemičitého má

25.08.02

vliv způsobující tak rychlé dispergování kompozice ve vodných podmínkách, zvláště v kyselých podmínkách (takových, jaké jsou v žaludku), což vede k vysokému procentu rozpuštěné NSAID během relativně krátké doby.

Vynález umožňuje formulaci jakékoliv relativně nízkotající NSAID na přijatelně chutnající, snadno se rozvolňující kompozici. Výhodná skupina sloučenin jsou 2-arylpropionové kyseliny, které jsou obecně podstatně nerozpustné a mají špatné chuťové vlastnosti. Obecně se předpokládá, že bod tání takových sloučenin bude dostatečně nízký, aby se daly roztavit ve standardním zařízení. Je také důležité, že na přísady přidávané do roztavené NSAID nepůsobí nějaký škodlivý vliv, např. na rozvolňovadlo. Předpokládá se, že typické teploty tání nízkotajících NSAID budou v rozsahu 30 až 300 °C. S výhodou mají NSAID nižší body tání, takže proces tavení nevyžaduje významné množství energie, což má tedy vliv na výrobní náklady. Teplota tání jsou s výhodou v rozsahu 30 až 200 °C (jako racemický naproxen, teplota tání 156 °C), výhodněji 30 až 150 °C, ještě výhodněji 40 až 120 °C (jako racemický flurbiprofen, teplota tání 114 °C), nejvýhodněji 50 až 100 °C (jako racemický ibuprofen (teplota tání 75 až 77 °C), S(+)-ibuprofen (teplota tání 52 až 54 °C) a racemický ketoprofen (teplota tání 96 °C). Výhodné nízkotající NSAIDs jsou naproxen, ketoprofen, flurbiprofen, ibuprofen nebo jejich enantiomery (obzvláště S(+)-enantiomery). Vynález je obzvláště přizpůsoben léčivu ibuprofen. Pojem "léčivo ibuprofen" zahrnuje racemický ibuprofen a S(+)-ibuprofen, které mají nízké body tání a velmi špatnou pachut' v ústech a v hrdle. Nejvýhodnější výsledky se získávají u racemického ibuprofenu, který má vysoké dávkování spojené se špatnými rozpouštěcími vlastnostmi.

Podíl NSAID v granulované kompozici bude záviset na dávce požadované pro terapeutický účinek. Aby tableta nebyla příliš malá, mohou léčiva s nízkým dávkováním, jako flurbiprofen a

ketoprofen, tvořit už pouze 20 % hmotnostních (například 20 až 99 %) kompozice. Výhodné provedené vynálezu však je, že nízkotající vysoká dávka NSAIDs, jako ibuprofen, se formuluje do menší dávkovací formy. Proto bude NSAID vhodně tvořit více než 70 % hmotnostních granulované komponenty (například 70 až 99 % hmotnostních), s výhodou 70 až 95 % hmotnostních, ještě výhodněji 75 až 85 % hmotnostních granulované komponenty. NSAID bude vhodně tvořit více než 50 % hmotnostních kompozice tablety, například 60 až 97 % hmotnostních, s výhodou 70 až 95 % hmotnostních, ještě výhodněji 70 až 90 % hmotnostních a nejvýhodněji 75 až 85 % hmotnostních kompozice.

Rozvolňovací látka způsobuje, že tabletová kompozice NSAID se v podmínkách nacházejících se v zažívacím traktu rozvolní. Příklady rozvolňovacích látek zahrnují jeden nebo více pšeničný škrob, kukuřičný škrob, bramborový škrob, sodnou sůl škrobového glykolátu, nízkosubstituovaná hydroxypropylcelulósa, alginová kyselina, zesíťovaný polyvinylpyrrolidon, křemičitan hořečnato-hlinitý a sodná sůl kroskarmelózy. Výhodné rozvolňovací látky jsou ty, které působením vody nabobtnají a tím způsobí, že součásti tablety se odtlačí od sebe a vytlačí do vodného rozvolňovacího prostředí. Výhodné rozvolňovací látky obsahují jeden nebo více sodnou sůl kroskarmelózy, obzvláště sodnou sůl kroskarmelózy. Rozvolňovací látka je přítomna v účinném rozvolňovacím množství, například do 25 % hmotnostních kompozice, výhodněji 1 až 25 % hmotnostních, ještě výhodněji 3 až 20 % hmotnostních a nejvýhodněji 8 až 17 % hmotnostních kompozice. Rozvolňovací látka bude vhodně tvořit 1 až 25 % hmotnostních granulované komponenty, s výhodou 5 až 23 % hmotnostních a nejvýhodněji 8 až 20 % hmotnostních granulované komponenty.

S výhodou je poměr léčiva ibuprofenu k rozvolňovací látce v rozsahu 30:1 až 1:1 hmotnostních dílů, s výhodou 20:1 až 2:1, výhodněji 10:1 až 3:1 hmotnostních dílů.

Oxid křemičitý je nerozpustný a vhodně má povrchovou oblast větší než $50 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$, výhodněji větší než $100 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$, obzvláště v rozsahu 150 až $250 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$. Nejvýhodněji je oxid křemičitý koloidní oxid křemičitý (obzvláště s průměrnou velikostí částic menší než 50 nm, jako 5 až 40 nm), nejvýhodněji bezvodý koloidní oxid křemičitý. Hustota oxidu křemičitého je s výhodou v rozsahu 0,01 až $0,2 \text{ gcm}^{-2}$.

Oxid křemičitý se do kompozice přidává v rozsahu 0,05 až 5 % hmotnostních (výhodně 0,1 až 3% hmotnostních, výhodněji 0,2 až 1 % hmotnostní) kompozice. Oxid křemičitý se může přidávat v granulích. Při přidávání v granulích se s výhodou používá v rozsahu 0,1 až 1 % hmotnostních, výhodněji 0,2 až 0,8 % hmotnostních kompozice.

Při přípravě granulované komponenty se NSAID taví. Za přetlaku se léčivo taví při teplotě nižší než je normální bod tání. Tavení se provádí známými metodami, zahrnující, například, zahřívání v nádobě na teplotu vyšší než bod tání NSAID nebo extruzi ve vyhřívaném extrudéru. Maximální teplota je dána stálostí roztaveného léčiva a přidaných přísad. Léčivo se může zahřívát na jakoukoliv vhodnou teplotu. Čím je obecně teplota vyšší, tím rychleji se léčivo roztaví, třebaže se toto musí vyrovnávat s přívodem energie potřebné pro zahřívání léčiva. Pro nejvyšší účinnost se obecně uvažuje, že NSAID se nezahřívá výše než 25°C , s výhodou 5 až 10°C , nad její teplotu tání, aby se náklady na energii udržovaly minimální. Výhodný rozsah zahřívání je 30 až 180°C , výhodněji 35 až 140°C a ještě výhodněji 40 až 120°C . Pokud se NSAID extruduje, obecně se extrudér vyhřívá na danou teplotu. Mechanické zpracovávání NSAID šroubem v extrudéru dále přispívá k tavení NSAID a tím snižuje zevně aplikované teplotní podmínky. Proto se nádoba extrudéru může zahřívát na teplotu nižší než je bod tání NSAID. Například, normální bod tání racemického ibuprofenu je 75 až 77°C , avšak v podmínkách působení síly/tlaku (se kterým je možno se v extrudéru nebo podobném zpracovatelském zařízení

setkat) se zevně aplikované teplo nutné pro roztavení ibuprofenu může podstatně snížit mechanickým teplem uvolněným intenzivním míchacím působením v extrudéru. Obecně se uvažuje, že se extrudér zahřívá na teplotu ne méně nižší než 25 °C pod teplotou tání léčiva, s výhodou v rozsahu od 15 °C pod teplotou tání léčiva do 25 °C nad teplotou tání léčiva, výhodněji na teplotu v rozsahu 10 °C na každou stranu od teploty tání léčiva. Některé extrudéry umožňují zahřívání různých zón na různé teploty. Tyto teploty je možno vhodně volit pro zajištění úplného roztavení NSAID. Pokud je NSAID ibuprofen, může se vhodně zahřívát v rozsahu 50 až 100 °C, výhodněji 60 až 100 °C. Při zahřívání v konvenčním zařízení jako je vodní nebo parní lázeň se s výhodou zahřívá v rozsahu 75 až 90 °C, výhodněji 75 až 85 °C. Ibuprofen se také může zahřívát a podrobit podmínkám silovým, jako při tepelném extrudování ibuprofenu, například v dvoušroubovém extrudéru. Teplota ibuprofenu v extruzním zařízení je s výhodou 66 až 96 °C, výhodně 70 až 82 °C.

Když se NSAID zcela roztaví, vznikne kapalina. NSAID by měla být zcela roztavena, aby chlazením se vytvořila jediná kontinuální fáze. Rozvolňovadlo se přidává k roztavené NSAID buď před tavením nebo po tavicím procesu. Rozvolňovadlo je nejběžněji v tavenině ibuprofenu nerozpustné a vytváří se disperse tuhé rozvolňovací látky v kapalné tavenině. Směs se ponechá chladnout dále uvedenými metodami do vytvoření tuhé látky. Jak se směs ochlazuje, stává se viskóznější. NSAID, které tuhne, se pak přetváří do tavených granulí. Jak se zde tedy uvádí, "ztuhlé tavené granule" značí granule vytvořené spojením NSAID ve zcela roztavené formě s rozvolňovadlem a dalšími případnými tabletovacími přísadami, ochlazení na teplotu pod bodem tání NSAID a zpracování pevné hmoty do granulí. Granulovaná kompozice obsahuje většinu takových granulí.

Tavenina se může ponechat tuhnout každým vhodným způsobem. To zahrnuje jak rychlé chlazení, tak pomalé chlazení. Například,

25.06.00

roztavená NSAID se může chladit přes noc při teplotě místnosti nebo v chlazené nádobě. Roztavená NSAID se může nalít na chladicí pláty, které mohou být statické nebo se kontinuálně pohybují. Statické pláty se mohou umístit do chladicích skříní. Pohyblivé pláty nebo pásy mohou mít dodatečný chladicí prostředek, jako chladicí vodu. Ochlazená tavenina vytváří tuhou látku a může se z páse seškrábnout nebo shromažďovat při jejím opadávání z jednoho konce pohyblivého pásu.

Ztuhlá tavenina obsahující rozvolňovadlo se může tvarovat do granulí mnoha metodami. Například se může do granulí práškovat. Může se mlít a/nebo sítovat. Může se také vést do rozprašovacího zařízení jako rozprašovací věže nebo rozprašovacího granulátoru, ve kterém se roztavený materiál rozprašuje z ústí do proudu studeného vzduchu a ponechá zmrazit/ztuhnout a pak sbírat. Pokud se roztavená NSAID extruduje, extrudát se může chladit a pak rozlámat na části o vhodné velikosti a pak rozemlít a nebo sítovat. Jinak se může extrudát extrudovat dírami a sekat na vhodné veliké granule pro tabletování.

NSAID vytváří v granulích kontinuální fázi. To znamená, že krystalová struktura NSAID není přerušena jinou krystalovou strukturou. K tomu může, například, docházet při pouze částečném roztavení, kde krystalová struktura tavené NSAID je přerušena neroztavenou NSAID, což vede k tomu, že NSAID nemá jednotnou krystalovou strukturu. Krystalová struktura ztuhlé tavené NSAID je odlišná od krystalové struktury netavené NSAID, například s ohledem na velikost částic. Tak v kompozicích podle předkládaného vynálezu je NSAID přítomna v jednotném krystalickém stavu a tedy kontinuální fáze NSAID se skládá z jediné krystalické fáze NSAID.

Ačkoliv to pro provedení předkládaného vynálezu není nutné, může lisovaná tabletová kompozice podle potřeby obsahovat další přísady.

Například, kompozice může obsahovat podíl ve vodě rozpustného nebo ve vodě nerozpustného zředovadla. Vhodné ve vodě rozpustné zředovací materiály zahrnují alkoholické cukry (jako xylytol, sorbitol, mannitol, erythritol), cukry (jako sacharosa, fruktosa, laktosa, dextrosa), cyklodextrin, maltodextrin, a soli organických kyselin (např. citran sodný a citran draselný). Laktosa, citran sodný a citran draselný jsou zvláště výhodná ve vodě rozpustná zředovadla. Vhodné ve vodě nerozpustné zředovací materiály zahrnují deriváty celulosy (jako mikrokrytalická celuloza), škrob a jeho deriváty (jako preželatinovaný škrob), fosforečnan divápenatý, fosforečnan vápenatý, síran vápenatý, uhličitan vápenatý. Mikrokrytalická celuloza a fosforečnan divápenatý jsou výhodná ve vodě nerozpustná zředovadla. V tabletě uzpůsobené pro dispergování ve vodě před podáváním může být obsah zředovadla docela vysoký, například pro dosažení žádaných dispergujících vlastností až 50 % hmotnostních (jako 0 až 50 % hmotnostních, s výhodou 0 až 40 % hmotnostních) kompozice. S výhodou zředovadla v tabletách pro orální podávání netvoří více než 25% hmotnosti kompozice (např. 0 až 25 % hmotnostních), neboť se tak zvyšují náklady na kompozici a výrobní náklady. Pro minimalizaci nákladů je tedy výhodné, aby se zředovadlo přidávalo ke kompozici v množství 0 až 20 % hmotnostních kompozice, výhodněji 0 až 10 % hmotnostních. Je-li zředovadlo přítomné, s výhodou se používá v rozsahu 0,1 až 25 % hmotnostních kompozice, výhodněji 0,1 až 20 % hmotnostních, ještě výhodněji 0,1 až 10 % hmotnostních a nejvýhodněji 1 až 5 % hmotnostních kompozice.

Zředovadlo může s výhodou obsahovat bazické přísady jako soli alkalických kovů, například uhličitan, hydrogenuhličitan nebo citran alkalického kovu, přítomné v rozsahu do 50 % hmotnostních (např. v rozsahu 1 až 50 % hmotnostních), s výhodou do 40 % hmotnostních (např. v rozsahu 1 až 40 % hmotnostních) kompozice (výhodněji 2 až 35 % hmotnostních a nejvýhodněji 10 až 20 % hmotnostních). S výhodou je sůl alkalického kovu sodík nebo draslík. S výhodou je sůl dále sůl citranu, uhličitanu

nebo hydrogenuhličitanu sodíku nebo draslíku, výhodněji hydrogenuhličitan sodný nebo citran sodný. Poměr NSAID (obzvláště léčiva ibuprofenu) k soli alkalického kovu může být v rozsahu 100:1 až 1:1 dílů hmotnostních, s výhodou 5:1 až 1:1 dílů hmotnostních. S výhodou se sůl alkalického kovu zahrnuje v každém množství až do množství ekvimolárního vzhledem k NSAID (např. ibuprofenu). Běžně se zahrnuje submolární množství soli alkalického kovu. Sloučenina alkalického kovu tak může tvořit až 100 % hmotnostních NSAID, s výhodou 50 % hmotnostních, výhodněji do 10 % hmotnostních NSAID. Ve výhodném provedení lisovaných tablet podle předkládaného vynálezu je NSAID (obzvláště léčivo ibuprofen) směs se solí alkalického kovu. Sůl alkalického kovu se s výhodou zahrnuje do extragranulované komponenty pro smíchání s granulovanou komponentou před lisováním do tablety.

Granulovaná komponenta může také obsahovat povrchově aktivní látku v množství přijatelném s ohledem na jeho vlastnosti, s výhodou 0,05 až 10 % hmotnostních kompozice. Výhodné povrchově aktivní látky jsou laurylsíran sodný a poloxamer. Mohou se používat v rozsahu 0,05 až 8 % hmotnostních (výhodně 0,1 až 5 % hmotnostních, výhodněji 0,2 až 2 % hmotnostních) kompozice.

Výhodná granulovaná komponenta obsahuje NSAID (výhodně ibuprofen), rozvolňovadlo, detergent a popřípadě zředňovadlo. Další výhodná granulovaná komponenta obsahuje hlavně NSAID (výhodně ibuprofen), rozvolňovadlo a povrchově aktivní látku. Další vhodná granulovaná komponenta obsahuje hlavní NSAID (výhodně ibuprofen), rozvolňovadlo, povrchově aktivní látku a zředňovadlo.

Tavené granule v granulované kompozici mají s výhodou průměrnou velikost částic v rozsahu 10 až 2000 μm , výhodněji 50 až 1000 μm , a nejvýhodněji 100 až 400 μm . Cenných výsledků se dosáhne, když sypná hmotnost tavených granulí je v rozsahu 0,1

až 1 gml^{-1} , výhodněji $0,3$ až $0,6 \text{ gml}^{-1}$. Další výhodné vlastnosti se získají, když sypná hustota je v rozsahu $0,3$ až $0,7 \text{ gml}^{-1}$ (výhodněji $0,5$ až $0,6 \text{ gml}^{-1}$).

V kompozici podle předkládaného vynálezu je výhodné, aby granulovaná komponenta tavených granulí se smíchala s extragranulovanou komponentou. S výhodou kompozice obsahuje granulární komponentu v množství 60 až $99,95$ % hmotnostních (výhodněji 70 až $99,9$ % hmotnostních, obzvláště 75 až $99,9$ % hmotnostních) a $0,05$ až 40 % hmotnostních extragranulované komponenty (výhodně $0,1$ až 30 % hmotnostních, obzvláště $0,1$ až 25 % hmotnostních, zvláště $0,1$ až 20 % hmotnostních a nejvýhodněji $0,1$ až 5 % hmotnostních) kompozice.

Extragranulovaná komponenta obsahuje přísady zahrnuté do lisované tablety, které nejsou obsaženy ve ztuhlé tavené granulí. Mohou se míchat s tavenými granulemi simultánně nebo v postupných krocích v procesu přípravy tablet. Zvláštní výhoda předkládaného vynálezu je, že se všechny přísady extragranulované komponenty smíchají s granulovanou komponentou současně a také, že není nutné závažné zpracovávat přísady extragranulované komponenty před spojením s granulovanou komponentou. Lisovaná tableta obsahuje stejnorodou směs granulované komponenty a extragranulované komponenty. Extragranulovaná komponenta je vhodně distribuovaná rovnoměrně ve všech částech kompozice.

Výhodná lisovaná tabletová kompozice podle předkládaného vynálezu obsahuje:

- a) 60 až 99 % hmotnostních granulované komponenty vztaženo na kompozici, uvedená granulovaná komponenta zahrnuje $0,005$ až 1 díl hmotnostní rozvolňovadla vztaženo na hmotnostní díl nesteroidního protizánětlivého léčiva, a
- b) $0,05$ až 40 % hmotnostních extragranulované komponenty vztaženo na kompozici.

25.06.02

S výhodou je v extragranulované komponentě přítomen oxid křemičitý. S další výhodou je oxid křemičitý v extragranulované komponentě přítomný v rozsahu 0,1 až 3 % hmotnostních, výhodněji 0,2 až 2 % hmotnostní vztaženo na kompozici.

Případně mohou extragranulované komponenty pro smíchání s granulovanou komponentou obsahovat lubrikant (mazadlo). Jako běžná mazadla pro tablety ibuprofenu se může používat, například, stearová kyselina, laurylsíran sodný, polyethylenglykol, hydrogenované rostlinné oleje, stearyl-fumaran sodný, stearát hořečnatý nebo stearát vápenatý. Ty mohou být přítomné v množství 0,05 až 5 % hmotnostních, s výhodou 0,1 až 2 % hmotnostních kompozice. Protilepivé látky, jako mastek, mohou být obsaženy v množství do 4 % hmotnostních dávkované formy, například 0,5 až 2 % hmotnostních dávkované formy, s výhodou jako součást extragranulované komponenty.

Výhodná tabletová kompozice podle předkládaného vynálezu obsahuje extragranulovanou komponentu obsahující oxid siřičitý a mazadlo. To může tvořit těsnou směs s uvedenou granulovanou komponentou před lisováním do tablety. S výhodou se extragranulovaná komponenta skládá hlavně z oxidu křemičitého a mazadla v poměru jeden hmotnostní díl oxidu křemičitého k 0,5 až 5 hmotnostních dílů mazadla, výhodněji 0,5 až 2 hmotnostní díly mazadla.

Ačkoliv to pro výrobu kompozice podle předkládaného vynálezu není nutné, dávkovací forma může, pokud je to vhodné, dále obsahovat tabletovací přísady jako lisovatelné zředňovadlo. To může být obsaženo v tavené granulaci (jak bylo diskutováno výše) nebo se může míchat s extragranulovanými přísadami před lisováním jako část extragranulované komponenty nebo pokud je třeba, může být obsažena v obou komponentách. Příklady takových lisovatelných zředňovadel zahrnují jeden nebo více derivátů celulosy (jako mikrokryсталická celulóza), škrob a jeho deriváty (např. preželatinovaný škrob), rozpustné sacharidy

(např. laktosa, fruktosa, dextrosa, sacharosa, dextrin), alkoholické cukry (např. xylitol, sorbitol, mannitol, erythritol), chlorid sodný, fosforečnan divápenatý, fosforečnan vápenatý, síran vápenatý, mannitol, sorbitol, cyklodextrin a maltodextrin a soli organických kyselin (např. citran sodný a citran draselný). Mikrokrystalická celulosa a soli organických kyselin jsou výhodné jak bylo výše diskutováno.

Pokud je pro tabletování nízké dávky léčiva nutné, zředovací materiál může tvořit až 80 % hmotnostních kompozice. S výhodou se používá v rozsahu 0 až 30 % hmotnostních kompozice a výhodněji 0 až 20 % hmotnostních z celkové kompozice. Pokud je to vhodné, zředovadlo se může přidávat v množství do 30 % hmotnostních extragranulované komponenty, třebaže je nutno minimalizovat velikost a náklady na dávkovací formu, je vhodné, aby obsahovala minimální množství takových dalších přísad. Proto jsou tedy pokud zředovadla použita, mohou být vhodně obsažena v extragranulované komponentě v rozsahu do 20 % hmotnostních (tj. 0,1 až 20 % hmotnostních), s výhodou 0,1 až 15 % hmotnostních, výhodněji 0,1 až 10 % hmotnostních, vhodně 1 až 5 % hmotnostních. Jak bylo diskutováno výše, zředovadlo může být přítomné v granulované komponentě, například 0 až 20 % hmotnostních (jako 0,1 až 20 % hmotnostních) kompozice a/nebo v extragranulované komponentě, například 0 až 20 % hmotnostních (jako 0,1 až 20 % hmotnostních) kompozice.

Další vhodné tabletové přísady odborníkovi běžně známé mohou být, pokud je vhodné, obsaženy v lisované tabletové kompozici podle předkládaného vynálezu, i když se bude uznávat, že hlavní výhodou předkládaného vynálezu je, že počet přísad nutných pro získání rychle se rozpadající tablety s dobrou rozpouštěcí charakteristikou je minimální.

Výhodná lisovaná tabletová kompozice obsahuje dokonalou směs:

25.06.02

- b) granulované komponenty obsahující ztuhlou taveninu léčiva ibuprofen obsahující v něm homogenně dispergované rozvolňovadlo, a
- d) 0,05 až 5,0 % hmotnostních oxidu křemičitého vztaženo na kompozici.

Další výhodná lisovaná tabletová kompozice podle předkládaného vynálezu se týká lisované směsi:

- a) ztuhlé taveniny granulí obsahující 70 až 97 % ibuprofenu vztaženo na hmotnost granule (s výhodou 70 až 95 % hmotnostních), 3 až 25 % sodné soli kroskarmelózy vztaženo na hmotnost granule (s výhodou 5 až 20 % hmotnostních) a 0 až 20 % ředidla vztaženo na hmotnost granule (s výhodou 8 až 16 % hmotnostních) v něm rovnoměrně dispergovaných, ibuprofen je přítomný v kontinuální fázi,
- c) 0,05 až 5 % hmotnostních oxidu křemičitého, a popřípadě
- d) mazadla.

Další výhodná lisovaná tabletová kompozice podle předkládaného vynálezu je s výhodou jako homogenní směs,

- a) 90 až 99,95 % granulované komponenty na hmotnost kompozice, uvedená granulovaná komponenta obsahuje ztuhlou taveninu granulí ibuprofenu zahrnující sodnou sůl kroskarmelózy a popřípadě zředovadlo v rovnoměrně dispergované formě, ibuprofen je přítomen v jednotné kontinuální fázi a v množství 70 až 99 % hmotnostních kompozice, sodná sůl kroskarmelózy je přítomná v množství 1 až 25 % na hmotnost kompozice a zředovadlo je přítomné v množství 0 až 20 % na hmotnost kompozice, a
- b) 0,05 až 10 % extragranulované komponenty na hmotnost kompozice
obsahující:

25.06.02

- (i) 0,1 až 3 % mazadla na hmotnost kompozice, a
- (ii) 0,05 až 2 % oxidu křemičitého na hmotnost kompozice.

Výhodná lisovaná tabletová kompozice podle předkládaného vynálezu obsahuje rovnoměrnou směs:

a) granulované komponenty obsahující:

- (i) 70 až 90 % ibuprofenu na hmotnost kompozice, ibuprofen je přítomen v kontinuální fázi,
- (ii) 8 až 20 % sodné soli kroskarmelózy na hmotnost kompozice,
- (iii) 0 až 20 % zředovadla na hmotnost kompozice, a

b) extragranulované komponenty obsahující:

- (iv) 0,5 až 2 % stearové kyseliny nebo její soli na hmotnost kompozice,
- (v) 0,1 až 2,5 % oxidu křemičitého na hmotnost kompozice,

suma komponent (i) až (v) je větší než 99 % vztaženo na hmotnost kompozice.

Nejvýhodněji granulovaná kompozice obsahuje hlavně (tj. více než 98 % na hmotnost kompozice) ibuprofen, sodnou sůl kroskarmelózy a zředovadla (s výhodou sůl (např. alkalického kovu) organické kyseliny nebo mikrokrytalickou celulosu). V další výhodné kompozici granulovaná komponenta obsahuje ibuprofen, sodnou sůl kroskarmelózy a povrchově aktivní látku. Zvláštních výhod se také dosáhne, pokud granulovaná komponenta obsahuje hlavně ibuprofen, sodnou sůl kroskarmelózy, zředovadlo (s výhodou mikrokrytalickou celulosu nebo sůl organické kyseliny s alkalickým kovem) a povrchově aktivní látku (s výhodou laurylsíran sodný nebo poloxamer). Například, výhodná kompozice

25.06.02

může obsahovat hlavně (tj. více než 98 % hmotnosti kompozice) rovnoměrné směsi 75 až 95 % ibuprofenu na hmotnost granulované kompozice, 5 až 20 % rozvolňovadla na hmotnost granulované kompozice a 0 až 20 % zředovadla na hmotnost granulované kompozice, kompozice obsahuje ztuhlou taveninu granulí ibuprofenu a ibuprofen je přítomen jako jediná kontinuální fáze.

Lisovaná tabletová kompozice podle předkládaného vynálezu může, pokud je to vhodné, obsahovat další kompatibilní farmakologicky aktivní přísady a/nebo podpůrná činidla. Tak například, dávkovací forma může obsahovat jakoukoliv další přísadu běžně používanou v kompozici vhodné pro léčení bolesti, zánětu a/nebo horečky, například kofein nebo další xanthinové deriváty, další analgetika, například kodein, kosterní svalová relaxancia: antihistaminikum (např. acrivastin, asternizol, azatadin, azelastin, brodifenhidramin, bromfenhydramin, carbinoxamin, cetirizin, chlorfeniramin, cyproheptadin, dexbromfeniramin, dexchlorfeniramin, difenhidramin, ebastin, ketitifen, lodoxamid, loratidin, levocabastin, mequitazin, oxatomid, fenindamin, fenyltoloxamin, pyrilamin, setastin, tazifyllin, temelastin, terfenidin, tripelennamin nebo triprolidin (s výhodou se používají nesedativní antihistaminika); decongestancium (např. pseudoefedrin, fenylpropanolamin a fenylefrin); látka tišící kašel (např. caramifen, kodein nebo dextromethorpan); a/nebo expectorancium (např. guaifenesin, citran draselný, guajakolsulfonát draselný, síran draselný a terpinhydrát).

Takové zvláště aktivní přísady a/nebo podpůrná činidla se mohou zahrnovat do tavených granulí nebo do extragranulované komponenty, která se smíchá s tavenými granulemi před formulací do lisované tablety.

Předkládaný vynález se také týká kompozice obsahující granulovanou komponentu obsahující hlavně stejnorodou směs nízko-

tající NSAID (ibzvláště léčiva ibuprofen) a sodné soli kros-karmelózy ve formě ztuhlých tavených granulí.

V dalším aspektu se předkládaný vynález týká granulátu skládajícího se z většiny tavených granulí, kde uvedené granule obsahují kontinuální fázi ibuprofenu a obsahující hlavně stejnorodou směs 70 až 95 % ibuprofenu na hmotnost granule, 5 až 20 % rozvolňovadla na hmotnost granule a 0 až 20 % zředovadla na hmotnost granule. Výhodným aspektem granule je další inkluze povrchově aktivní látky.

Ibuprofen a jeho deriváty jsou primárně protizánětlivé, analgetické a antipyretické látky, byly ale také navrženy pro další terapeutická použití včetně léčení periodontální ztráty kosti, pruritis a Alzheimerovy choroby. Dávkovací formy podle předkládaného vynálezu jsou tudíž indikovány pro použití pro léčení všech terapeutických potřeb, ve kterých je ibuprofen účinný, včetně revmatické arthritidy, osteoarthritis, ankylosní spondylitidy, seronegativních artropatií, peroartikulárních potíží a poškození měkké tkáně. Mohou se také použít pro léčení pooperační bolesti, poporodní bolesti, bolesti zubů, dysmenorrhoe, bolesti hlavy, migrény, revmatické bolesti, svalové bolesti, bolesti zad, neuralgie a/nebo muskuloskeletální bolesti nebo bolesti nebo neklidu spojeného s respiračními infekcemi, nachlazením nebo chřipkou, dnou nebo ranní ztuhlostí.

V dalším aspektu se tedy předkládaný vynález týká pro použití pro léčení bolesti a/nebo zánětu a/nebo horečky. Vynález se dále týká metody léčení bolesti a/nebo zánětu a/nebo horečky zahrnující podávání kompozice podle předkládaného vynálezu savcům pro jejich potřebu.

Jednotkové dávky pro každé NSAID pro účinnou terapii jsou odborníkům běžně známe. Například, mohou obsahovat NSAID ve výši 5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg a 800 mg.

Kde se používají deriváty, volí se normálně přesné jednotkové dávky, které dávají výše uvedené ekvivalentní dávky NSAID. Pro zde uvedené léčení je maximální denní dávka ibuprofenu obecně 3200 mg. Jedna jednotková denní dávka může být 100 mg. Výhodné jednotkové dávky jsou v rozsahu 100 až 400 mg, výhodněji 100 až 300 mg a obzvláště 200 mg ibuprofenu. Maximální denní dávka flurbiprofenu je obecně 300 mg. Jedna jednotková dávka může být 12,5 mg. Výhodné jednotkové dávky jsou v rozsahu 12,5 až 150 mg, výhodněji 25 až 100 mg a obzvláště 50 mg flurbiprofenu. Maximální denní dávka naproxenu je obecně 1500 mg. Jedna jednotková dávka může být 125 mg. Výhodné jednotkové dávky jsou v rozsahu 220 až 750 mg, výhodněji 220 až 500 mg a obzvláště 220 až 250 mg naproxenu. Maximální denní dávka ketoprofenu je obecně 200 mg. Jedna jednotková dávka může být 25 mg. Výhodné jednotkové dávky jsou v rozsahu 25 až 100 mg, výhodněji 25 až 75 mg a obzvláště 50 mg ketoprofenu.

Lisovaná tabletová kompozice se s výhodou skládá z kombinace granulované komponenty s extragranulovanou komponentou obsahující oxid křemičitý a popřípadě mazadlo. Tato kombinace může získat formu stejnorodé nebo homogenní směsi schopné smíchání s dalšími vhodnými přísadami a je lisována do tablet. Tabletová kompozice může být polykána nebo dispergována ve vodě před polknutím. Tabletová kompozice s výhodou uvolňuje léčivo ibuprofen v žaludku nebo zažívacím traktu.

V dalším aspektu předkládaný vynález se týká použití oxidu křemičitého v extragranulované komponentě kombinované s granulovanou komponentou ve slisované kompozici, uvedená granulovaná komponenta obsahuje většinu ztuhlé tavené granule nízkotajícího protizánětlivého léčiva (např. teplota tání je v rozsahu 30 až 300 °C) obsahujícího rozvolňovadlo a popřípadě zředovadlo homogenně dispergované v něm, kompozice obsahující 0,05 až 5 % oxidu křemičitého na hmotnost kompozice a granule obsahující kontinuální fázi uvedeného nesteroidního protizánětlivého léčiva.

V ještě dalším aspektu se předkládaný vynález týká způsobu přípravy lisované tabletové kompozice obsahující nesteroidní protizánětlivé léčivo s teplotou tání v rozsahu 30 až 300 °C charakterizovaného:

- a) smícháním uvedeného léčiva ve zcela roztaveném stavu s rozvolňovadlem za vytvoření stejnorodé směsi,
- b) ochlazením uvedené směsi za vzniku ztuhlé taveniny,
- c) tvarováním uvedené ztuhlé taveniny do granulí,
- d) lisováním uvedených granulí, popřípadě s extragranulovanou přísadou, za tvorby tablet.

Rozvolňovací látka může být jediná přísada zahrnutá do tavených granulí NSAID (s výhodou ibuprofen) nebo může být smíchána se zředovadlem a popřípadě s povrchově aktivní látkou a jinými tabletovacími přísadami. Podle toho granulovaná kompozice se může v podstatě skládat z léčiva ibuprofenu (tj. více než 98 % hmotnostních kompozice) a rozvolňovací látky nebo se může skládat z léčiva ibuprofenu, rozvolňovadla, zředovadla a popřípadě povrchově aktivní látky. Zředovadlo a popřípadě povrchově aktivní látka se tak může kombinovat s rozvolňovadlem a léčivem ve zcela roztavené formě. Tabletová kompozice podle předkládaného vynálezu se může připravovat inkorporací oxidu křemičitého a popřípadě dalších přísad v kompozici k tabletování, s výhodou za tvorby práškové směsi a následným slisováním do tablet.

Výše uvedený postup se může provádět celou řadou způsobů. Podle jednoho postupu se NSAID zahřívá ve vhodné nádobě do roztavení. Pak se přidá rozvolňovací látka do roztavené hmoty a pečlivě smíchá za vzniku homogenní směsi. Případné další přísady se také mohou vmíchat do roztavené NSAID simultánně nebo postupně. Roztavená směs se pak vypustí do vhodného chladicího systému, například na chlazený pás, který se

kontinuálně otáčí a dodává ochlazenou taveninu do drticího zařízení jako je škrabka a/nebo mlýn.

V dalším postupu se může nesteroidní protizánětlivé léčivo kombinovat s rozvolňovadlem a případnými tabletovacími přísadami, např. zředěvadlem, a pak společně zahřívát do úplného roztavení uvedeného nesteroidního protizánětlivého léčiva. Ještě v dalším postupu se NSAID a rozvolňovadlo smíchá a společně zahřívá do úplného roztavení uvedené NSAID a s jakoukoliv další vhodnou tabletovací přísadou stejnoměrně smíchanou se směsí.

Podle dalšího způsobu se NSAID a rozvolňovací látka vloží do extrudérního systému (s výhodou po předchozím smíchání dohromady). Materiály se zahřívají a míchají v extrudéru dokud se NSAID zcela neroztaví a nevytvoří se stejnorodá směs. NSAID a rozvolňovadlo se extrudují a extrudát se chladí. S výhodou se NSAID a rozvolňovadlo extrudují v dvoušroubovém extrudéru. Horká extrudovaná hmota (obsahující NSAID a rozvolňovadlo) vytváří aglomerovanou hmotu, která se shromažďuje a, pokud je to vhodné, mele za vzniku granulí.

V dalším způsobu se NSAID a rozvolňovací látka po zahřívání nebo tepelné extruzi ochladí po převedení do rozprašovací věžové sušárny, ve které se roztavená hmota rozprašuje do proudu studeného vzduchu a shromažďuje suchá pevná hmota.

Granulovaná komponenta se může tabletovat přímo v nepřítomnosti extragranulované komponenty nebo se může smíchat s extragranulovanou komponentou a dodávat do tabletovacího stroje ke slisování do tablet. Extragranulovaná komponenta s výhodou obsahuje oxid křemičitý a popřípadě povrchově aktivní látku. Extragranulovaná komponenta dále s výhodou obsahuje oxid křemičitý a povrchově aktivní látku.

Ve výhodném aspektu předkládaný vynález se týká způsobu přípravy granulované kompozice ibuprofenu obsahující taveninu

léčiva ibuprofenu (s výhodou ibuprofenu), stejnoměrné inkorporace rozvolňovací látky do léčiva ibuprofen, ochlazení uvedeného léčiva ibuprofenu za tvorby tuhé látky a rozmělnění uvedené taveniny do formy granulované kompozice. Rozvolňovací látka se tedy obecně smíchá s ibuprofenem v kapalně tavenině léčiva ibuprofen před ochlazením.

Lisovaná tabletová kompozice podle předkládaného vynálezu se může případně potahovat filmovým potahem, například na bázi konvenčních polymerů celulosy jako hydroxypropylmethylcelulosy, nebo konvenčních cukrovým potahem, například na bázi sacharosy nebo laktosy.

Granulovaná kompozice se může, pokud je to vhodné, smíchat s takovou kyselinou, jako oxidem křemičitým a plnit do kapsulí. Je možno získat výhodné výsledky rozpouštění. Toto nespadá do rámce předkládaného vynálezu.

Vynález je ilustrován následujícími neomezuujícími příklady. V příkladech použitý racemický ibuprofen a racemický flurbiprofen je dostupný od Knoll Pharma, Nottingham, GB; koloidní oxid křemičitý (také známý jako koloidní oxid křemičitý) je dostupný od Firmy Degussa, Frankfurt, SRN pod obchodním názvem Aerosil 200; sodná sůl kroskarmelózy je dostupná od FMC Corporation, Brusel, Belgie pod obchodním názvem Ac-Di-Sol; a sodná sůl škrobového glykolátu je dostupná od Edward Mendell, Ereigate, GB pod obchodním názvem Explotab; Poloxamer je dostupný od BASF, SRN pod obchodním názvem Pluronic F68; fosforečnan divápenatý je dostupný pod obchodním názvem Emcompress; hydrogenovaný ricinový olej je dostupný od BASF, SRN pod obchodním názvem Cremophor RH40; mikrokryсталická celulóza je dostupná od FMC Corporation, Brusel, Belgie pod obchodním označením Avicel PH 101.

Příklady provedení vynálezu

Měření rozpouštění

Rozpouštění bylo měřeno rozpouštěcí metodou popsanou v US Pharmacopeia Vol. 23, str. 1791, aparatura 2 za použití lopatek při 50 ot.min⁻¹ a fosfátového pufru (vybraných z pH 7,2 a/nebo pH 6,0 a/nebo pH 5,8).

Měření drobivosti

Tento test robustnosti tablety je standardní test drobivosti, a to rotace 20 tablet po určitou dobu při 25 ot.min⁻¹ ve friabulátoru (TAR 20, výrobce ERWEKA). Byla provedena následující měření:

1. Počet rozlomených nebo rozbitých tablet,
2. Procento ztráty hmotnosti tablet.

Drticí síla (N)

Drticí síla je měřítkem tvrdosti tablety. Byla měřena zaznamenáním průměrné drtící síly při lámání tablety mezi motorizovanými čelistmi Schleunigerova testeru drtící síly. Je udán rozsah drtící síly pěti tablet připravených v každém příkladu formulace.

Doba rozvolnění (minuty)

Doba rozvolnění se měří použitím metody rozvolnění popsané v European Pharmacopeia 1986, Ref. V.5.1.1 (aktualizováno 1995) při použití vodovodní vody (pH přibližně 7) jako kapaliny. Metoda poskytuje dobu, za kterou se rozvolní šest tablet připravených v každém příkladu formulace.

Granulační aparatura

Použitý rozprašovací granulátor byl PFB 28 dostupný od APV, Dánsko. Rozprašovací věž byla FBSD 66 dostupná od APV, Dánsko. Dvoušroubové extrudéry byly typu MP19 (19 mm válec) a MP40 PC (40 mm válec) dostupný od APV, UK).

Příklad 1

	(% hmotn.)
Granulovaná komponenta	
Ibuprofen	93,9
Sodná sůl kroskarmelózy	4,7
Extragranulovaná komponenta	
Koloidní oxid křemičitý	0,5
Stearová kyselina	0,9

Příklad 1(a): Příprava granulované komponenty

Podle ilustrativního postupu se nejprve ibuprofen roztaví zahříváním na přibližně 75 °C v ocelové nádobě do úplného roztavení. Pak se k roztavenému ibuprofenu přidá rozvolňovací látka (sodná sůl kroskarmelózy) a míchá 5 až 10 minut do stejnorodého dispergování. Roztavená směs se nalije na nerezový plát a chladí až po dobu 60 minut při zajištění, že se udržela suspenze. Takto vytvořená hmota byla rozemleta průchodem kónickým mlýnem s mřížkou s kulatými dírami o průměru 1 mm. Výsledné granule se shromáždí.

Příklad 1(b): Příprava tablet

Základní přísady, a to oxid křemičitý a stearová kyselina (mazadlo) se simultánně míchají s granulovanou kompozicí po dobu asi 15 minut v míchačce. Smíchaný materiál byl převeden

25.06.02

do tabletovacího stroje a slisován do tablet obsahujících 200 mg ibuprofenu.

Příklady 2 až 4

	Příklad 2 (% hmotn.)	Příklad 3 (% hmotn.)	Příklad 4 (% hmotn.)
Ibuprofen	91,3	89,7	85,8
Sodná sůl kroskarmelózy	7,3	9,0	12,9
Koloidní oxid křemičitý	0,5	0,4	0,4
Stearová kyselina	0,9	0,9	0,9

Příklady 2 až 4 byly připraveny stejným způsobem jako je popsáno v příkladu 1 k výrobě tablet obsahujících 200 mg ibuprofenu.

Příklady 5 až 8

	Příklad 5 (% hmotn.)	Příklad 6 (% hmotn.)	Příklad 7 (% hmotn.)	Příklad 8 (% hmotn.)
Ibuprofen	93,9	91,3	89,7	85,8
Sodná sůl škrobového glykolátu	4,7	7,3	9,0	12,9
Koloidní oxid křemičitý	0,5	0,5	0,4	0,4
Stearová kyselina	0,9	0,9	0,9	0,9

Příklady 5 až 8 byly připraveny stejným způsobem jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že byla použita sodná sůl škrobového glykolátu jako rozvolňovací látka. Byly připraveny tablety obsahující 200 mg ibuprofenu.

Příklady 9 až 12

	Příklad 9 (% hm.)	Příklad 10 (% hm.)	Příklad 11 (% hm.)	Příklad 12 (% hm.)
Granulovaná komponenta				
Ibuprofen	66,2	73,9	63,3	86,6
sodná sůl kroskarmelózy	5,3	5,9	5,1	6,9
Extragranulovaná komponenta				
Koloidní oxid křemičitý	1,0	1,1	0,6	1,3
Stearová kyselina	0,7	0,7	0,9	0,9
Uhličitan sodný	-	18,4	-	-
Hydrogenuhlíčan sodný	26,8	-	-	-
Citran sodný	-	-	30,1	4,3

Příklady 9 až 12 byly připraveny stejným způsobem jako je popsáno v příkladu 1, s tím rozdílem, že bylo do extragranulované komponenty zahrnuta bazická přísada (citran sodný/uhličitan sodný/hydrogenuhlíčan sodný) pro kombinaci s granulovanou komponentou. Byly připraveny tablety nebo komponenta obsahující 200 mg ibuprofenu. Výsledky rozpouštění tablet před uskladněním jsou uvedeny v níže uvedené tabulce 1. Tabulka 2 udává výsledky rozpouštění pro příklad 2 a 4 po tříměsíčním skladování při 40 °C a 75 % relativní vlhkosti a ukazuje, že dobré chování se udrželo dokonce i po skladování. Tabulka 3 se týká rozpouštěcího chování příkladu 9 při různých hodnotách pH. Ukazuje, že cenné rozpouštěcí vlastnosti se získají dokonce i tehdy, když se pH rozpouštěcího média sníží.

25.05.00

TABULKA 1

Výsledky rozpouštění tablet z příkladů 1 až 9 před uskladněním při pH 7,2					
Doba rozpouštění	10 min	20 min	30 min	45 min	60 min
Příklad					
1	>100%	>100%	>100%	>100%	>100%
2	98,2%	>100%	>100%	>100%	>100%
3	88,5%	>100%	>100%	>100%	>100%
4	84,6%	94,4%	95,9%	96,0%	96,2%
5	87,3%	>100%	>100%	>100%	>100%
6	>100%	>100%	>100%	>100%	>100%
7	75,0%	98,4%	>100%	>100%	>100%
8	88,2%	>100%	>100%	>100%	>100%
9	89,2%	98,4%	98,4%	98,8%	98,5%

TABULKA 2

Výsledky rozpouštění tablet z příkladů 2 a 4 po tříměsíčním uskladněním při 40 °C/75% relativní vlhkosti při pH 7,2					
Doba rozpouštění	10 min	20 min	30 min	45 min	60 min
Příklad					
2	83,9%	97,9%	99,4%	99,6%	99,3%
4	84,5%	91,3%	90,5%	92,3%	92,3%

TABULKA 3

Příklad 9: Výsledky rozpouštění uskladněním při pH 7,2 a 5,8					
Doba rozpouštění	10 min	20 min	30 min	45 min	60 min
pH 7,2	89,2%	98,4%	98,4%	98,8%	98,5%
pH 5,8	46,3%	61,6%	69,9%	77,5%	83,8%

Je třeba upozornit, že ačkoliv se při nižším pH rozpouští menší procento ibuprofenu, odráží to problémy spojené s rozpustností ibuprofenu v kyselém prostředí. Cenné vlastnosti předkládané formulace jsou v tom, že více než 60% ibuprofenu se rozpustilo za 20 minut dokonce i při pH 5,8.

Příklady 13 až 17

	Příklad 13 (% hmotn.)	Příklad 14 (% hmotn.)	Příklad 15 (% hmotn.)	Příklad 16 (% hmotn.)	Příklad 17 (% hmotn.)
Ibuprofen	85,7	85,4	85,1	84,7	84,4
Sodná sůl kroskarmel- lózy	12,9	12,8	12,8	12,7	12,7
Koloidní oxid křemičitý	0,5	0,9	1,2	1,7	2,1
Stearová kyselina	0,9	0,9	0,9	0,9	0,8

Příklady 13 až 17 byly připraveny stejným způsobem jako je popsáno v příkladu 1 k výrobě tablet obsahujících 200 mg ibuprofenu. Výsledky rozpouštění jsou uvedeny v níže uvedené tabulce 4 (pH 7,2) a 5 (pH 5,8).

TABULKA 4

Výsledky rozpouštění při pH 7,2					
Čas (min)	Příklad 13	Příklad 14	Příklad 15	Příklad 16	Příklad 17
0	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
5	77,1%	66,3%	69,6%	73,2%	89,4%
10	87,3%	82,0%	85,9%	86,6%	98,1%
20	96,8%	98,4%	99,1%	98,6%	>100%
30	98,2%	99,6%	99,6%	99,3%	>100%
45	98,3%	99,6%	99,6%	99,4%	>100%
60	98,3%	99,7%	99,6%	99,4%	>100%

TABULKA 5

Výsledky rozpouštění při pH 5,8					
Čas (min)	Příklad 13	Příklad 14	Příklad 15	Příklad 16	Příklad 17
0	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
5	30,4%	28,5%	24,1%	29,1%	35,3%
10	51,2%	47,0%	43,0%	48,0%	56,3%
20	69,9%	64,3%	63,7%	66,0%	71,4%
30	77,6%	72,8%	75,8%	79,0%	75,9%
45	83,7%	85,0%	90,3%	91,3%	78,4%
60	88,0%	93,2%	95,5%	96,3%	80,0%

Příklady 18 až 21

	Příklad 18 (% hmotn.)	Příklad 19 (% hmotn.)	Příklad 20 (% hmotn.)	Příklad 21 (% hmotn.)
Granulovaná komponenta				
Ibuprofen	79,0	84,1	84,1	85,7
sodná sůl kroskarmelózy	11,9	12,6	12,6	12,9
Poloxamer	7,9	2,1	-	-
Laurylsíran sodný	-	-	2,2	0,2
Extragranulovaná komponenta				
Koloidní oxid křemičitý	0,4	0,4	0,4	0,4
Stearová kyselina	0,8	0,8	0,8	0,8

Příklady 18 až 21 byly připraveny stejným způsobem jako je popsáno v příkladu 1 s tím rozdílem, že povrchově aktivní látka (Poloxamer/laurylsíran sodný) byla dispergována v roztaveném ibuprofenu po stejnorodém dispergování sodné soli kroskarmelózy v roztaveném ibuprofenu. Byly připraveny tablety obsahující 200 mg ibuprofenu.

Výsledky rozpouštění tablet z příkladů 18 až 21 při pH 7,2 a 5,8 jsou uvedeny v tabulce 6(a) a (b) níže.

TABULKA 6(a)

Výsledky rozpouštění				
Příklad 18			Příklad 19	
Čas (min)	pH 7,2	pH 5,8	pH 7,2	pH 5,8
0	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
5	38,5%	24,0%	44,6%	26,0%
10	79,2%	59,1%	95,5%	73,7%
20	96,2%	91,3%	99,5%	95,2%
30	96,4%	98,0%	99,6%	>100%
45	96,4%	>100%	99,6%	>100%
60	96,4%	>100%	99,6%	>100%

TABULKA 6(b)

Výsledky rozpouštění				
Příklad 20			Příklad 21	
Čas (min)	pH 7,2	pH 5,8	pH 7,2	pH 5,8
0	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
5	31,9%	19,1%	90,1%	54,8%
10	73,7%	57,8%	96,6%	76,9%
20	95,9%	90,4%	97,0%	89,8%
30	97,4%	96,6%	97,2%	94,0%
45	97,5%	98,1%	97,3%	96,3%
60	97,5%	98,1%	97,3%	97,2%

Příklady 22 až 26

	Příklad 22 (% hm.)	Příklad 23 (% hm.)	Příklad 24 (% hm.)	Příklad 25 (% hm.)	Příklad 26 (% hm.)
Granulovaná kompozice					
Ibuprofen	82,4	82,4	79,0	82,4	70,6
Sodná sůl kroskarmelózy	12,3	12,3	11,9	12,3	10,6
Extragranulovaná komponenta					
Mikrokrystalická celulosa	4,1	-	-	-	17,6
Laktosa	-	4,1	7,9	-	-
Fosforečnan divápenatý	-	-	-	4,1	-
Koloidní oxid křemičitý	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Stearová kyselina	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8

Příklady 22 až 26 byly připraveny stejným způsobem jako je popsáno v příkladu 1 s tím rozdílem, že zředovadlo (mikrokrystalická celulosa/laktosa/fosforečnan divápenatý) bylo zahrnuto do extragranulované komponenty. Byly připraveny tablety obsahující 200 mg ibuprofenu.

Výsledky rozpouštění pro každý příklad při pH 7,2 jsou uvedeny v tabulce 7 níže.

TABULKA 7

Výsledky rozpouštění při pH 7,2					
Čas (min)	Příklad 22	Příklad 23	Příklad 24	Příklad 25	Příklad 26
0	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
5	78,8%	71,5%	85,2%	79,0%	84,1%
10	87,7%	82,9%	94,3%	87,3%	95,6%
20	95,4%	91,2%	98,2%	93,9%	>100%
30	100,0%	94,6%	98,6%	98,6%	>100%

25.06.02

45	>100%	95,1%	98,7%	96,7%	>100%
60	>100%	95,1%	98,7%	96,7%	>100%

Příklady 27 až 28

	Příklad 27 (% hmotn.)	Příklad 28 (% hmotn.)
Granulovaná komponenta		
Ibuprofen	79,0	70,6
Sodná sůl kroskarmelózy	11,9	10,6
Mikrokrystalická celuloza	7,9	-
Fosforečnan divápenatý	-	17,9
Extragranulovaná komponenta		
Koloidní oxid křemičitý	0,4	0,4
Stearová kyselina	0,8	0,8

Příklady 27 a 28 byly připraveny stejným způsobem jako popisuje příklad 1 s tím rozdílem, že zředovadlo (mikrokrystalická celuloza/fosforečnan divápenatý) byly dispergovány v roztaveném ibuprofenu po stejnorodém dispergování sodné soli kroskarmelózy v roztaveném ibuprofenu. Byly připraveny tablety obsahující 200 mg ibuprofenu. Výsledky rozpouštění při pH 7,2 jsou uvedeny níže v Tabulce 8.

Příklady 29 až 30

	Příklad 29 (% hmotn.)	Příklad 30 (% hmotn.)
Granulovaná komponenta		
Ibuprofen	70,6	79,1
Sodná sůl kroskarmelózy	10,6	11,9
Laktosa	8,8	-
Fosforečnan divápenatý	-	3,9
Extragranulovaná komponenta		
Koloidní oxid křemičitý	0,4	0,4
Stearová kyselina	0,8	0,8
Laktosa	8,8	-
Fosforečnan divápenatý	-	3,9

Příklady 29 a 30 byly připraveny stejným způsobem jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že jedna polovina zředovadla (laktosa/fosforečnan divápenatý) byla dispergována v roztaveném ibuprofenu po stejnorodém dispergování rozvolňovadla v roztaveném ibuprofenu a zbývající polovina zředovadla byla zahrnuta do extragranulované komponenty. Byly připraveny tablety obsahující 200 mg ibuprofenu. Rozpouštěcí vlastnosti pro každý příklad při pH 7,2 jsou uvedeny níže v tabulce 8.

Výsledky rozpouštění při pH 7,2				
Čas (min)	Příklad 27	Příklad 28	Příklad 29	Příklad 30
0	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
5	87,7%	50,6%	82,5%	82,8%
10	95,3%	59,5%	93,0%	90,1%
20	98,4%	67,0%	95,8%	92,3%
30	98,8%	71,3%	95,7%	93,0%
45	98,9%	75,6%	95,7%	93,7%
60	98,9%	78,8%	95,7%	94,1%

Příklad 31

	Příklad 31 (% hmotn.)
Flurbiprofen	21,7
Sodná sůl kroskarmelózy	3,3
Koloidní oxid křemičitý	0,1
Stearová kyselina	0,2
Mikrokrystalická celulóza	74,7

Příklad 31 byl připraven stejným způsobem popsaným jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že jako NSAID byl použit flurbiprofen a mikrokrystalická celulóza byla zahrnuta do extragranulované komponenty, tj. s koloidním oxidem křemičitým a stearovou kyselinou. Byly připraveny tablety obsahující 50 mg flurbiprofenu. Výsledky rozpouštění při pH 7,2 jsou uvedeny níže v tabulce 9.

TABULKA 9

Výsledky rozpouštění při pH 7,2	
Čas (min)	Příklad 31
0	0,0%
5	82,8%
10	85,6%
20	86,0%
30	86,1%
45	86,2%
60	86,3%

Příklady 32 až 34

	Příklad 32 (% hmotn.)	Příklad 33 (% hmotn.)	Příklad 34 (% hmotn.)
Ibuprofen	82,3	79,0	76,0
Sodná sůl kroskarmelózy	16,5	19,8	22,8
Koloidní oxid křemičitý	0,4	0,4	0,4
Stearová kyselina	0,8	0,8	0,8

Příklady 32 až 34 byly připraveny stejným způsobem popsaným jako v příkladu 1 a poskytly tablety obsahující 200 mg ibuprofenu. Výsledky rozpouštění jsou uvedeny níže v tabulce 10 (pH 7,2) a 11 (pH 5,8).

TABULKA 10

Výsledky rozpouštění při pH 7,2			
Čas (min)	Příklad 32	Příklad 33	Příklad 34
0	0,0%	0,0%	0,0%
5	58,0%	70,9%	39,7%
10	76,9%	82,2%	60,9%
20	89,6%	92,3%	80,8%
30	96,8%	95,9%	90,9%
45	98,5%	97,2%	97,1%
60	98,6%	97,2%	97,3%

TABULKA 11

Výsledky rozpouštění při pH 5,8			
Čas (min)	Příklad 32	Příklad 33	Příklad 34
0	0,0%	0,0%	0,0%
5	34,7%	37,9%	23,1%
10	62,1%	68,7%	47,3%
20	87,1%	90,6%	70,8%
30	95,7%	97,3%	85,7%
45	99,0%	99,2%	93,1%
60	99,7%	99,0%	94,3%

Příklady 35 až 38

	Příklad 35 (% hm.)	Příklad 36 (% hm.)	Příklad 37 (% hm.)	Příklad 38 (% hm.)
Granulovaná komponenta				
Ibuprofen	85,6	85,1	84,8	84,4
Sodná sůl kroskarmelózy	12,8	12,8	12,8	12,8
Koloidní oxid křemičitý	0,8	1,3	1,6	2,0
Extragranulovaná komponenta				
Stearová kyselina	0,8	0,8	0,8	0,8

Příklady 35 až 38 byly připraveny stejným způsobem popsaným jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že koloidní oxid křemičitý byl stejnorodě dispergován v roztaveném ibuprofenu dříve, než bylo stejnorodě dispergováno rozvolňovadlo v roztaveném ibuprofenu. Výsledky rozpouštění jsou uvedeny níže v tabulce 12.

TABULKA 12

Výsledky rozpouštění při pH 7,2				
Čas (min)	Příklad 35	Příklad 36	Příklad 37	Příklad 38
0	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
5	72,7%	64,8%	72,7%	78,1%
10	85,0%	75,8%	90,1%	89,4%
20	92,8%	84,5%	96,1%	95,2%
30	97,8%	95,2%	97,4%	98,1%
45	98,3%	99,0%	98,4%	98,2%
60	98,5%	99,5%	98,4%	98,2%

Příklady 39 až 42

	Příklad 39 (% hm.)	Příklad 40 (% hm.)	Příklad 41 (% hm.)	Příklad 42 (% hm.)
Granulovaná komponenta				
Ibuprofen	85,82	85,6	85,5	82,3
Sodná sůl kroskarmelózy	12,86	12,9	12,8	12,3
Laurylsíran sodný	0,04	0,2	0,4	4,1
Extragranulovaná komponenta				
Koloidní oxid křemičitý	0,43	0,4	0,4	0,4
Stearová kyselina	0,85	0,9	0,9	0,9

Příklady 39 až 42 byly připraveny stejným způsobem jako je popsáno v příkladu 1 s tím rozdílem, že laurylsíran sodný byl stejnorodě rozptýlen v tavenině ibuprofenu. Byly připraveny tablety obsahující 200 mg ibuprofenu. Výsledky rozpouštění jsou uvedeny níže v tabulce 13.

TABULKA 13

Výsledky rozpouštění při pH 7,2				
Čas (min)	Příklad 39	Příklad 40	Příklad 41	Příklad 42
0	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
5	95,7%	76,0%	62,7%	24,0%
10	>100%	95,9%	81,8%	50,0%
20	>100%	98,7%	97,3%	74,4%
30	>100%	98,8%	99,2%	89,4%
45	>100%	98,8%	99,2%	>100%
60	>100%	98,8%	99,2%	>100%

Příklad 43

	(% hmotn.)
Granulovaná komponenta	
Ibuprofen	82,6
Sodná sůl kroskarmelózy	12,4
Hydrogenovaný ricinový olej	2,1
Extragranulovaná komponenta	
Koloidní oxid křemičitý	2,1
Stearová kyselina	0,8

Příklad 43 byl připraven stejným způsobem jako je popsáno v příkladu 1 s tím rozdílem, že do roztaveného ibuprofenu byl stejnorodě rozptýlen hydrogenovaný ricinový olej poté, co bylo stejnorodě v tavenině ibuprofenu dispergováno rozvolňovadlo. Byly vyrobeny tablety obsahující 200 mg ibuprofenu.

TABULKA 14

Výsledky rozpouštění při pH 7,2	
Čas (min)	
0	0,0%
5	76,6%
10	98,7%
20	99,1%
30	99,1%
45	99,1%
60	99,1%

Příklady 44 až 45

	Příklad 44 (% hmotn.)	Příklad 45 (% hmotn.)
Granulovaná komponenta		
Ibuprofen	79,1	72,2
Sodná sůl kroskarmelózy	11,9	10,8
Citran tridraselný monohydrát	7,7	-
Citran sodný	-	15,7
Laurylsíran sodný	0,2	0,2
Extragranulovaná komponenta		
Koloidní oxid křemičitý	0,4	0,4
Stearová kyselina	0,7	0,7

Příklady 44 a 45 byly připraveny stejným způsobem jako je popsáno v příkladu 39 s tím rozdílem, že za první, rozvolňovadlo bylo stejnoměrně dispergováno v roztaveném ibuprofenu, za druhé, pak bylo dispergováno ve směsi zředovadlo (citran tridraselný monohydrát/citran sodný) a nakonec byl dispergován laurylsíran sodný v roztaveném ibuprofenu. Byly připraveny tablety obsahující 200 mg ibuprofenu. Výsledky rozpouštění jsou uvedeny níže v tabulce 15.

TABULKA 15

Výsledky rozpouštění				
	Příklad 44		Příklad 45	
Čas (min)	pH 7,2	pH 6,0	pH 7,2	pH 6,0
0	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
5	49,4%	40,6%	59,8%	47,8%
10	94,7%	80,7%	95,2%	85,9%
20	99,5%	93,2%	97,4%	97,6%
30	99,5%	96,2%	97,4%	98,4%
45	99,5%	97,2%	97,4%	98,0%
60	99,5%	97,2%	97,4%	97,8%

Příklad 46

	(% hmotn.)
Granulovaná komponenta	
Ibuprofen	86,3
Sodná sůl kroskarmelózy	12,9
Laurylsíran sodný	0,2
Extragranulovaná komponenta	
Koloidní oxid křemičitý	0,4
Laurylsíran sodný	0,2

Příklad 46 byl připraven stejným způsobem jako je popsáno v příkladu 39 s tím rozdílem, že laurylsíran sodný byl také inkorporován do extragranulované komponenty a také do granulované komponenty. Byly připraveny tablety obsahující 200 mg ibuprofen.

Příklad 47

	(% hmotn.)
Granulovaná komponenta	
Ibuprofen	31,5
Sodná sůl kroskarmelózy	4,7
Cukr	31,5
Hydrogenuhlíčan sodný	12,8
Extragranulovaná komponenta	
Koloidní oxid křemičitý	0,2
Stearová kyselina	0,3
Kyselina citronová monohydrát	1,6
Sorbitol	15,7
Esence/Sladidla	1,7

Byla připravena dispergovatelná tableta ve vodě před použitím podobným způsobem jako je popsáno v příkladu 1, cukr a hydrogenuhlíčan sodný byl inkorporován do tavené granule a kyselina citronová, práškový sorbitol, esence a sladidla do základní přísady. Byly připraveny tablety obsahující 200 mg ibuprofenu.

Příklad 48

Byla připravena kompozice obsahující následující přísady podle níže postupů znázorněných postupů.

	Příklad 48(% hmotn.)
Granulovaná komponenta	
Ibuprofen	85,8
Sodná sůl kroskarmelózy	12,9
Základní přísady	
Koloidní oxid křemičitý	0,4
Stearová kyselina	0,9

Příklad 48a

Ibuprofen se předloží do nádoby s parním pláštěm a zahřívá na 75 až 80 °C do úplného roztavení. Přidá se sodná sůl kroskarmelózy a míchá, aby se suspenze sodné soli kroskarmelózy udržela v roztaveném ibuprofenu. Suspenze se převede na nerezový plát a ponechá zchladnout. Když celá hmota ztuhne, rozeemele se průchodem kónickým mlýnem s mřížkou s kulatými dírami o průměru 1 mm. Výsledné granule s průměrnou velikostí v rozsahu 150 až 250 µm se shromáždí.

Koloidní oxid křemičitý a stearová kyselina se přidají ke granulátu a míchají do vzniku stejnorodé směsi. Směs se lisuje do tablet na konvenčním lisovacím stroji za tvorby tablet obsahujících 200 mg ibuprofenu. Tablety se případně mohou potahovat běžným cukrovým nebo filmovým potahem.

Bylo zjištěno, že vyrobené tablety mají následující charakteristiky:

Tabletová drticí síla: 30 až 80 N

Tabletová drobivost: žádné prasklé nebo rozlámané tablety po 10 minutách

Ztráta hmotnosti <0,1%

Příklad 48b

Následující příklad popisuje jednostupňový proces zahrnující tavení, chlazení a granulaci v téže nádobě (výše popsané) pro výrobu taveného granulátu. Zařízení se skládá s plášťové nádoby umožňující parní topení/vodní chlazení, vybavené jak nízkorychlostním míchadlem tak vysokorychlostním sekáčem/granulátorem. Zařízení tohoto typu je dostupné od Niro/Fielder Limited. Další příklad zařízení by byl Colette mixér.

Ibuprofen a sodná sůl kroskarmelózy se předloží do plášťové nádoby jako suché prášky. Zahřívají se na 75 °C za míchání do úplného roztavení ibuprofenu a udržení sodné sůl kroskarmelózy jako suspenze v kapalném ibuprofenu. V tomto stadiu se topení zastaví a nádoba se chladí cirkulující studenou vodou v plášti. Jak směs chladne, stává se viskóznější. Spustí se vysokorychlostní rotační sekáč, aby se rozdrtila tuhnoucí hmota na granulát. Granulát se dále mele na granulát s průměrnou velikostí částic 150 až 250 μ .

Koloidní oxid křemičitý a stearová kyselina se přidají ke granulátu a míchají do vzniku stejnorodé směsi. Směs se slisuje do tablet obsahujících 200 mg ibuprofenu. Tablety se případně mohou potahovat běžným cukrovým nebo filmovým potahem.

Bylo zjištěno, že vyrobené tablety mají následující charakteristiku:

Tabletová drticí síla: 30 až 80 N

Drobivost tablet: Žádné prasknuté nebo rozdrobené tablety po 10 minutách

Ztráta hmotnosti <0,1%

Příklad 48c

Následující příklad popisuje výrobu taveného granulátu rozprašovací granulací. V tomto procesu se přísady roztaví ve vhodné nádobě a čerpají do rozprašovací hlavy rozprašovacího granulátoru. Tavenina se rozprašuje do proudu chladného vzduchu a výsledný granulát se vytvoří aglomerací taveniny na ztuhlé částice.

Ibuprofen a sodná sůl kroskarmelózy se předloží do plášťové nádoby jako suché prášky. Zahřívají se na 75 °C za míchání do úplného roztavení ibuprofenu a udržení sodné sůl kroskarmelózy jako suspenze v kapalném ibuprofenu.

Směs se převede do rozprašovacího granulátoru mírně zahřívanou linkou. Roztavená disperze se rozprašuje do proudu studeného vzduchu, rychlost rozprašování dodávaného materiálu a rychlost odstraňování částic se reguluje tak, aby vznikly částice o vhodné velikosti pro tabletování. Granulát se vypustí do zásobníku.

Koloidní oxid křemičitý a stearová kyselina se přidají ke granulátu a míchají do vzniku stejnorodé směsi. Směs se lisuje do tablet obsahující 200 mg ibuprofenu. Tablety se případně mohou potahovat cukrovým nebo filmovým potahem.

Bylo zjištěno, že vyrobené tablety mají následující charakteristiky:

Tabletová drtící síla: 30 až 80 N

Drobivost tablet: Žádné vrchlíkovité nebo rozdrobené tablety po 10 minutách

Ztráta hmotnosti <0,1%

Příklad 48d

Tavená formulace se vyrobí použitím rozprašovací věžové sušárny. Tento postup je podobný postupu rozprašovací granulace, ale liší se tím, že granulát se tvoří z rozprašované disperse v jednom stupni.

Ibuprofen a sodná sůl kroskarmelózy se předloží do plášťové nádoby jako suché prášky. Zahřívají se na 75 °C za míchání do úplného roztavení ibuprofenu a udržení sodné sůl kroskarmelózy jako suspenze v kapalném ibuprofenu.

Směs se převede do rozprašovací hlavy umístěné na vrcholu rozprašovací věže mírně zahřívanou linkou. Rztavená disperse se rozprašuje do proudu studeného vzduchu dokud nevzniknou částice přímým ztuhnutím taveniny na tuhé částice.

Koloidní oxid křemičitý a stearová kyselina se přidají ke granulátu a míchají do vzniku stejnorodé směsi. Směs se lisuje do tablet obsahující 200 mg ibuprofenu. Tablety se případně mohou potahovat cukrovým nebo filmovým potahem.

Bylo zjištěno, že vyrobené tablety mají následující charakteristiky:

Tabletová drtící síla: 30 až 80 N

Drobivost tablet: Žádné prasknuté nebo rozdrobené tablety po 10 minutách

Ztráta hmotnosti <0,1%

Příklad 48e

Ibuprofen a sodná sůl kroskarmelózy se míchají za vzniku stejnorodé práškové směsi, která se dopraví do vyhřívané komory dvoušroubového extrudéru šroubovým násypníkem. Válec extrudéru se zahřívá na níže uvedenou teplotu. Složky se zahřívají a

zpracovávají v extrudéru do úplného roztavení ibuprofenu. Kontinuální roztavený pásek extrudátu se vypouští na chlazený nerezový pás, aby se extrudát během doby do 1 minuty ochladil. Ztuhlá hmota se rozdrobí a rozemele v kónickém mlýnu s mřížkou s kulatými dírami o průměru 1 mm za vzniku granulátu, který má střední průměr částic v rozsahu 150 až 250 μ m, míchá s koloidním oxidem křemičitým a stearovou kyselinou do vzniku stejnorodé směsi. Směs se lisuje na tablety obsahující 200 mg ibuprofenu. Tablety mohou být potaženy případně cukrovým nebo filmovým potahem pomocí běžné zpracovatelské technologie.

Byly vyzkoušeny následující extrudéry:

	Model extrudéru	Poměr výška/průměr	Teplota válce	Výkon
1.	MP 19	40:1	77 °C	10 kg/h
2.	MP 19	25:1	80 °C	10 kg/h
3.	MP 19	17,5:1	80 °C	10 kg/h
4.	MP 40PC	17,5:1	90 °C	100 kg/h

Bylo zjištěno, že vyrobené tablety mají následující charakteristiky:

Tabletová drticí síla: 30 až 80 N

Drobivost tablet: Žádné prasknuté nebo rozdrobené tablety po 10 minutách

Ztráta hmotnosti <0,1%

Výsledky rozpouštění viz níže tabulka 16

(extrudér MP 19, poměr výška/průměr 17,5:1)

TABULKA 16

Výsledky rozpouštění při pH 7,2	
Čas (min)	
0	0,0%
5	82,4%
10	96,9%
20	98,9%
30	99,1%
45	99,2%
60	99,2%

Stejným způsobem se připravují tablety obsahující 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg a 400 mg ibuprofenu, S(+)-ibuprofenu, flurbiprofenu, ketoprofenu, S(+)-ketoprofenu, naproxenu a S(+)-naproxenu. Může se případně přidávat zředovadlo jako běžný cukr a/nebo celulosový materiál pro nahrazení rozdílu v požadovaném dávkování potřebném pro dosažení terapeutického účinku v porovnání s množstvím ibuprofenu normálně obsaženým v pevné dávkovací formě.

Následující rozvolňovadla mohou dále nahradit rozvolňovadla použitá zde v ilustrujících příkladech:

pšeničný škrob, kukuřičný škrob, bramborový škrob, nízkosubstituovaná hydroxypropylcelulosa, alginová kyselina, zesíťovaný polyvinylpyrrolidon a křemičitan hořečnatohlinitý.

Například, následující příklady se také připravují podobným způsobem jako dříve uvedené ilustrativní příklady.

Příklady 49 až 55

	Příklad 49 (% hmotn.)	Příklad 50 (% hmotn.)	Příklad 51 (% hmotn.)
Granulovaná komponenta			
Ibuprofen	67,6	65,3	63,3
sodná sůl kroskarmelózy	3,4	6,5	9,5
Extragranulovaná komponenta			

Koloidní oxid křemičitý	1,0	1,0	1,0
Stearová kyselina	0,7	0,7	0,7
Hydrogenuhličitan sodný	27,3	26,5	25,5

	Příklad 52 (% hmotn.)	Příklad 53 (% hmotn.)	Příklad 54 (% hmotn.)	Příklad 55 (% hmotn.)
Granulovaná komponenta				
Ibuprofen	82,3	82,3	82,3	82,3
sodná sůl kroskarmelózy	16,3	12,4	12,4	12,2
Citran sodný	-	4,1	-	4,1
Citran draselný	-	-	4,1	-
Laurylsíran sodný	0,2	-	-	0,2
Extragranulovaná komponenta				
Koloidní oxid křemičitý	0,4	0,4	0,4	0,4
Stearová kyselina	0,8	0,8	0,8	0,8
Laurylsíran sodný	-	-	-	-

Příklady 56 až 61

	Příklad 56 (% hmotn.)	Příklad 57 (% hmotn.)	Příklad 58 (% hmotn.)
Granulovaná komponenta			
Ibuprofen	79,0	79,0	82,3
Sodná sůl kroskarmelózy	11,9	11,9	12,2
Citran sodný	7,9	-	-
Citran draselný	-	7,9	4,1
Laurylsíran sodný	-	-	0,2
Extragranulovaná komponenta			
Koloidní oxid křemičitý	0,4	0,4	0,8
Stearová kyselina	0,8	0,8	-
Laurylsíran sodný	-	-	0,2

	Příklad 59 (% hmotn.)	Příklad 60 (% hmotn.)	Příklad 61 (% hmotn.)
Granulovaná komponenta			
Ketoprofen (50 mg/tableta)	31,3	45,5	-
Naproxen (250 mg/tableta)	-	-	88,3
Sodná sůl kroskarmelózy	5,0	7,2	10,6
Extragranulovaná komponenta			
Koloidní oxid křemičitý	0,6	0,9	0,4
Stearová kyselina	0,6	0,9	0,7
Mikrokryсталická celulóza	62,5	45,5	-

Příklady 62 až 64

	Příklad 62 (% hmotn.)	Příklad 63 (% hmotn.)	Příklad 64 (% hmotn.)
Granulovaná komponenta			
Ibuprofen	79,1	79,1	72,2
Sodná sůl kroskarmelózy	11,9	19,5	11,0
Citran sodný	7,6	-	15,7
Laurylsíran sodný	0,2	0,2	-
Extragranulovaná komponenta			
Koloidní oxid křemičitý	0,4	0,4	0,4
Stearová kyselina	0,8	0,8	0,7

Srovnávací příklady

Srovnávací příklad 1

Lisované tablety bez oxidu křemičitého

Granulovaná komponenta pro srovnávací příklady byla vyrobena podobným způsobem jako je popsáno v ilustrativních příkladech. Granulovaná komponenta srovnávacích příkladů A-D obsahovala jen tavené granule ibuprofenu s různým množstvím sodné soli kroskarmelózy jako rozvolňovací látky. Tablety byly vytvořeny

lisováním granulované komponenty bez jakékoliv extragranulované komponenty. Granulovaná komponenta srovnávacích případů E-H obsahovala ibuprofen a sodnou sůl kroskarmelózy v různých poměrech. Granulovaná komponenta byla smíchána s 1% stearové kyseliny jako jedinou přísadou v extragranulované komponentě.

Srovnávací příklad 1

Doba rozpouštění	10 min	20 min	30 min	45 min	60 min
Příklad					
A (5% rozvolňovací látky)	2,6%	5,7%	9,6%	14,3%	18,8%
B (8% rozvolňovací látky)	2,2%	7,3%	10,1%	15,5%	19,9%
C (10% rozvolňovací látky)	0,1%	0,0%	-0,1%	0,0%	0,0%
D (15% rozvolňovací látky)	-0,9%	3,4%	6,7%	10,8%	15,8%
E (5% rozvolňovací látky)	1,2%	5,5%	8,8%	13,2%	17,9%
F (8% rozvolňovací látky)	0,4%	5,8%	8,6%	13,5%	16,6%
G (10% rozvolňovací látky)	2,4%	5,9%	9,7%	15,5%	20,4%
H (15% rozvolňovací látky)	1,3%	5,4%	9,8%	14,2%	20,7%

Z výše uvedených srovnávacích příkladů je vidět relativně špatné rozpouštění v porovnání s ilustrativními příklady podle předkládaného vynálezu.

Srovnávací příklad 2

Následující příklad je převzat z japonského patentového spisu 120616 (1981) (příklad 5). Tento příklad připravuje tablety obsahující 200 mg ibuprofenu obsahující níže uvedené přísady.

	% hmotn.
Ibuprofen	79,4
Mikrokrystalická celulóza	7,9
Hydroxypropylovaný škrob	11,9
Stearát vápenatý	0,8

Výsledky rozpouštění při pH 7,2 jsou uvedeny níže ve srovnávací tabulce 2.

SROVNÁVACÍ TABULKA 2

Výsledky rozpouštění při pH 7,2	
Čas (min)	
0	0,0%
5	13,1%
10	23,4%
20	35,7%
30	43,5%
45	51,8%
60	58,0%

Z výše uvedených srovnávacích příkladů je vidět relativně špatné rozpouštění v porovnání s ilustrativními příklady podle předkládaného vynálezu.

Srovnávací příklad 3

Formulace z příkladu 48 byla zpracována extrudérem MP 19 (poměr výška/průměr 17,5:1), ve kterém byl válec vyhříván na 75 °C (test A) nebo 50 °C (test B). Ibuprofen v testu A byl zcela roztaven. V testu B však významné množství ibuprofenu neroztálo a tak byl ibuprofen přítomen ve dvou fázích. Výsledky rozpouštění při pH 5,8 pro test A a test B jsou uvedeny níže ve srovnávací tabulce 3.

SROVNÁVACÍ TABULKA 3

Výsledky rozpouštění při pH 5,8		
Čas (min)	Test A	Test B
0	0,0%	0,0%
5	41,6%	23,9%
10	66,7%	45,3%
20	85,4%	71,3%
30	92,4%	85,5%
45	96,2%	94,0%
60	97,5%	96,6%

Výsledky rozpouštění ve srovnávacím příkladu (test B) jsou podstatně horší než výsledky rozpouštění kompozice podle předkládaného vynálezu (test A).

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Lisovaná tabletová kompozice skládající se z:

granulované komponenty obsahující většinu ztuhlých tavených granulí nesteroidního protizánětlivého léčiva s teplotou tání v rozsahu 30 až 300 °C a v ní obsažené stejnorodě dispergovaného rozvolňovadla,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že veškeré protizánětlivé léčivo je přítomné v granulích jako jediná kontinuální krystalická fáze a dále tím, že tabletová kompozice obsahuje oxid křemičitý přítomný v množství 0,05 až 5% hmotnostních kompozice.

2. Lisovaná tabletová kompozice podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje extragranulovanou komponentu obsahující oxid křemičitý a lubrikant.

3. Lisovaná tabletová kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 a 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje

a) 60 až 99,95 % granulované komponenty vzhledem k hmotnosti kompozice, kdy uvedená granulovaná komponenta obsahuje 0,005 až 1 hmotnostní díl rozvolňovadla na hmotnostní díl nesteroidního protizánětlivého léčiva;

b) 0,05 až 40 % extragranulované komponenty vzhledem k hmotnosti kompozice.

4. Lisovaná tabletová kompozice podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že nesteroidní protizánětlivé léčivo je vybrané z ibuprofenu, flurbiprofenu, ketoprofenu a naproxenu nebo jejich enantiomerů.

5. Lisovaná tabletová kompozice podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že nesteroidní protizánětlivé léčivo je ibuprofenové léčivo.

6. Lisovaná tabletová kompozice podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že rozvůňovač je vybráno ze sodné soli škrobového glykolátu a sodné soli kroskarmelózy.
7. Lisovaná tabletová kompozice podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje 0,1 až 3 % oxidu křemičitého vztaženo na hmotnost kompozice.
8. Lisovaná tabletová kompozice podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje 0,1 až 20 % zředovačů vztaženo na hmotnost kompozice.
9. Lisovaná tabletová kompozice podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že granulovaná kompozice obsahuje 70 až 95 % nesteroidní protizánětlivé látky vztaženo na hmotnost granulované komponenty.
10. Lisovaná tabletová kompozice podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje
- a) 90 až 99,95 % granulované komponenty vztaženo na hmotnost kompozice, kdy uvedená granulovaná komponenta se skládá ze ztuhlých tavených granulí ibuprofenu obsahujících sodnou sůl kroskarmelózy a popřípadě zředovač v ní stejnorodě dispergované, uvedený ibuprofen je přítomen v množství 70 až 99 % vztaženo na hmotnost kompozice, jmenovaná sodná sůl kroskarmelózy je přítomna v množství 1 až 25 % hmotnostních vztaženo na hmotnost kompozice a uvedený zředovač je přítomný v množství 0 až 20 % vztaženo na hmotnost kompozice, a
 - b) 0,05 až 10 % extragranulované komponenty vztaženo na hmotnost kompozice složené z
 - (i) 0,1 až 3 % lubrikantu vztaženo na hmotnost kompozice,

(ii) 0,05 až 2 % oxidu křemičitého vztaženo na hmotnost kompozice.

11. Lisovaná tabletová kompozice podle nároku 10, v y z n a -
č u j í c í s e t í m , že

že granulovaná komponenta se skládá v podstatě z ibuprofenu, sodné soli kroskarmelózy a zředovadla vybraného z mikrokrystallické celulosy a soli organické kyseliny.

12. Lisovaná tabletová kompozice podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje 70 až 95 % ibuprofenu vztaženo na hmotnost kompozice.

13. Lisovaná tabletová kompozice podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje 3 až 20 % sodné soli kroskarmelózy vztaženo na hmotnost kompozice.

14. Lisovaná tabletová kompozice podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje extragranulovanou komponentu obsahující v podstatě oxid křemičitý a lubrikant v poměru 1 hmotnostní díl oxidu křemičitého na 0,5 až 5 hmotnostních dílů lubrikantu.

15. Lisovaná tabletová kompozice podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se skládá ze stejnorodé směsi

a) granulované komponenty obsahující

(i) 70 až 90 % ibuprofenu vztaženo na hmotnost kompozice,

(ii) 8 až 20 % sodné soli kroskarmelózy vztaženo na hmotnost kompozice,

(iii) 0 až 20 % zředovadla vztaženo na hmotnost kompozice
a

b) extragranulované komponenty obsahující

25.06.02

(iv) 0,5 až 2 % stearové kyseliny nebo její soli vztaženo na hmotnost kompozice,

(v) 0,1 až 2,5 % oxidu křemičitého vztaženo na hmotnost kompozice,

kde součet komponent (i) až (v) je vyšší než 99 % vztaženo na hmotnost kompozice.

16. Granulát vhodný pro použití v tabletové kompozici podle nároku 1 a obsahující většinu ztuhlých tavených granulí ibuprofenu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že veškerý ibuprofen je přítomen v granulích jako jediná kontinuální krystalická fáze a dále tím, že granule obsahují v podstatě stejnorodou směs 70 až 95 % ibuprofenu vztaženo na hmotnost granule, 5 až 20 % rozvolňovadla vztaženo na hmotnost granulované kompozice a 0 až 20 % citranu alkalického kovu vztaženo na hmotnost granule.

17. Použití oxidu křemičitého v extragranulované komponentě smíchané s granulovanou komponentou v lisované kompozici, kdy uvedená granulovaná komponenta obsahuje většinu ztuhlých tavených granulí nesteroidního protizánětlivého léčiva s teplotou tání v rozsahu 30 až 300 °C obsahující v ní homogenně dispergované rozvolňovadlo a případně zředňovadlo, kdy kompozice obsahuje 0,05 až 5 % hmotnostních oxidu křemičitého a dále kdy veškeré nesteroidní protizánětlivé léčivo v granulích je přítomno jako jediná kontinuální krystalická fáze.

18. Způsob přípravy lisované tabletové kompozice podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se

a) uvedené léčivo smíchá ve zcela roztaveném stavu s rozvolňovadlem za vzniku stejnorodé směsi,

b) uvedená směs ochladí za tvorby ztuhlé taveniny,

c) uvedená ztuhlá tavenina tvaruje do granulí,

- d) uvedené granule lisují, případně s extragranulovanou komponentou, do tvaru lisované tabletové kompozice.
19. Způsob podle nároku 18, v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedené nesteroidní protizánětlivé léčivo a uvedené rozvolňovadlo se smíchají a pak společně zahřívají dokud se uvedené nesteroidní protizánětlivé léčivo zcela neroztaví.
20. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 18 nebo 19, v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedené léčivo a rozvolňovadlo se extrudují.
21. Způsob podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedené léčivo a rozvolňovadlo se extrudují ve dvoušroubovém extrudéru.
22. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 18 až 21, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se granule smíchají s extragranulovanou komponentou obsahující lubrikant a oxid křemičitý před lisováním do tablet.
23. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 18 až 22, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se zředovadlo a případně povrchově aktivní látka smíchají s rozvolňovadlem a léčivem ve zcela roztaveném stavu.
24. Kompozice podle kteréhokoliv nároku 1 až 15, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se používá pro léčení bolesti a/nebo zánětu a/nebo horečky.
25. Použití kompozice podle kteréhokoliv z nároku 1 až 15 nebo granulátu podle nároku 16 pro výrobu léčiva pro léčení bolesti a/nebo zánětu a/nebo horečky.
26. Způsob léčení bolesti a/nebo zánětu a/nebo horečky, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání kompozice podle kteréhokoliv nároku 1 až 15 savcům, kteří takovou léčbu potřebují.