

**Descriere:**

Prezenta invenție se referă la compozițiile farmaceutice efervescente care conțin ca titru de ingredient activ ibuprofen și procedeele de preparare a lor.

Acidul 2 - (4 - izobutilfenil) propionic, cunoscut sub numele de ibuprofen este un medicament bine suportat înzestrat cu o activitate analgezică, antipiretică și anti-inflamatoare [1].

Sunt cunoscute diverse soluții de preparare a medicamentelor pe baza ibuprofenului, sub formă de praf sau comprimate efervescente.

Este cunoscută compoziția destinată preparării unui comprimat sau granule efervescente conținând proporțional în % de masă:

ibuprofen	9...17
arginină	17...33
bicarbonat de sodiu sau de potasiu	20...35
bitartrat de sodiu	25...40,
toate formând 100 % [2].	

Utilizarea bitartratului de sodiu și a argininei este prezentată aici ca obligatorie pentru obținerea unei suficiente disoluții a ibuprofenului.

Este, de asemenea, cunoscută compoziția destinată preparării unui praf sau comprimat efervescent, conținând ibuprofen sau una din sărurile sale farmaceutic acceptabile, un cuplu efervescent susceptibil de a produce gaz carbonic în prezența apei, un agent tensioactiv și un polimer hidrofil insolubil [3].

Ibuprofenul este de preferat să fie acoperit de polimerul hidrofil insolubil (fiind avantajos prin celuloză microcristalină). În absența unui astfel de polimer ibuprofenul se depune pe pereții recipientului în care se prepară compoziția efervescentă.

Mai este cunoscută o compoziție destinată preparării prafului sau comprimatului efervescent care cuprinde:

ibuprofen	200... 800 mg
sare de sodiu de ibuprofen	221,3 ... 885,2 g
bicarbonat de sodiu	2100 ... 8402 g
acid citric	0,450 ... 1800 g [4].

Utilizarea în proporții specifice a ibuprofenului, bicarbonatului de sodiu și acidului citric astfel încât aplicarea unui procedeu specific de granulare (granularea într-un granulator din albă fluidă) face posibilă obținerea comprimatelor efervescente de ibuprofen completamente solubile, fără gust amar, care nu provoacă iritarea gâtului în timpul administrării lor.

S-a constatat că ibuprofenul se descompune în prezența și în contact cu carbonații alcalini.

Această interacțiune este mai ales incomodă pentru realizarea comprimatelor efervescente, care necesită :

- pe de o parte, prezența cantităților importante de carbonați alcalini pentru asigurarea unei dezagregări rapide a comprimatului;
- pe de altă parte, o perioadă de comprimare care intensifică contactul dintre ibuprofen și carbonații alcalini.

Problema invenției constă în crearea unei compoziții destinate preparării prafurilor și comprimatelor efervescente de ibuprofen cu o stabilitate perfecționată și în elaborarea procedurii de obținere a preparatului pe baza acestei compoziții.

Esența invenției, conform primului aspect, constă în aceea că compoziția farmaceutică destinată preparării prafurilor sau comprimatelor efervescente, care conține o cantitate eficientă de ibuprofen sau una din sărurile sale acceptabile farmaceutic ca titru de ingredient activ, un sistem efervescent acceptabil farmaceutic cuprinzând cel puțin un carbonat alcalin și cel puțin un acid organic, este dotată cu cel puțin un agent antioxidant farmaceutic acceptabil în cantitate suficientă pentru a stabiliza ibuprofenul.

Conform celui de-al doilea aspect, prezenta invenție are ca obiect un preparat farmaceutic sub formă de praf sau comprimate efervescente, caracterizat prin aceea că conține o compoziție ca și cea definită anterior, eventual asociată cu cel puțin un aditiv uzual ales dintre edulcorante, aromatizanti, coloranți și lubrifianți.

Conform celui de-al treilea aspect, esența invenției constă în aceea că procedeul de fabricare a unui preparat farmaceutic sub formă de praf sau comprimate efervescente asemănătoare cu cele definite mai sus se deosebește prin aceea că include tratarea ibuprofenului sau a uneia din sărurile sale farmaceutic acceptabile cu o cantitate eficientă de cel puțin un agent antioxidant farmaceutic acceptabil, de preferință prin pulverizarea cu o soluție sau emulsie, care conține antioxidant; amestecarea prealabilă a constituenților care formează sistemul efervescent, de preferință în formă de granule; amestecarea prealabilă a celorlalte constituenți ale formei farmaceutice, de preferință în formă de praf; amestecarea produselor obținute din etapele precedente.

Prezenta invenție se bazează pe descoperirea surprinzătoare de a face ca stabilitatea ibuprofenului sau a sărurilor sale farmaceutic acceptabile în contact cu carbonații alcalini să poată fi considerabil perfecționată printr-un tratament prealabil al ibuprofenului sau sărurilor sale farmaceutic acceptabile cu un agent antioxidant.

Rezultatul tehnic al invenției constă în ameliorarea stabilității ibuprofenului sau a sărurilor sale farmaceutic acceptabile datorită prezenței unui agent antioxidant în compoziția revendicată.

În cadrul prezentei descrieri și al revendicărilor înțelegem fixarea prin prafuri a tuturor amestecurilor de componente granulate sau nu, destinate a fi puse în soluție și/sau în suspensie în apă, sau pentru a fi introduse în stomac direct sau prin orice alt mijloc apropiat, ca de exemplu, în amestec cu un produs alimentar.

Este de menționat faptul că prezenta invenție se aplică preferențial atât pentru ibuprofen, cât și pentru sărurile sale insolubile, îndeosebi sarea de calciu, dar principiul poate fi utilizat, de asemenea, pentru prepararea prafurilor sau comprimatelor cu conținut de săruri solubile de ibuprofen.

Un carbonat alcalin susceptibil de aplicare în cadrul prezentei invenții este, de exemplu, bicarbonatul de sodiu, bicarbonatul de potasiu, carboxilizina, carbonatul de calciu, carbonatul de sodiu, carbonatul de potasiu, precum și amestecurile acestor compuși.

Cea mai avantajoasă este utilizarea bicarbonatului de sodiu.

Acizii organici susceptibili de utilizare în cadrul prezentei invenții sunt compușii capabili de a intra în reacție cu carbonații alcalini pentru a provoca degajarea dioxidului de carbon, când ei sunt puși în contact cu apa. Acizi convenabili sunt, de exemplu, acidul citric, acidul fumaric, acidul adipic, acidul tartric și, de asemenea, amestecurile acestor compuși.

Acidul preferat este acidul citric.

Conform unui mod particular de realizare a invenției, se utilizează cantități de carbonat alcalin și acid organic suficient pentru obținerea pH-ului mai mic de 8 în prezența apei, de preferință pH-ul cuprins între 4 și 5.

În modul de realizare preferat în care sistemul efervescent este constituit dintr-un amestec de bicarbonat de sodiu și acid citric, proporția în masa relativă a acestor compuși în interiorul sistemului efervescent variază în funcție de pH-ul dorit după dizolvare, de exemplu, pentru pH-ul aproximativ de la 3 până la 7 raportul variază aproximativ între 20/80 și 80/20. Conform unei caracteristici particulare a invenției această compoziție cuprinde printre altele o cantitate eficientă de cel puțin un deshidratant intern.

În rezultat s-a descoperit că prezența unui deshidratant intern în componența compoziției sporește în mod considerabil stabilitatea ibuprofenului și a sărurilor sale față de carbonații alcalini așa cum s-a explicat mai sus.

Conform unei alte caracteristici particulare, compoziția dată cuprinde în afară de aceasta un diluant farmaceutic acceptabil.

Acest diluant joacă, de asemenea, un rol favorabil pentru stabilitatea ibuprofenului și a sărurilor sale farmaceutic acceptabile.

Conform unei caracteristici particulare a invenției, agentul antioxidant menționat mai sus este ales din:  $\alpha$ -tocoferol,  $\gamma$ -tocoferol,  $\delta$ -tocoferol, extractele de origine naturală bogate în tocoferol, acidul L-ascorbic și sărurile sale de sodiu sau de calciu, acidul palmitil-DL-ascorbic, galatul de propil, galatul de octil, galatul de dodecil, galatul de butil-hidroxianizol (BHA) și galatul de butil-hidroxitoluen (BHT).

Conform unui mod de realizare actualmente preferat, agentul antioxidant este  $\alpha$ -tocoferolul.

Conform altei caracteristici specifice a invenției, deshidratantul intern este citratul de magneziu.

Deshidratantul intern are ca funcție captarea urmelor de apă susceptibile să apară eventual în comprimate. În rezultat s-a constatat că în timpul contactului cu carbonații alcalini ibuprofenul degradează, generând molecule de apă care favorizează în continuare procesul de degradare.

Conform altei caracteristici specifice a invenției, în calitate de diluant se ia lactoza.

Totuși pot fi utilizați și alți diluanți acceptabili farmaceutic, în particular zaharoza. În această funcție poate fi utilizat și citratul de magneziu.

Cantitățile respective de agent antioxidant, de deshidratant intern și de diluant pot fi ușor determinate de către un specialist în domeniu și depinde, bineînțeles, de forma farmaceutică dorită în final.

În general, o compoziție, conform prezentei invenții, destinată preparării comprimatelor, poate conține, exprimând în părți de masă pentru 100 părți de ibuprofen sau de una din sărurile sale farmaceutic acceptabile:

- 120...900, de preferință este intervalul 245...330 părți de masă, cel puțin, a unui carbonat alcalin;
- 150...1100, de preferință este intervalul 390...475 părți de masă cel puțin a unui acid organic;
- $21 \times 10^{-3}$ ...  $84 \times 10^{-3}$  de antioxidant în cazul  $\alpha$ -tocoferolului și eventual:
- 400...1000, de preferință este intervalul 500...800 părți de masă cel puțin a unui diluant farmaceutic acceptabil și:
- 10...150, de preferință este intervalul 20...100 părți de masă a unui deshidratant intern, în cazul citratului de magneziu.

O compoziție pentru comprimate, actualmente preferată, conține, exprimând în părți de masă pentru 100 părți de ibuprofen:

- 270 părți, cel puțin, a unui carbonat alcalin, de preferință fiind bicarbonatul de sodiu;
- 450 părți de masă, cel puțin, a unui acid organic, de preferință fiind acidul citric;
- $42 \times 10^{-3}$  părți de masă de  $\alpha$ -tocoferol;
- 680 părți de masă a unui diluant, de preferință este lactoza;
- 25 părți de masă de citrat de magneziu.

În general, o compoziție, conform prezentei invenții, destinată preparării prafurilor, poate conține, exprimând în părți de masă pentru 100 părți de ibuprofen sau una din sărurile sale acceptabile farmaceutic:

- 25...1200, de preferință este 270...585 părți de masă a cel puțin unui carbonat alcalin;
- 40...1125, de preferință este 315 ... 675 părți de masă cel puțin a unui acid organic;
- $21 \times 10^{-3}$ ...  $84 \times 10^{-3}$  de antioxidant, în cazul  $\alpha$ -tocoferolului;

și eventual:

- 90... 6000, de preferință este 200...2100 părți de masă cel puțin a unui diluant farmaceutic acceptabil și
- nu mai mult decât 100, de preferință 20...50 părți de masă de deshidratant intern, în cazul citratului de magneziu.

O compoziție pentru pachetele, actualmente preferată, conține, exprimând în părți de masă pentru 100 părți de ibuprofen:

- 75 părți, cel puțin, a unui carbonat alcalin, fiind preferențial bicarbonatul de sodiu;
- 225 părți de masă cel puțin a unui acid organic, fiind preferențial acidul citric;
- $42 \times 10^{-3}$  părți de masă de  $\alpha$ -tocoferol;
- 175 părți de masă de diluant, fiind preferențială lactoza;
- 25 părți de masă de citrat de magneziu.

Conform celui de-al doilea aspect, prezenta invenție are ca obiect un preparat farmaceutic sub formă de praf sau comprimate efervescente, caracterizat prin aceea că conține o compoziție ca și cea definită anterior, eventual asociată cu cel puțin un aditiv uzual ales dintre edulcorante, aromatizanți, coloranți și lubrifianți.

Alegerea acestor aditivi și cantitățile lor pot fi ușor determinate de un specialist în domeniu.

Edulcorant poate fi un zahăr natural ca zaharoza sau sorbita, sau un produs sintetic ca zaharina sau aspartamul. Se utilizează cel mai avantajos zaharina.

Conform primei forme de realizare, acest preparat farmaceutic se prezintă sub forma unui comprimat efervescent care conține o cantitate de compoziție efervescentă asemănătoare celei definite mai înainte și care corespunde cu 200 mg sau 400 mg sau 600 mg de ibuprofen pentru comprimat.

Conform altei forme de realizare, acest preparat farmaceutic se prezintă sub formă de praf care conține o cantitate de compoziție efervescentă asemănătoare celei definite mai sus și corespunde cu 200 mg sau 400 mg, sau 600 mg de ibuprofen pentru o unitate posologică.

Conform celui de-al treilea aspect, prezenta invenție are ca obiect un procedeu de fabricare a unui preparat farmaceutic sub formă de praf sau comprimate efervescente asemănătoare cu cele definite mai sus, caracterizat prin aceea că include:

- a) tratarea ibuprofenului sau a uneia din sărurile sale farmaceutic acceptabile cu o cantitate eficientă de cel puțin un agent antioxidant farmaceutic acceptabil, de preferință prin pulverizare cu o soluție sau emulsie care conține antioxidant;
- b) amestecarea prealabilă a constituentelor care formează sistemul efervescent, de preferință în formă de granule;

- c) amestecarea prealabilă a constituentelor care formează sistemul efervescent, de preferință în formă de praf;  
d) amestecarea produselor obținute din etapele precedente.

Structura farmaceutică obținută din procedeul sus-citat poate fi direct utilizată sub formă de praf și păstrată, de exemplu, în pachetele.

Această structură farmaceutică poate fi la fel prezentată în formă comprimată după o etapă de comprimare tradițională.

În etapa sus-citată a) de tratare a ibuprofenului se folosește o soluție sau o emulsie ce conține agent antioxidant.

În cazul utilizării  $\alpha$ -tocoferolului este avantajoasă emulsionarea într-un solvent potrivit, ca de exemplu, apa sau un solvent organic compatibil cu ibuprofenul, altfel spus abia dizolvându-l.

Pot fi utilizați diverși emulgatori clasici folosiți în farmaceutică pentru obținerea acestei emulsii.

Un amestec de docusat de sodiu și de polivinilpirolidină s-a dovedit a fi cel preferat.

Tratarea ibuprofenului cu un agent antioxidant a fost realizată prin pulverizarea emulsiei care conține antioxidant, folosind diferite tehnologii clasice utilizate în industria farmaceutică, de exemplu malaxor planetar, malaxor granulator în vid, albie fluidizantă sau malaxor cu brăzdare, sau turbină.

Este favorabil ca componentele sistemului efervescent să fie supuse unei granulări prealabile, în ansamblu sau separat, într-un solvent potrivit (apă, alcool, diclorometan, izopropanol sau amestecul lor).

Este preferabil ca celelalte ingrediente ale structurii farmaceutice, altele decât ibuprofenul prelucrat cu antioxidant și sistemul efervescent, să fie amestecate sub formă de prafuri.

Conform unei variante de realizare, se adaugă cel puțin un deshidratant intern, asemeni citratului de magneziu ca constituent al preparatului farmaceutic.

Prezenta invenție este ilustrată prin următoarele exemple, în care constituentele sunt date în părți de masă în raport cu 100 părți de masă de ibuprofen:

#### Exemplul 1

##### a) Tratarea ibuprofenului cu antioxidant

$\alpha$ -tocoferolul ( $42 \times 10^{-3}$ ), docusatul de sodiu ( $75 \times 10^{-3}$ ) și polivinilpirolidonul ( $375 \times 10^{-3}$ ) sunt amestecați în apă pentru obținerea emulsiei.

Emulsia astfel obținută este pulverizată asupra ibuprofenului (100), apoi produsul obținut este uscat în vid.

##### b) granularea

Într-un malaxor granulator se introduc diferite componente pentru granulare [ bicarbonat de sodiu (300)-acid citric (500) ].

Lichidul de granulare este apoi pulverizat pe stratul de praf.

După această fază de granulare amestecul obținut este uscat în albia fluidă.

Granulele obținute sunt calibrate cu ajutorul unei grile.

##### c) amestecul final

Se realizează amestecarea constituentelor din fazele precedente a) și b) cu alte ingrediente.

-zaharină sodică	7,5
-aromă	15
-lactoză	225
-citrat de magneziu	50
-silice coloidală	$5 \times 10^{-1}$

Produsele din etapele a)...c) sunt amestecate timp de aproximativ 30 minute.

Produsul obținut se prezintă sub forma unui praf uscat direct utilizabil pentru prepararea comprimatelor.

Pe de altă parte porții de 3,4 grame din produsul obținut au fost presate într-un dispozitiv de produs pastile, ceea ce face posibilă, de asemenea, obținerea comprimatelor efervescente.

#### Exemplul 2

Urmând felul de operare descris mai sus s-au preparat prafuri și comprimate efervescente, având următoarea compoziție:

#### Exemple de comprimate

	exemplul 1	exemplul 2	exemplul 3	exemplul 4	exemplul 5
$\alpha$ tocoferol	$42 \times 10^{-3}$	$84 \times 10^{-3}$	$21 \times 10^{-3}$	$42 \times 10^{-3}$	$42 \times 10^{-3}$
docusat de sodiu	$75 \times 10^{-3}$	$100 \times 10^{-3}$	$50 \times 10^{-3}$	$80 \times 10^{-3}$	$70 \times 10^{-3}$
PVP	$375 \times 10^{-3}$	$350 \times 10^{-3}$	$400 \times 10^{-3}$	$330 \times 10^{-3}$	$420 \times 10^{-3}$
ibuprofen	100	100	100	100	100
bicarbonat de sodiu	585	675	225	270	245
acid citric	315	305	675	450	285
zaharină sodică	10	10	5	5	10
aromă	20	20	10	5	15
lactoză	820	-	520	720	780
dextroză	-	-	100	-	-
manitol	-	600	-	-	-
citrat de magneziu	100	100	15	20	20
benzoat de sodiu	-	-	10	-	-

## Exemple pentru prafuri în pachete

	exemplul 1	exemplul 2	exemplul 3	exemplul 4
$\alpha$ tocoferol	$21 \times 10^{-3}$	$70 \times 10^{-3}$	$30 \times 10^{-3}$	$30 \times 10^{-3}$
docusat de sodiu	$5 \times 10^{-2}$	$10 \times 10^{-2}$	$5 \times 10^{-2}$	$7 \times 10^{-2}$
PVP	0,5	1	0,8	0,7
ibuprofen	100	100	100	100
bicarbonat de sodiu	75	160	375	125
acid citric	225	40	1125	375
zaharină sodică	10	0	5	5
aromă	0	50	50	50
lactoză	200	4000	2000	2500
citrat de magneziu	25	25	25	0
silice coloidală	-	-	$5 \times 10^{-1}$	-