

KIVONAT

Gyógyászati szerek

A találmány tárgyát olyan ibuprofen kompozíció képezi, amelyből víz hozzáadásával 7-nél kisebb pH-jú vizes gyógyszerkészítmény állítható elő. A nevezett ibuprofen kompozíció egy vagy több gyógyhatású anyagot, beleértve egy ibuprofen hatóanyagot is, amely utóbbi egy 100 °C-nál alacsonyabb olvadáspontú ibuprofen hatóanyagot képez, amikor a nevezett ibuprofen gyógyszer vízzel elegyítjük, továbbá egy foszfolipid anyagot, és — szükség esetén — egy savas jellegű anyagot tartalmaz. Ez a foszfolipid anyag képes arra, hogy a készítményhez 80-100 °C hőmérsékletű víz hozzáadása után a készítményben lévő vízben oldhatatlan hatóanyag(oka)t, ideértve az ibuprofen hatóanyagot is, a vizes fázistól elkülönülő (diszkrét) fázisban tartsa, és a víz hozzáadására keletkező vizes készítmény (emulzió vagy szuszpenzió) vizes fázisa lényegében mentes legyen az ibuprofen hatóanyagtól.

A találmány tárgyát képezi továbbá eljárás folyékony, kellemes ízű ivólé készítmények (különösen meleg emulziók) előállítására, valamint ezeknek a készítményeknek gyulladásban, fájdalomban és/vagy lázas állapotban szenvedő páciensek kezelésére, illetve a találmány szerinti készítmények gyulladás, fájdalom és/vagy láz kezelésére szolgáló gyógyszerek készítésére való alkalmazása.

Yelleno abo nics.

Dr. János László.

Gyógyászati szerek

A találmány tárgyát vizes ivólé készítésére alkalmazható kompozíciók, ezekből előállított vizes ivólé készítmények és a vizes ivólé készítmények előállítására szolgáló eljárás képezi.

Az ibuprofen, azaz a 2-(4-izobutilfenil)propionsav, jól ismert hatóanyag, amelynek fájdalomcsillapító, gyulladás- és lázcsökkentő tulajdonságai vannak. Rendszerint a racém ibuprofen kerül forgalomba [amely az S(+)-ibuprofent és az L(-)-ibuprofent egyenlő mennyiségben tartalmazza]. Azonban mindkét enantiomer tiszta formában is létezik, különösen az S(+)-ibuprofen, amely elismerten a racém ibuprofen aktív komponense. Ugyancsak léteznek az ibuprofen sói is, például az ibuprofen nátrium- vagy lizin-sói. Az ibuprofen orvosi receptre kapható gyógyszer [például a Brufen (RTM)] fájdalommal és gyulladásokkal járó állapotok, így a reumatoid artritisz, ízületi merevséget okozó csigolyagyulladás (ankylosing spondylitis), idült ízületi gyulladás tüneteivel, fájdalommal járó csontbetegség (osteoarthritis), posztoperatív fájdalom, szülést követően fellépő fájdalom (post-partum pain) és a lágy szöveteket érintő sérülések okozta fájdalom kezelésére, és általában 3200 mg napi dózisban adják. Az ibuprofen azonban szabadforgalmú (nem receptköteles) gyógyszerként [például Neurogen (RTM)] is hozzáférhető, elsősorban lázzal és fájdalommal járó tünetek, ideértve a fejfájást, migrént, reumás fájdalmat, izomfájdalmat, hátfájást, (derékfájást), idegfájdalmat, menstruációs fájdalmat, fogfájást, továbbá meghűlést és az influenzát, kezelésére, és általában legfeljebb 1200

mg napi dózisban adják. Az ibuprofent tartalmazó készítmények dózisegységeként 200 mg, 400 mg, 600 mg vagy 800 mg ibuprofent tartalmaznak.

Igény merült fel olyan, ibuprofent tartalmazó, készítmény (termék) előállítására, amelyből akár hideg, akár forró víz (előnyösen forró víz) hozzáadásával a páciensek számára elfogyasztható folyékony készítményt lehet készíteni. Egy ilyen termék különösen a fájdalmak kezelésében, továbbá a köhögési és megfázási tünetek enyhítésében, illetve olyan gyógykezelések esetében alkalmazható, ahol az ibuprofent ivólé formájában célszerű a páciens szervezetébe bejuttatni. A feladat nehézségét jelzi, hogy olyan könnyen és alacsony költséggel formulálható ibuprofen kompozíciót kell előállítani, amelyből csupán hideg vagy forró víz hozzáadásával elő lehet állítani a megfelelő ivólevet, azaz a páciensnek a bevételt megelőzően, továbbá a víz hozzáadása előtt vagy után semmilyen különleges beavatkozására nincs szükség.

Korábban nem volt könnyű olyan ibuprofen-tartalmú készítményt előállítani, amelyből forró víz hozzáadása után a páciens számára azonnal bevehető, megfelelő vizes ivólé készítményt lehetett volna előállítani. Az ibuprofennel kapcsolatban az az egyik probléma, hogy az oldott ibuprofen kellemetlen ízű, és lenyelés után a szájban és a torokban égető érzés marad vissza. Bár az ibuprofen vízben pH 7 fölött könnyebben oldódik, az ilyen, 7-nél nagyobb pH-jú, ibuprofen tartalmú, elfogadható ízű ivólé készítmény csak akkor készíthető el, ha további adalékanyagok hozzáadásával a kellemetlen ízt elnyomjuk (maszkíroz-

zuk). Abból a célból, hogy az elfogadható ízű ivólé készítmény elkészítését lehetővé tevő kompozíció előállításánál az íz-maszkirozó adalékanyagok fölösleges költségekkel és formulálási problémákkal együttjáró hozzáadását elkerüljük kívánatos, hogy az ibuprofen oldatlanul maradjon az ivólében. Ennek megfelelően az ibuprofenből olyan kompozíciót kell előállítani, amely lehetővé teszi, hogy a kapott vizes ivólé készítményben az ibuprofen a vizes fázistól elkülönülő (diszkrét) fázisban maradjon.

Kívánatos továbbá, hogy az ibuprofent tartalmazó, a kívánt célra megfelelő terméket képesek legyünk úgy formulálni, hogy abból bármilyen hőmérsékletű víz hozzáadásával a páciens számára azonnal bevehető vizes ivóoldat készítményt tudjunk előállítani. Ez a hideg víz és a víz forráspontjáig terjedő bármilyen hőmérsékletű víz hozzáadását egyaránt magában foglalja. Előnyös az úgy formulált, ibuprofent tartalmazó, készítmény, amelyből hideg vízzel lehet előállítani a megfelelő ivóoldat készítményt, mivel a hideg víz a csapból mindenkor könnyen nyerhető. Másrészt viszont a köhögési és meghűlési tünetek kezelésére előnyösek az ivóoldat készítmény előállítására megfelelően formulált, ibuprofent tartalmazó és forró víz hozzáadását igénylő készítmények is, mivel a fenti tünetek kezelésénél (gyógyításánál) az ibuprofent forró ital formájában kívánatos alkalmazni.

Különösen problematikus olyan, ibuprofent tartalmazó, megfelelően formulált termék előállítása, amelyből az ibuprofen olvadáspontja feletti hőmérsékletű vízzel lehet ivóoldatot készíteni. A probléma lényege abból fakad, hogy a racém ibuprofen 75-77 °C hőmérsékleti tartományban olvad. Ugyanakkor az S(+)-ibuprofen

még ennél is alacsonyabb hőmérsékleten, mintegy 55 °C-on olvad. Ennek megfelelően, ha az ibuprofent hideg vízzel hozzuk össze, szilárd halmazállapotú marad, ha azonban forró vizet, például a gyógyszer olvadási hőmérsékletét (a racém ibuprofen esetében a 77 °C-t) meghaladó hőmérsékletű vizet alkalmazunk, az ibuprofen olvadt állapotba kerül. Mindez azt jelenti, hogy nem csak azt kell biztosítani, hogy az ibuprofen az olvadáspontja alatti hőmérsékletű víz hozzáadása esetén elkülönülő szilárd fázist képezzen, hanem arra is törekedni kell, hogy a forró víz (>77 °C) hozzáadása után megfelelő emulzió képződjék és maradjon meg, miközben az ibuprofen olvadási folyamaton megy át. Továbbá, ha forró vizet alkalmazunk, nélkülözhetetlen, hogy az ibuprofent az ivóoldatban eloszlatott homogén diszkrét fázisban tartsuk, mintegy 30 percnyi ideig, amíg az ivóoldatot a páciens be tudja venni. Valószínű, hogy ezen időtartam alatt az ibuprofen lehül és megszilárdul. Ezért olyan ibuprofen kompozícióra van szükség, amely pusztán víz (előnyösen forró víz) hozzáadása esetén is alkalmas arra, hogy olyan megfelelő, ibuprofent tartalmazó vizes ivóoldat-készítmény keletkezzék, amelyben az ibuprofen mind szilárd, mind pedig folyékony állapotban elkülönülő (diszkrét) fázisban marad. Továbbá, kívánatos olyan ibuprofen kompozíció előállítása, amelyből víz hozzáadása esetén azonnal elfogadható ízű vizes ivóoldat-készítmény keletkezik, ezáltal elkerülhető bármilyen várakozási idő, és az olyan extra műveletek, mint például a keverés, szükségessége a minimumra csökken.

Korábban már hírt adtak olyan ibuprofen tartalmú készítményről, amelyből forró víz hozzáadásával ivóoldat készíthető. Pél-

dául a WO 93/20850 számú szabadalmi irat olyan készítményeket ismertet, amelyekhez forró vizet lehet adni. Ez az ismertetés azonban jellegzetes formulálási lépéseket igényel oldható ibuprofen-béta-ciklodextrin komplex előállítására, amely azután a víz hozzáadására feloldódik.

Ibuprofen diszperzió hideg vízzel való előállítása korábbról már ismert (lásd az EP-A 284167 és EP-A 390369 számú szabadalmi iratokat). Az ezekben ismertetett készítmények azonban forró víz hozzáadása esetén nem adnak megfelelő vizes készítményeket, mivel az olvadt ibuprofen olajos réteggként jelenik meg a víz felületén.

Egyéb kísérletek is történtek arra vonatkozóan, hogy az ibuprofent a vizes készítményekben elkülönülő fázisban lehessen tartani. Például a WO 95/05166 számú szabadalmi iratban olyan mikrokapszulákat ismertetnek, amelyek polimer falba (rétegbe) ágyazva nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszert (NSAID) tartalmaznak. Bár ezekből folyékony vizes szuszpenziókat elő lehet állítani, semmi sem utal arra, hogy megfelelő lenne, ha forró vizet adnánk ezekhez a mikrokapszulákhoz. Az ilyen mikrokapszulák előállítása ezenkívül komplex gyártási lépéseket is igényel, amelyeket a találmány szerinti készítmények esetében szeretnénk elkerülni. Egy másik, az ibuprofent diszkrét fázisban tartási lehetőséget ismertet az EP-A 274870 számú szabadalmi irat, amely arról szól, hogy nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszereket, mint amilyen az ibuprofen is, szurfaktánsok, például polietoxilezett nem-ionos szurfaktánsok vagy szorbitán zsírsav-észterek segítségével micellákat képező készítményekké lehet formulálni.

A szurfaktánst azonban jelentős (például a hatóanyagra számítva több mint ötszörös) mennyiségben kell alkalmazni. Ez azonban az ibuprofen viszonylag magas dózisa (például 100-400 mg dózisonként) miatt előnytelen, mivel nagy mennyiségű szurfaktáns alkalmazására lenne szükség.

Korábban javasolták foszfolipid anyagok alkalmazásával liposzómák képzését is, amelyekben a gyógyszer liposzómába (azaz lipid kettősréteg membránba) csomagolva van jelen a vizes készítményben. Például az EP-A 622072 számú szabadalmi iratban tojássárga lecitinen és szójabab lecitinen mint lipideken alapuló liposzóma képzést ismertetnek, ahol a liposzóma diszperzió stabilizálása céljából még legalább egy hidroxisavat és legalább egy aminosavat is tartalmaz a diszperzió. Azonban a gyógyszer lipid kettősréteg membránba való beépítése összetett preparatív lépéseket igényel, amelyeket a találmány szerinti kompozíciók esetében megkíséreltünk elkerülni..

Ugyancsak javasolták olyan, foszfolipideket tartalmazó, lipid emulziók készítését is, amelyekben a hatóanyag a lipid anyaggal összekeverve az olajos fázisban található. Például az European Patent Application 700678 számú szabadalmi iratban a következő összetételű stabil lipid emulziót ismertetik: (a) egy olaj-komponens, amely növényi olaj és/vagy szintetikus vagy félszintetikus glicerid, (b) emulgeáló ágens, amely tojássárga lecitint és/vagy szójabab lecitint tartalmaz, (c) víz, (d) gyógyszer, (e) citromsav és (f) egy kiválasztott aminosav. Az USP 5110606 számú szabadalmi iratban olyan emulziót írnak le, amely belső fázisában egy különösen poláris folyékony vivőanyag-

ban egy gyógyszert tartalmaz, ez a belső fázis pedig egy 8-12 szénatomos zsírsav rövid szénláncú alkil-észterében mint külső fázisban diszpergálva van, amely fázisban lecitin az emulgeáló ágens, és ahol a komponensek aránya a következő: 1-20 % poláris folyadék, 33-70 % zsírsav-észter és 20-60 % lecitin. Azonban a fenti eljárások mindegyike viszonylag összetett eljárási lépéseket és/vagy jelentős számú formulálási adalékanyagot igényel ahhoz, hogy ezeket a vizes készítményeket előállíthassák.

Nem találtunk leírást arra vonatkozóan, hogyan kell olyan egyszerű ibuprofen kompozíciót előállítani, amelyből forró víz hozzáadásával olyan stabil vizes készítmény keletkezne, amelyben — az olvadáspontokra figyelemmel — az ibuprofent elkülönülő (diszkrét) fázisban lehetne tartani.

Ismeretes olvadt állapotú ibuprofent és szurfaktánst tartalmazó emulzió készítésére tett javaslat is. A Japan Patent Application 52111533 számú szabadalmi irat leírása szerint először az ibuprofent egy polioxietilén-származék szurfaktáns forró vízzel készített oldatához kell adni, majd az elegyet az ibuprofen megolvadásáig kell melegíteni, végül le kell azt hűteni, hogy az ibuprofen kicsapódjon. Ezután az ibuprofent az elegyből elkülönítik, szárítják, majd további formulálásnak vetik alá. A leírás arról nem tesz említést, hogy a hatóanyagot tartalmazó készítmény csupán forró víz hozzáadásával alkalmas lenne a páciensnek közvetlenül beadható megfelelő egyedi dózisu vizes készítmény előállítására.

A WO 94/20072 számú szabadalmi irat leírásában azt javasolják, hogy az olyan alacsony olvadáspontú gyógyszereket, mint az

ibuprofen, lipidekkel, mint például a lecitin, együtt meg lehet olvasztani, és ehhez forró vizet lehet adni, azonban ez az eljárás is összetett folyamatot igényel, amelyben a szilárd lipid is megolvad; a lipidhez és a diszperziós közeghez vagy csupán a diszperziós közeghez stabilizátorokat is hozzáadnak; ezután a gyógyszert (adott esetben megolvasztással) beépítik a lipid-részecskékbe, majd a diszperziós közeget az olvadási hőmérsékletre felmelegítik; végül a gyógyszert tartalmazó megolvadt lipid-vegyületet, előnyösen magas fordulatszámú homogenizálással, emulgeálják a diszperziós közegben. Ez a leírás sem javasol azonban olyan emulziót képező kompozíciót, amely forró víz hozzáadásával lényegében azonnal vizes ivólé készítményt eredményezne.

Ez a leírás azt sugallja, hogy ha számításba vesszük az ibuprofen olvadási jellemzőit, ebből a gyógyszerből csak komplex formulálási lépésekkel lehet emulziót előállítani. Ugyanakkor nem szól arról, hogyan lehetne egyszerűen és alacsony költséggel olyan készítményt előállítani, amelyhez forró vizet adva elfogadható ízű terméket kapnánk anélkül, hogy az ibuprofen jellemző olajos réteggént jelenne meg a víz felszínén.

Azt találtuk, hogy lehetőség van olyan ibuprofen kompozíció előállítására, amely képes olyan különálló fázist kialakítani, amely csupán ibuprofent és egy bizonyos foszfolipid anyagot tartalmaz, könnyen előállítható, és lényegében azonnal elfogadható ízű, stabil vizes készítményt ad, ha ehhez az ibuprofen kompozícióhoz forró vagy hideg vizet adunk. A készítmény egy ibuprofen gyógyszer és egy foszfolipid anyag igen szoros kombi-

nációja, amelyet úgy alakítunk ki, hogy 0-100 °C hőmérsékleti tartományba eső hőmérsékletű vízzel egy savas jellegű készítményt képezzen.

Ebben a leírásban a különböző kifejezések jelentése a következő.

„Gyógyszer”: bármilyen farmakológiailag hatékony anyagot jelent, amely gyógyászati hatékonyságot mutat. A gyógyszerek vizes közegben, savas pH mellett különböző ionos formákat képezhetnek, ezért itt olyan „farmakológiailag hatékony alkotórészből” beszélünk, amely 7-nél kisebb pH értéken vízben oldva, diszpergálva vagy emulgeálva a gyógyszer formájában van jelen.

„Ibuprofen készítmény”: olyan ibuprofen gyógyszert tartalmazó gyógyszerkészítményt jelent, amely 0-100 °C hőmérsékleti tartományba eső hőmérsékletű vízzel elegyítve 7-nél kisebb pH-jú vizes készítményt eredményez.

„Ibuprofen hatóanyag”: 100 °C-nál alacsonyabb olvadáspontú ibuprofen, amely — ha az ibuprofen készítményt 0-100 °C hőmérsékleti tartományba eső hőmérsékletű vízzel elegyítjük — a vizes-savas készítményben különálló (diszkrét) fázisban van jelen.

„Ibuprofen gyógyszer”: az ibuprofennek az ibuprofen készítményben jelen lévő formája, és amely ibuprofen hatóanyagot képez egy 7-nél alacsonyabb pH-jú vizes készítményben, ha az ibuprofen készítményt a 0-100 °C hőmérsékleti tartományba eső hőmérsékletű vízzel elegyítjük. Az ibuprofen gyógyszer lehet az ibuprofen maga vagy egy ibuprofen származék, amely 0-100 °C hőmérsékleti tartományba eső hőmérsékletű vízzel összehozva ibuprofen hatóanyagot és 7-nél alacsonyabb pH-jú vizes készítményt képez. Ilyen

származékok, de ezekre nem korlátozódva a sók, optikai izomerek és a hidrátok. A só-származékokhoz 7-nél alacsonyabb pH-n vizet adva azok in-situ ibuprofent mint ibuprofen hatóanyagot képeznek. Az ibuprofen megfelelő sói például az alkálifém-sók, így a nátrium- és a kálium-sók; az aminosav-sók, így a lizin- és arginin-sók vagy az aminosavakkal képezett sók, például a meglumin-só (N-metil-D-glükamin-só). Az ibuprofen lehet racém formában vagy az S(+)- és az R(-)-enantiomerek vagy ezek keverékei formájában. Előnyös enantiomer az S(+)-ibuprofen, amely elismerten a gyógyászatilag hatékony enantiomer. Az ibuprofen gyógyszer vízmentes és hidrát formái, például egy ibuprofen-só (például a nátrium-só) mono- és dihidrátjai egyaránt a találmány oltalmi körébe tartoznak. Az ibuprofen gyógyszer előnyösen a racém ibuprofen vagy az alapjában véve tiszta S(+)-ibuprofen, még előnyösebben a racém ibuprofen.

„Vizes készítmény”: az ibuprofen készítmény 0-100 °C hőmérsékleti tartományba eső hőmérsékletű vízzel való elegyítésekor keletkező, a páciens számára bevehető készítményt jelenti. A vizes készítmény egy az ibuprofen hatóanyagtól lényegében mentes vizes fázist, és egy lényegében az ibuprofen hatóanyag teljes mennyiségét tartalmazó, különálló (diszkrét) fázist tartalmaz. A vizes fázis oldható és abban feloldott formájú, farmakológiailag aktív komponenseket is tartalmazhat. A vizes készítmény az ibuprofen hatóanyag diszperziója is lehet. A „diszperzió” kifejezés alatt azt értjük, hogy az ibuprofen hatóanyag szuszpendált szilárd formában, a vizes fázisban egyenletesen eloszlott diszpergált fázisban van jelen. Ha egyéb, magasabb olvadáspontú

oldhatatlan, farmakológiailag aktív komponenst alkalmazunk, a forró víz hozzáadása után olyan diszperzió képződhet, amelyben a folyékony ibuprofen hatóanyag a szilárd, farmakológiailag aktív komponenssel összekeverve található. A diszpergált fázis lényegében az oldhatatlan, farmakológiailag aktív komponensből áll, amely az ibuprofen hatóanyagot és a foszfolipid anyagot egyaránt tartalmazza. A vizes készítmény az ibuprofen hatóanyag emulziójának formájában is létezhet. Az „emulzió” kifejezés alatt egy olaj-a-vízben emulziót értünk, amelyben az ibuprofen hatóanyag, adott esetben egy másik, farmakológiailag aktív adalékanyaggal együtt, folyékony formában, a vizes fázisban egyenletesen eloszlalt olajos fázis formájában szuszpendálva van. Az olajos fázis lényegében az oldhatatlan, farmakológiailag aktív komponensből áll, amely az ibuprofen hatóanyagot és a foszfolipid anyagot egyaránt magában foglalja.

„Elkülönült” („diszkrét”): ez a kifejezés azt jelenti, hogy az oldhatatlan, farmakológiailag aktív komponenst — ideértve az ibuprofen hatóanyagot is — tartalmazó fázis elkülönül és különbözik a vizes fázistól. Az ibuprofen hatóanyag a vizes fázisban nem oldódik, hanem egyenletesen diszpergálva van a vizes fázisban. A hatóanyagot a foszfolipid anyag tartja a vizes fázistól elkülönült és attól különböző fázisban. Ahogyan itt meghatározzuk, az elkülönült fázis lényegében az oldhatatlan farmakológiailag hatékony komponensből, ideértve az ibuprofen hatóanyagot és a foszfolipid anyagot is, áll.

„Oldhatatlan”: a kifejezés azt jelenti, hogy valamely anyag 7-nél kisebb pH-n vízben nem oldódik.

A találmány tárgyát egy ibuprofen készítmény képezi, amely egy vagy több gyógyszert, ideértve egy ibuprofen gyógyszert is tartalmaz, amely egy 100 °C-nál alacsonyabb olvadáspontú ibuprofen hatóanyagot képez, amikor az vízzel elegyítve egy 7-nél alacsonyabb pH-jú vizes készítményt eredményez, azzal jellemezve, hogy ebben a készítményben, amely készítményhez vizet adva egy 7-nél kisebb pH-jú vizes készítmény keletkezik, egy, az ibuprofen gyógyszerrel alaposan összekevert foszfolipid anyag van, amely nevezett foszfolipid egy olyan vizes készítmény (például egy emulzió vagy diszperzió) kialakítására képes, ahol a vizes fázis a nevezett ibuprofen hatóanyagtól lényegében véve mentes, és egy olyan elkülönült fázist hoz létre, amely lényegében a nevezett foszfolipid anyagot és az oldhatatlan, farmakológiailag aktív komponenst, ideértve a nevezett ibuprofen hatóanyagot is, tartalmazza, ha a nevezett készítményt vízzel elegyítjük.

A találmány tárgyát képezi továbbá egy egyedi dózisú vizes készítmény is, amely egy vizes fázisból és egy elkülönült fázisból áll, amely utóbbi

(a) egy 100 °C-nál alacsonyabb olvadáspontú ibuprofen hatóanyagot és

(b) egy foszfolipid anyagot, amely vízzel való összekeverés után képes elkülönült fázisba vinni a nevezett ibuprofen hatóanyagot, tartalmaz,

azzal jellemezve, hogy a vizes készítmény pH-ja 7-nél kisebb, és hogy a nevezett vizes fázis lényegében mentes a nevezett ibuprofen hatóanyagtól, és a nevezett elkülönült fázis lényegében a nevezett foszfolipid anyagból és az oldhatatlan, farmakológiailag

aktív komponensből, ideértve az ibuprofen hatóanyagot is, áll.

Különös előnye a találmánynak, hogy annak tárgyát olyan készítmény képezi, amely a gyártó által könnyen formulálható, és belőle a páciens közreműködésével igen könnyen elfogadható ízű ivólevet lehet előállítani, ugyanakkor annak előállításához csupán minimális mennyiségű homogenizáló adalékanyag szükséges. Különösen előnyös, hogy a forró ivólevet az ibuprofen készítményből csupán forró víz hozzáadásával elő lehet állítani. Ezért a találmány tárgyát képezi egy olyan folyékony készítmény is, amelyből az ibuprofen szervezetbe történő felszívódása optimális, azaz az ibuprofen fázis a vizes fázisban egyenletesen oszlik el.

Előnyös ibuprofen hatóanyagok a racém ibuprofen és az S(+)-ibuprofen. Ha a hatóanyag racém ibuprofen előnyös, ha a hozzáadott víz hőmérséklete a 80-100 °C, előnyösen a 90-100 °C közötti tartományba esik. Ha az ibuprofen hatóanyag S(+)-ibuprofen előnyös, ha a hozzáadott víz hőmérséklete a 60-100 °C, előnyösen a 80-100 °C közötti tartományba esik. Előnyös, ha a vizes fázis hőmérséklete az ibuprofen hatóanyag olvadáspontját meghaladja, ekkor ugyanis az elkülönült (diszkrét) olajos fázis lényegében csak a nevezett foszfolipid anyagból és a folyékony ibuprofen hatóanyagból áll. Még előnyösebben, az elkülönült (diszkrét) olajos fázis lényegében csak a nevezett foszfolipid anyagból és ibuprofenből, vagy a racém vagy az S(+)-ibuprofenből, áll.

Az ibuprofen készítményből víz hozzáadásával keletkező vizes készítmény egy vizes fázisból és egy elkülönült (diszkrét), az ibuprofen hatóanyagot tartalmazó, fázisból áll. A vizes fázis megfelelő mennyiségű vizet tartalmaz ahhoz, hogy ivólé keletkezzen.

Ezért az ibuprofen készítményhez adandó víz mennyiségét úgy határozzuk meg, hogy elfogadható vizes ivólé készítményt kapjunk. A hozzáadott víz mennyiségét rendszerint az ibuprofen dózisa határozza meg; például az olyan alacsony dózis, mint a 100 mg, az egyenletes eloszlású diszperzió vagy emulzió létrejöttéhez kisebb vízmennyiséget igényel, mint a 400 mg-os dózis. A tartomány felső határát az a vízmennyiség jelenti, amellyel egy személy (páciens) egy dózisegységből iható mennyiségű ivólevet készíthet. Általában elfogadott, hogy a hozzáadott víz mennyisége 10-500 ml, előnyösebben 50-300 ml, legelőnyösebben pedig 100-250 ml.

A foszfolipid anyag határfelületet képez a víz és az ibuprofen hatóanyag között, ennek következtében az elkülönült fázis stabil, és megőrzi homogén, mikrofinomságú struktúráját a vizes fázisban. A foszfolipid anyag és az esetleges szurfaktáns határfelületet képez az elkülönült fázis és a külső vizes fázis között. A foszfolipid anyag diszkrét fázisként szuszpendálja az ibuprofen hatóanyagot a vizes fázisban.

Egyéb szuszpendált vagy diszpergált komponensek is jelen lehetnek a vizes készítmény elkülönült (diszkrét) fázisában, amely lényegében az oldhatatlan, farmakológiailag aktív alkotórészeket tartalmazza. Az ibuprofen készítmény a gyógyszeren vagy gyógyszereken kívül előnyösen csak vízoldható adalékanyagokat tartalmaz, ennél fogva, ha a készítményt vízzel elegyítjük, valamennyi adalékanyag feloldódik a vízben. Ugyanakkor a készítmény oldhatatlan adalékanyagokat, például különböző cellulóz anyagokat, is tartalmazhat, amely anyagok diszpergált formában vannak jelen a vizes fázisban, de nem részei az elkülönült fázisnak, amely lé-

nyegében a nevezett foszfolipid anyagból és az oldhatatlan, farmakológiailag aktív komponensből, ideértve az ibuprofen hatóanyagot is, áll. Ezek az egyéb adalékanyagok elősegíthetik az emulzió stabilitását és/vagy módosíthatják az emulzió viszkozitását. Előnyösen csupán az ibuprofen gyógyszer az egyetlen, lényegében oldhatatlan alkalmazott gyógyszer, és még előnyösebben ez az egyetlen lényegében oldhatatlan komponens az ibuprofen készítményben.

A ibuprofen készítményben lévő ibuprofen gyógyszer mennyisége a kezelni kívánt állapottól függ. Az ibuprofen készítményből előállított vizes készítmény beadása naponta egyszer vagy naponta többször, például naponta 2-4 alkalommal, történhet addig, amíg a kezelésre szükség van. Az ibuprofen készítmény valamennyi dózis egysége olyan megfelelő mennyiségű ibuprofen gyógyszert tartalmaz, amely dózis egységenként 50-800 mg ibuprofen, előnyösen 100-400 mg ibuprofen és legelőnyösebben 100-200 mg ibuprofen mennyiséggel egyenértékű. Ha az S(+)-ibuprofent egyedül alkalmazzuk, ezek a mennyiségek csökkenthetők, tehát a megfelelő mennyiségek 25-800 mg, előnyösen 50-300 mg és legelőnyösebben 100-200 mg S(+)-ibuprofen dózis egységenként. Ha szükséges, két vagy több dózis egységet (például tablettát, granulátumot tartalmazó tasakot, kanálnyit) lehet venni az ibuprofen készítményből, amelyhez azután vizet adunk. Az ibuprofen készítmény a fenti mennyiségeknél kevesebb ibuprofen gyógyszert is tartalmazhat, ezért az ibuprofen készítményből egyszerre egynél több dózis egységet is beadhatunk.

Ha szükséges, további gyógyszereket is alkalmazhatunk. A ne-

vezett további gyógyszerből a víz hozzáadása után keletkező farmakológiailag aktív komponens a kapott savas vizes készítményben az elkülönült fázisban vagy a vizes fázisban oldott vagy diszpergált állapotban lehet. Az oldható, farmakológiailag aktív komponens vagy komponensek a vizes fázis részét képezik. Az oldhatatlan, farmakológiailag aktív komponens vagy komponensek elkülönült (diszkrét) fázist képeznek. Az ilyen további gyógyszerek közé tartoznak azok a komponensek, amelyeket a köhögés és a meghűlés tüneteinek kezelésére általában alkalmaznak, például egy antihisztamin, koffein vagy más xantin-származék, egy köhögés-csillapító, egy orrcsepp-hatóanyag, egy köptető, egy izomrelaxáns, egy vitamin vagy egy második fájdalomcsillapító, például kodein vagy egy másik nem-szteroid gyulladáscsökkentő vagy a fentiek kombinációja. Előnyösek azok az antihisztaminok, amelyeknek nincs nyugtató hatása, például ilyen az akrivasztin, asztemizol, azatidin, azelasztin, brómdifenilhidramin, brómfeniramin, karbinoxamin cetirizin, klórfeniramin, ciproheptadin, dexbrómfeniramin, dexklórfeniramin, difenhidramin, ebasztin, ketotifen, lodoxamid, loratidin, levokubasztin, mequitazin, oxatomid, fenindamin, feniltoloxamin, pirilamin, szetasztin, tazi-fillin, temelasztin, terfenadin, tripelennamin vagy triprolidin. Megfelelő köhögéscsillapítók például a karamifen, kodein (kodein-foszfát) vagy a dextrometorfan. Megfelelő orrcsepp-hatóanyagok a pszeudoefedrin, fenilpropanolamin és a fenilefrin. Megfelelő köptetők a gvajafenezin, kálium-citrát, kálium-gvajakolszulfonát, kálium-szulfát és a terpin-hidrát. Megfelelő vitamin például a C-vitamin. Előnyösek az ajánlott vízoldható gyógy-

szerek, mivel így a további gyógyszer a folyékony készítmény vizes fázisában lesz jelen. Ezeknek a további, farmakológiailag aktív komponenseknek az alkalmazott mennyisége ismert a szakterületen járatosak számára. A megfelelő dózisok vonatkozásában irányadó hivatkozások találhatók a MIMS, a Physicians Desk Register és az OTC Handbook adataiban.

A vizes fázis és az elkülönült fázis aránya az ibuprofen gyógyszer alkalmazott dózisától függ, de megfelelő a vizes fázis és az elkülönült fázis aránya, ha az a 10000:1-1:1 tömegrész, még előnyösebben az 5000:1-100:1 és legelőnyösebben a 2000:1-500:1 tömegrész tartományba esik. A vizet 10000:1-1:1 tömegrész, előnyösen 5000:1-100:1 tömegrész, még előnyösebben 2000:1-500:1 tömegrész arány szerint lehet az ibuprofen készítményhez hozzáadni.

Az ibuprofen gyógyszer természetétől, a szükséges dózistól és az ibuprofen készítmény formájától függően az ibuprofen gyógyszer az ibuprofen készítmény 1-99 tömeg %-át, kívánt módon 2-80 tömeg %-át teheti ki. Az ibuprofen készítmény szilárd (például tabletták, porok, granulátumok és hasonlóak) vagy folyékony halmazállapotú lehet. A tabletta formájú ibuprofen készítményben az ibuprofen gyógyszer előnyösen 50-80 tömeg %-ot, különösen pedig 55-70 tömeg %-ot képvisel. Ha az ibuprofen készítmény por alakú, azaz finom por vagy granulátum, abban az ibuprofen gyógyszer előnyösen 3-20 tömeg %, különösen 4-10 tömeg % mennyiségben van jelen. Ha azonban az ibuprofen készítmény folyékony halmazállapotú koncentrátum, az ibuprofen gyógyszer előnyösen a készítmény 1-10 tömeg %-a, még előnyösebben 2-5 tömeg %-a.

A foszfolipid anyagot úgy választjuk meg, hogy az a vízzel

való elegyítés után képes legyen az ibuprofen hatóanyagot elkülönült fázisban tartani a vizes készítményben 7-nél kisebb pH-nál és 0-100 °C közötti hőmérsékleten. Ha a hozzáadott víz hőmérséklete alacsonyabb a legalacsonyabb olvadáspontú oldhatatlan gyógyszer (rendszerint az ibuprofen hatóanyag) olvadáspontjánál, diszperzió keletkezik, amelyben a diszpergált fázis lényegében a nevezett foszfolipid anyagból és az oldhatatlan, farmakológiaiilag aktív komponensből, ideértve az ibuprofen hatóanyagot is, tevődik össze. Ha a hozzáadott víz hőmérséklete a legmagasabb olvadáspontú oldhatatlan gyógyszer (rendszerint az ibuprofen hatóanyag) olvadáspontját meghaladja, emulzió keletkezik, amelyben az olajos fázis lényegében csak a nevezett foszfolipid anyagot és az oldhatatlan, farmakológiaiilag aktív komponenst, ideértve az ibuprofen hatóanyagot is, tartalmazza. A foszfolipid anyag mind a természetben előforduló, mind pedig a szintetikus foszfolipideket magában foglalja: Előnyösen lecitin anyagokat vagy foszfátid anyagokat alkalmazunk. Példaként említjük a szójabab lecitint, tojássárga lecitint, növényi eredetű lecitint és azok hidrogénezett származékait, a dimirisztoil-foszfátidil-kolint, dipalmitoil-foszfátidil-kolint, disztearoil-foszfátidil-kolint, diacetil-foszfátot, foszfátidil-glicerint, foszfátidil-etanol-amint, foszfátidil-szerint, foszfátidil-inozitot, foszfátidil-kolint és a szfingomielint. A lecitin foszfátidok komplex keveréke, amely főként foszfátidil-kolint, foszfátidil-etanol-amint, foszfátidil-szerint és foszfátidil-inozitot, továbbá különböző mennyiségű egyéb anyagot, triglicerideket, zsírsavakat és szénhidrátokat tartalmaz, amikor a nyers növényi forrásból

előállítják. A lecitin összetétele egyrészt eredetétől, másrészt a tisztítás mértékétől függ. A tojássárga lecitin 69 % foszfatidil-kolint és 24 % foszfatidil-etanol-amint tartalmaz, míg a szójabab lecitin ezeket a komponenseket 21 %, illetve 22 % mennyiségben tartalmazza, emellett 19 % foszfatidil-inozidot is tartalmaz. A lecitinek vízben gyakorlatilag oldhatatlanok, azonban vízzel összekeverve hidratálódnak és emulziókat képeznek. Különösen előnyösnek találtuk a fentebb azonosított természetes eredetű lecitin anyagok alkalmazását (lásd: Excipients Handbook, 2nd Edition, 1994, Ed. A Wade and P.J. Weller). Előnyösen egyetlen foszfolipid anyagot, legelőnyösebben egy természetben előforduló lecitint alkalmazunk. Különösen előnyös szempont szerint szójabab lecitint alkalmazunk.

Különösen előnyt jelent az a tény, hogy csupán egyetlen foszfolipid anyag szükséges a találmány szerinti vizes készítmények előállításához. A találmány szerint előnyösen az ibuprofen hatóanyagra számítva 10 tömegrésznel kevesebb foszfolipid anyagot alkalmazunk. Ez azért is előnyös, mivel a kívánt adagolási forma elkészítéséhez csak minimális mennyiségű adalékanyag szükséges.

Az alkalmazott foszfolipid mennyisége az ibuprofen készítmény formájától és az ibuprofen gyógyszer dózisától függ. Előnyösek azok a készítmények, amelyekben a foszfolipid anyag és az ibuprofen gyógyszer aránya 0,001:1-0,5:1 tömegrész, előnyösebben 0,01:1-0,3:1 tömegrész, legelőnyösebben 0,03:1-0,2:1 tömegrész és különösen 0,03-0,07 tömegrész. Az előnyös készítményekben a foszfolipid anyag mennyisége kisebb a készítmény tömegének 10 %-ánál, például 0,01-5 tömeg %-a, előnyösebben 0,025-2 tömeg %-a

és különösen 0,1-1,5 tömeg %-a az ibuprofen készítménynek.

Gyakran előnyös a foszfolipid anyaggal együtt egy vagy több nem-foszfolipid szurfaktánst alkalmazni abból a célból, hogy elérjük a kívánt emulgeáló hatást. Előnyösen olyan szurfaktánsokat alkalmazunk, amelyek környezeti hőmérsékleten szilárd halmazállapotúak. Példaként említve, de ezekre nem korlátozódva, egy vagy több olyan adalékanyagot alkalmazunk, mint például a nátrium-lauril-szulfát, szorbitán-észterek, polioxietilénalkil-éterek, poloxamer, polioxietilén-ricinusolaj-származékok, polioxietilén-szorbitán-zsírsav-észterek. Szurfaktánsként előnyösen nátrium-lauril-szulfátot alkalmazunk. Az alkalmazott szurfaktáns mennyisége kevesebb, mint a készítmény 10 tömeg %-a, például 0,01-5 tömeg %, előnyösebben 0,025-2 tömeg % különösen pedig az ibuprofen készítmény 0,1-1,5 tömeg %-a. Ha szurfaktánst is alkalmazunk, annak mennyisége a készítményben a foszfolipid anyaghoz viszonyítva 10:1-1:10 tömegrész, előnyösen 5:1-1:5 tömegrész.

A találmány szerinti vizes készítmények savas jellegűek, pH-juk 7-nél kisebb értékű. Azt találtuk, hogy ha a vizes készítmény savas pH-jú, és az ibuprofen hatóanyagot az elkülönült fázisban tartjuk, kellemes ízű ivólé készítményt kapunk. Az alkalmazott hatóanyag(ok)tól és a tetszés szerint megválasztott adalékanyagoktól függően néhány esetben a formulált készítmény pH-ja 7 vagy ennél kisebb. Ha azonban ibuprofen sókat vagy egyéb származékokat, például nátrium- vagy kálium-sót alkalmazunk, amelyek 7-nél nagyobb pH értéket adnak, az ibuprofen készítménynek egy olyan savas komponenst is kell tartalmaznia, amelynek segítségével elérhető, hogy a vizes készítmény pH-ja 7 vagy en-

nél kisebb legyen. Ha egy ilyen ibuprofen készítményhez vizet adunk, az ibuprofen rendszerint csapadék formájában kiválik és nem megfelelő minőségű diszperziót képez. Azonban a találmány szerinti megoldással, a foszfolipid anyag segítségével a képződő ibuprofen az elkülönült fázisba vihető. Előnyös megfontolások alapján megfelelő mennyiségű savas komponens beépítése a készítménybe lehetővé teszi, hogy a keletkező vizes készítmény savanyú kémhatású legyen. Ennélfogva az ibuprofen készítmény további előnyös alkotórésze egy savas komponens. Az ilyen komponens lehetővé teszi, hogy a víz hozzáadásával keletkező folyékony készítmény pH-ja 7-nél kisebb, előnyösen 6-nál kisebb, még előnyösebben 5-nél kisebb és legelőnyösebben 4,5-nél is kisebb legyen. A savas komponensek például a citromsav, borkősav vagy almasav, vagy azok sói, például a nátrium-citrát, közül kiválasztott egy vagy több komponens. Savas komponensként előnyösen olyan pufferrendszert alkalmazunk, amely képes arra, hogy a beadás során a pH-t 7.alatt tartsa. Megfelelő pufferrendszer például a citromsav és a nátrium-citrát együttese.

Az alkalmazott savas komponens legfeljebb az adagolási forma 35 %-át jelentheti, például az ibuprofen készítmény 1-30 tömeg %-át, előnyösen 5-28 tömeg %-át vagy előnyösen 10-25 tömeg %-át teheti ki. Ezt a komponenst az ibuprofen gyógyszerhez viszonyítva 1:20-20:1 tömegarányban, előnyösen 1:10-10:1 tömegarányban, legelőnyösebben 8:1-1:1 tömegarányban lehet alkalmazni.

Az ibuprofen készítmény szilárd vagy folyadék halmazállapotú lehet, és a megfelelő készítményhez, diszperzióhoz és emulzióhoz szükséges egyéb, gyógyszerészetileg elfogadható adalékanyagokat

is tartalmazhat.

Az ibuprofen gyógyszer és a foszfolipid vivőanyagaként előnyös olyan vízzoldható vivőanyagot alkalmazni, amely a vizes készítmény képződését elősegíti. A vivőanyag az ibuprofen gyógyszerrel és a foszfolipid anyaggal alaposan össze van keverve az ibuprofen készítményben, így az anyagok homogén keveréket képeznek. A vízzoldható vivőanyagok közé tartoznak a cukrok, ideértve a monoszaharidokat, poliszaharidokat és a cukoralkoholokat egyaránt, például ilyen a finomított kristálycukor, szorbit, mannit, xilit, maltodextrin, laktóz, szacharóz, fruktóz, dextrin, glükóz és a ciklodextrin, valamint a polietilén-glikolok. Az alkalmazott vízzoldható vivőanyag, előnyösen egy cukorkomponens, mennyisége a készítmény formájától és a szükséges dózistól függ. Ezt a komponenst az ibuprofen készítmény 1-99 tömeg % mennyiségben, előnyösen 5-80 tömeg % mennyiségben, még előnyösebben 10-70 tömeg % mennyiségben és legelőnyösebben az ibuprofen készítmény 20-65 tömeg % mennyiségében alkalmazzuk.

Folyékony gyógyszerforma esetén az ibuprofen gyógyszert szirupot vagy koncentrátumot képező oldószerben lehet feloldani vagy szuszpendálni. A folyékony ivólé készítmény kialakításához a sziruphoz vagy a koncentrátumhoz vizet lehet adni. Megfelelő folyékony vivőanyagok a hatóanyaggal alkotott kombinációhoz az alkoholok, glikolok és az étkezési olajok. Az ibuprofen készítmény tartalmazhat még viszkozitást módosító anyagokat, gélképző ágenseket, ízesítő, édesítő és színező anyagokat is.

Az ibuprofen készítmény előnyösen szilárd kalmazállapotú, azaz por, granulátum vagy tabletta. A formuláláshoz alkalmazha-

tunk szabadon választott segédanyagokat, például a tablettaszétesését elősegítő anyagot, így kroszkarmellóz-nátrium-sót (croscarmellose sodium), keményítőt és keményítő származékait (előnyösen legfeljebb a készítmény 10 tömeg %-áig, így 1-10 tömeg %-ig, még előnyösebben a készítmény 2-8 tömeg %-áig terjedő mennyiségben), kötőanyagot, például polivinilpirrolidont, HPMC-t, keményítőt és ennek származékait (előnyösen a készítmény 5 tömeg %-áig, például 1-5 tömeg %-ig, még előnyösebben 2-4 tömeg %-ig terjedő mennyiségben), tablettázó segédanyagokat, például összenyomható kötőanyagot, így mikrokristályos cellulózt (előnyösen a készítmény 20 tömeg %-áig, például 5-20 tömeg %-ig terjedő mennyiségben), a folyósságot elősegítő anyagot, például kolloidális szilikagélt és kovasav származékait (előnyösen a készítmény 3 tömeg %-áig, például 1-3 tömeg %-ig, még előnyösebben 0,5-2 tömeg %-ig terjedő mennyiségben), csúsztatóanyagot, például sztearinsavat vagy magnézium-sztearátot (előnyösen a készítmény 3 tömeg %-áig, például 0,1-3 tömeg %, még előnyösebben 0,5-2 tömeg % mennyiségben), és ezeken kívül még ízesítő, édesítő, színező és egyéb segédanyagok is szükségesek.

Az elkülönült fázis, amely diszperzióként a diszpergált fázis és emulzióként az olajos fázis lehet, adott esetben magában foglalhat minimális mennyiségű, a találmány szempontjából jelentéktelen, vízben oldhatatlan anyagot is, például egy lipidet vagy más hidrofób adalékot, a hatóanyagban szuszpendált formában. A szakterületen járatosak számára ilyen példák ismertek, és ide tartoznak például a hosszú szénláncú zsírsavak mono-, di- és trigliceridjei, zsírsav-észterek, viaszok, növényi olajok, old-

hatalatlan cellulóz anyagok és az oldhatatlan keresztkötéses polivinilpirrolidon. Ezek az anyagok a hatóanyagnak legfeljebb 10 tömeg %-át, például 0-5 tömeg %-át képezhetik. Az előnyös készítmények ilyen anyagokat nem vagy csak elhanyagolható mennyiségben tartalmaznak.

A vizes készítményt az ibuprofen készítményből 0-100 °C hőmérsékletű víz hozzáadásával állítjuk elő. Ha az ibuprofen az egyetlen gyógyszer vagy egy másik, magasabb olvadáspontú gyógyszer alkalmazunk, az ibuprofen készítményt az ibuprofen hatóanyag olvadáspontjánál alacsonyabb hőmérsékletű vízzel összehozva diszperzió formájú vizes készítmény keletkezik. A víz hőmérséklete a legtöbb esetben az 5-50 °C, még előnyösebben a 10-30 °C hőmérsékleti tartományba esik. A környezeti hőmérsékletet meghaladó hőmérséklet (például nagyobb mint megközelítőleg a 25 °C) elérése céljából, a vizet fel kell melegíteni. A készítményt vízzel elegyítve a vizes készítmény lényegében azonnal és a páciens számára bevehető módon keletkezik. Ha az ibuprofen készítményt olyan hőmérsékletű vízzel elegyítjük, amelyet az ibuprofen hatóanyag olvadáspontját felülmúló hőmérsékletre melegítettünk fel, olyan vizes készítményhez jutunk, amelyben az ibuprofen hatóanyag folyékony állapotot vesz fel. Az ibuprofen készítményt a melegített vízzel való összekeverés előtt nem szükséges előmelegíteni. A legtöbb esetben az ibuprofen hatóanyagnak van a legalacsonyabb olvadáspontja, mivel a legtöbb gyógyszer olvadáspontja 100 °C fölött van. Az ibuprofen készítménnyel egyesített víz hőmérséklete az ibuprofen hatóanyag olvadáspontja és a víz forráspontja által meghatározott hőmérsékleti tartományba esik.

Előnyös, ha a víz hőmérséklete az ibuprofen hatóanyag olvadáspontja fölötti legalább 5-10 °C és a 100 °C közötti hőmérsékleti tartományban van. A víz hőmérséklete többnyire az 50-100 °C, előnyösen a 60-100 °, még előnyösebben a 70-100 °C közötti hőmérsékleti tartományba esik. Az ibuprofen készítményt a felmelegített vízzel összehozva a vizes készítmény lényegében azonnal kialakul és alkalmas arra, hogy a páciens közvetlenül elfogyassza feltéve, hogy a folyadék nem túl forró. A vizes készítményt, ha szükséges, a melegített vízzel való egyesítés után lehet keverni, hogy az emulzió képződését elősegítsük. Ha a vizet forrásig melegítjük, a páciensnek rövid ideig (mintegy 5-10 percre) várnia kell, amíg a vizes készítmény a bevételhez elfogadható hőmérsékletre hűl le.

A vizes készítményt előnyösen úgy állítjuk elő, hogy az ibuprofen készítmény egy dózis egységét (például szilárd formában, például egy tablettát vagy granulátumot, vagy folyékony formában, például egy folyékony koncentrátumot) egy tartályba (edénybe) helyezzük, majd vizet adunk hozzá. Ez a hatóanyag beadásának igen egyszerű módja, és a találmány egy másik különös előnyét jelenti. Alternatív módon úgy is eljárhatunk, hogy az ibuprofen készítmény egy dózis egységét tesszük be a már vizet tartalmazó edénybe. Előnyös, ha a vizet adjuk közvetlenül az ibuprofen készítményhez.

Egy másik szempont szerint a találmány tárgyát képezi eljárás egy dózis egységnyi vizes készítmény előállítására, amely egy vizes, az ibuprofentól gyakorlatilag mentes fázisból és egy elkülönült, az ibuprofent tartalmazó fázisból áll, azzal jelle-

mezve, hogy egy ibuprofen készítményt, amely a következő komponensek alapos keverékéből áll:

(a) egy vagy több gyógyszer, ideértve egy ibuprofen gyógyszert is, amely egy 100 °C-nál alacsonyabb olvadáspontú ibuprofen hatóanyagot képez, amikor az vízzel elegyítve egy 7-nél kisebb pH-jú vizes készítményt eredményez;

(b) egy foszfolipid anyag, amely képes arra, hogy az ibuprofen készítmény vízzel való elegyítése után a nevezett ibuprofen hatóanyagot elkülönült fázisba vigye; és, ha szükséges,

(c) egy megfelelő savas komponens, amely 7-nél alacsonyabb pH-jú vizes készítményt eredményez;

vízzel elegyítünk, amelyben a nevezett víz és a nevezett ibuprofen készítmény elegyítése lényegében azonnal egy 7-nél kisebb pH-jú vizes készítményt ad, amelyben az elkülönült fázis lényegében a nevezett foszfolipid anyagot és az oldhatatlan, farmakológiailag aktív komponenst, ideértve a nevezett ibuprofen hatóanyagot is, tartalmazza.

Egy előnyös eljárás szerint, ha a nevezett ibuprofen készítményt az ibuprofen hatóanyag olvadáspontjánál magasabb hőmérsékletű vízzel elegyítjük, emulzió keletkezik.

Előnyös továbbá eljárás egy ibuprofen hatóanyag vizes közegben való emulgeálására, amely a következő lépésekből áll:

(1) egy vízmennyiség felmelegítése az aktív ibuprofen komponens olvadáspontja és a víz forráspontja közötti tartományba eső hőmérsékletre;

(2) a nevezett víz elegyítése egy ibuprofen készítménnyel,

amely (a) egy ibuprofen gyógyszer, amely 100 °C-nál alacsonyabb olvadáspontú ibuprofen hatóanyagot képez, amikor az vízzel elegyítve egy 7-nél alacsonyabb pH-jú vizes készítményt eredményez, (b) egy foszfolipid anyag, amely képes az ibuprofen hatóanyagot emulgeálni, ha az ibuprofen készítményt az ibuprofen hatóanyag olvadáspontja és a víz forráspontja közötti tartományba eső hőmérsékletű vízzel elegyítjük, és adott esetben, ha szükséges, (c) egy megfelelő savas komponens, amelynek segítségével egy 7-nél kisebb pH-jú emulziós vizes készítmény keletkezik, bensőséges (alapos) keveréke, és ha a nevezett ibuprofen készítményt a nevezett melegített vízzel hozzuk össze lényegében azonnal egy 7-nél kisebb pH-jú egyenletes eloszlású vizes emulzió keletkezik, amelyben az olajos fázis lényegében a nevezett foszfolipid anyagot és az ibuprofen hatóanyagot tartalmazza.

A találmány szerinti emulzió formájában keletkező előnyös vizes készítmények mikrofinomságú és egyenletes eloszlású emulzióként keletkeznek lényegében közvetlenül az ibuprofen hatóanyag olvadáspontjának megfelelő vagy annál magasabb hőmérsékletű víz hozzáadása után. Továbbá, lehűléskor az ibuprofen hatóanyag megszilárdul, a szilárd részecskék azonban nem egyesülnek, hanem finom diszperzió formájában megmaradnak. Ez előnyös, mivel ha forró vizet alkalmazva emulzió formájú vizes készítményt állítunk elő szükséges, hogy a páciens a vizes készítményt engedje lehűlni az ibuprofen hatóanyag olvadáspontja alatti hőmérsékletre, mielőtt meginná azt. Azt találtuk, hogy az ilyen találmány szerinti vizes emulzióból keletkező diszperzió 24 órán keresztül stabil.

A találmány szerinti emulziós vagy diszperziós vizes készítmények kellemes ízűek és gyógyászatilag hatékonyak. Mivel a hatóanyag(ok) vizes készítményben vannak az ivólé termék lenyeléssel való beadása után lehetőség van azok felszívódására. Az ibuprofen és származékai elsődlegesen gyulladáscsökkentő, fájdalom- és lázcsökkentő hatású ágensek, azonban javasolják egyéb gyógyászati alkalmazásukat is, így például a fog körüli csontvesztés, bőrvizsketés, Alzheimer-betegség és hasonlók kezelésére. A találmány szerinti vizes készítményeket ezért minden olyan gyógyászati kezelés esetében indokolt alkalmazni, amelyekben az ibuprofen hatékonyságot mutat, például reumatoid artritiszben, fájdalommal járó csontbetegségben (osteoarthritis), ízületi merevséget okozó csigolyagyulladásban (ankylosing spondylitis), szerológiai negatív ízületi bántalmakban (seronegativ arthropathies), ízület körüli rendellenességekben és lágy szöveti sérüléseknél. Hasonlóképpen alkalmazhatók a műtét utáni fájdalom, szülés utáni fájdalom, fogfájás, fájdalmas menstruáció, fejfájás, migrén, reumás fájdalom, izomfájdalom, hátfájás, idegfájdalom és/vagy vázizom-fájdalom vagy a légúti fertőzésekkel, meghűléssel vagy influenzával, köszvénnnyel vagy az ébredés utáni merevséggel összefüggésben jelentkező fájdalom és rossz közérzet kezelésére.

Ennek megfelelően a találmány további tárgyát képezi eljárás gyógyászati hatás, előnyösen gyulladáscsökkentő, fájdalomcsillapító és/vagy lázcsillapító hatás elérésére azáltal, hogy egy azt igénylő személynek egy vizes és egy elkülönült fázisból, amely utóbbi fázis

(a) egy 100 °C-nál alacsonyabb olvadáspontú ibuprofen hatóanyagot és

(b) egy foszfolipid anyagot, amely vízzel elegyítve képes a nevezett ibuprofen hatóanyagot elkülönült fázisba vinni, álló vizes készítményt adunk, azzal jellemezve, hogy a vizes készítmény pH-ja 7-nél kisebb és hogy a megnevezett vizes fázis a nevezett ibuprofen hatóanyagtól lényegében véve mentes, és hogy a nevezett elkülönült fázis lényegében csak a megnevezett foszfolipid anyagot és a farmakológiailag aktív komponenst, ideértve a megnevezett ibuprofen hatóanyagot is, tartalmazza.

Egy másik szempont szerint a találmány tárgyát képezi eljárás ibuprofen készítmény előállítására, amelyből 0-100 °C hőmérsékletű víz hozzáadásával olyan vizes készítmény állítható elő, amely egy lényegében ibuprofen-mentes vizes fázisból és egy elkülönült ibuprofen-fázisból áll, azzal jellemezve, hogy

(a) egy vagy több gyógyszerből, ideértve egy olyan ibuprofen gyógyszert is, amely egy 100 °C-nál alacsonyabb olvadáspontú ibuprofen hatóanyagot képez, amikor a megnevezett ibuprofen gyógyszer vízzel elegyítve 7-nél kisebb pH-jú vizes készítményt eredményez, egy foszfolipid anyagból, amely olyan emulziós vagy diszperziós vizes készítmény kialakítására képes, amelyben az elkülönült fázis lényegében csak a megnevezett foszfolipid anyagból és az oldhatatlan, farmakológiailag aktív komponensből, ideértve egy ibuprofen hatóanyagot is, áll, és adott esetben egyéb adalékanyagokból bensőséges keveréket készítünk; és

(b) ezt a megnevezett keveréket egyedi dózisú készítménnyé formuláljuk.

A készítmény formulálásánál az egyesítési és a keverési lépések egy műveletben elvégezhetők; az összes szilárd komponenst beadagoljuk egy keverő (homogenizáló) készülékbe és addig folytatjuk a keverést, amíg homogén keveréket kapunk. Alternatívaként lehetséges, hogy az ibuprofent a foszfolipid anyaggal és egy másik szurfaktánnal, és adott esetben egyéb adalékanyagokkal granuláljuk, a keletkező granulátumot szárítjuk, majd a többi adalékanyagot hozzáadva homogén keveréket állítunk elő. Alternatív eljárás szerint a granulátumot porrá őröljük, majd egyesítjük a többi adalékanyaggal és homogén keveréket készítünk. A granulálási lépést vagy a homogenizálást vagy szárazon vagy egy folyékony kötőanyag, például polivinilpirrolidont tartalmazó oldószerrendszerrel vagy vizes kötőanyaggal, így víz- etanol keverékkel együtt lehet végezni. Ezeket azután mint port vagy granulátumot közvetlenül a megfelelő tározó eszközökbe (például tasakokba) lehet adagolni vagy pedig tablettázógépbe, hogy azokat tablettákká préseljék.

A találmányt a következő, annak oltalmi körét nem korlátozó kiviteli példákkal mutatjuk be.

A kiviteli példákban szereplő szója-lecitint Emultop® márkánév alatt a Lucas Meyer németországi cég szállította. A tojás-lecitint ugyancsak a Lucas Meyer cégtől szereztük be.

1. példa:

ibuprofen	200 mg
finomított cukor	2500 mg
citromsav	500 mg

nátrium-citrát	400 mg
ízesítőanyag	400 mg
nátrium-lauril-szulfát	10 mg
színező anyag	10 mg
édesítő anyag	42 mg
szója-lecitin	10 mg.

Az ibuprofent és a szója-lecitint együtt megőröljük, majd a többi poralakú adalékanyaggal együtt homogén keverékké alakítjuk (homogenizáljuk). A keveréket ezután tasakokba csomagoljuk. A tasakok egyenként 200 mg ibuprofent tartalmaznak.

Egy tasak tartalmát egy csészébe tesszük, majd gyakorlatilag forrásban lévő 200 ml vizet adunk hozzá. Az ibuprofen megolvad és azonnal emulgeálódik, ezáltal megfelelő ivólé készítményt kapunk. Az emulgeált fázis apró cseppekként egyenletesen oszlik el az ivólében, amely megjelenését tekintve enyhén opálos (zavaros). Felületén az ibuprofenből nem képződik olajos réteg. A készítmény engedjük kissé lehűlni, ekkor ihatóvá válik a páciens számára. Az emulzió lehűlése során (például 30 percet meghaladó ideig) is megmarad.

Egy másik, a fenti készítményt tartalmazó tasak tartalmához 200 ml hideg vizet adunk. Azonnal diszperzió képződik, amely megfelelő, iható termék.

Kisebb mennyiségű, így 150 ml, 100 ml és 50 ml forró vizet (például 85 °C-nál melegebbet), meleg vizet (40-85 °C közötti hőmérsékletűt) vagy hidegebb vizet (például 40 °C-nál alacsonyabb hőmérsékletűt), is adhatunk a granulátum keverékhez, hogy abból emulzió/diszperzió keletkezzen.

A granulátum keveréket úgy lehet előállítani, hogy ibuprofent, szója-lecitint és nátrium-lauril-szulfátot, granuláló folyadékként vizes etanolt alkalmazva, nagy sebességű keverőben granulálunk. A kapott granulátumot szárítás után finom porrá lehet őrölni. A porhoz hozzáadjuk a többi adalékanyagot, és a keveréket addig homogenizáljuk, amíg homogén keveréket kapunk. Ezt a keveréket azután tasakokba lehet csomagolni úgy, hogy az egyes tasakok 200 mg ibuprofent tartalmazzanak.

2-5. példák:

Az 1. példában leírt módon a következő ibuprofent vagy annak egy származékát tartalmazó granulátum keverékeket állítjuk elő:

Alkotórészek	2. példa	3. példa	4. példa	5. példa
Racém ibuprofen	-	-	200 mg	200 mg
Racém ibuprofen (nátrium só)	256 mg	-	-	-
S(+)-ibuprofen	-	100 mg	-	-
Finomított cukor	2500 mg	2500 mg	2500 mg	2500 mg
Citromsav	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg
Nátrium-citrát	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
Nátrium-lauril- -szulfát	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Édesítőszer	35 mg	35 mg	35 mg	35 mg
Szója-lecitin	10 mg	10 mg	-	-
Tojás-lecitin	-	-	10 mg	50 mg

Eredmények:**2. és 3. példa:**

A tasak tartalmát egy csészébe ürítjük, majd 200 ml igen forró ($>95\text{ }^{\circ}\text{C}$) vizet adunk hozzá. Az ibuprofen megolvad és azonnal emulgeálódik, ezáltal megfelelő ivólé készítmény keletkezik. Az emulgeált fázis apró cseppekben teljesen egyenletesen oszlik el az ivólében, és megfelelő, enyhén opálos, homogén külsőt kölcsönöz annak. Olajos ibuprofen fázis nem keletkezik. A készítményt engedjük kissé lehűlni, ekkor már alkalmas arra, hogy a páciens ivással elfogyassza. Az emulzió a lehűlés után (30 perccen túl is) stabil marad.

4. példa:

200 ml forrásban lévő víz hozzáadása után megfelelő, durvább cseppekből álló emulzió képződik, és az emulgeálódott ibuprofen túlnyomó része az ivólé felső részében koncentrálódik. Az ivólé felszínén nincs olajos ibuprofen réteg.

5. példa:

200 ml forrásban lévő víz hozzáadása után megfelelő, durvább cseppekből álló emulzió keletkezik, és az emulgeálódott ibuprofen túlnyomó része az ivólé felső részében koncentrálódik. Az ivólé felszínén nincs olajos ibuprofen réteg. A tojás-lecitin fölöslege is látható az ivólé felszínén.

Előnyös, ha a 4. példabeli készítménynél a tojás-lecitint 20-40 mg, például 30 mg mennyiségben alkalmazzuk.

6-11. példák:

A következő táblázatban felsorolt hatóanyagokat poralakban keverjük össze az 1. példabeli gramulált keverékkel.

Alkotórészek	6.pd.	7.pd.	8.pd.	9.pd.	10.pd.	11.pd.
1. példabeli készítmény	3,7 g	3,7 g	3,7 g	3,7 g	3,7 g	3,7 g
C-vitamin	150 mg	-	-	-	-	-
Pszeudoefedrin-hidroklorid	-	30 mg	-	-	-	-
Kodein-foszfát	-	-	30 mg	-	-	-
Koffein	-	-	-	50 mg	-	-
Triprolidin.HCl	-	-	-	-	10 mg	-
Gvajafenezin	-	-	-	-	-	200 mg

Eredmények:

A példákban felsorolt keverékeket külön-külön egy-egy csészébe tesszük, majd forró (>90 °C) vizet adunk mindegyikhez. Az ibuprofen megolvad és azonnal emulgeálódik, ennek következtében megfelelő ivólé készítmény keletkezik. Az emulgeált fázis apró csöppecskékben teljesen egyenletesen oszlik el az ivólében, és megfelelő, enyhén opálos, homogén külsőt kölcsönöz annak. Olajos ibuprofen réteg nem képződik. A készítményt engedjük kissé lehűlni, ekkor már a páciens részére ihatóvá válik. Az emulzió lehűtésekor (30 percen túl is) megmarad.

12. példa:

Az 1.-11. számú példák mindegyikében szorbittal helyettesíthetjük a cukrot.

13. példa:

Az 1.-12. példák mindegyikében almasavval helyettesíthetjük a citromsavat.

14. példa:

Az 1.-13. példák mindegyikéből kihagyhatjuk a nátrium-lauril-szulfátot.

15. példa:

Az 1.-14. példák mindegyike a 200 mg ibuprofen helyett 100 mg, 300 vagy 400 mg racém ibuprofent vagy S(+)-ibuprofent tartalmazhat.

16. példa:

Az 1. példában leírtak szerint az alábbi összetételű készítményt is előállíthatjuk:

Ibuprofen	200 mg
Citromsav	500 mg
Szója-lecitin	10 mg
Mikrokristályos cellulóz	500 mg

Szabadalmi igénypontok

1. Ibuprofen kompozíció, amely egy vagy több gyógyhatású anyagot, ideértve az ibuprofen hatóanyagot is, tartalmaz, amely egy 100 °C-nál alacsonyabb olvadáspontú ibuprofen hatóanyagot képez, amikor az vízzel elegyítve 7-nél kisebb pH-jú vizes készítményt eredményez, azzal jellemezve, hogy a nevezett készítményhez vizet adva abból egy 7-nél kisebb pH-jú vizes készítmény keletkezik, és amely készítmény az ibuprofen gyógyszerrel bensőségesen összekevert foszfolipidet tartalmaz, amely nevezett foszfolipid olyan vizes készítmény kialakítására képes, amelynek vizes fázisa a nevezett ibuprofen hatóanyagtól lényegében mentes, és amelynek elkülönült (diszkrét) fázisa lényegében a nevezett foszfolipid anyagot és az oldhatatlan, farmakológiailag aktív alkotórészt, ideértve a nevezett ibuprofen hatóanyagot is, tartalmazza.

2. Az 1. igénypont szerinti kompozíció, amely alkalmas arra, hogy 80-100 °C hőmérsékletű vízzel összehozva olyan emulziót képezzen, amelynek elkülönült (diszkrét) fázisa lényegében a nevezett foszfolipid anyagot és az oldhatatlan, farmakológiailag aktív alkotórészt, ideértve a nevezett ibuprofen hatóanyagot is, tartalmazza.

3. Az 1. és 2. igénypontok bármelyike szerinti kompozíció, amelyben az ibuprofen hatóanyag ibuprofen vagy S(+)-ibuprofen.

4. Az előző igénypontok bármelyike szerinti kompozíció, amelyben a foszfolipid anyagnak az ibuprofen hatóanyaghoz viszonyított aránya a 0,02:1-0,2:1 tömegrész tartományba esik.

5. Az előző igénypontok bármelyike szerinti kompozíció, amelyben a foszfolipid anyag egy vagy több természetes eredetű lecitin anyagból áll.

6. Az 5. igénypont szerinti kompozíció, amelyben a foszfolipid anyag szójalecitin.

7. Az előző igénypontok bármelyike szerinti kompozíció, amely egy savas jellegű komponenst is tartalmaz.

8. Az előző igénypontok bármelyike szerinti kompozíció, amely egy nem-foszfolipid szurfaktánt is tartalmaz.

9. Eségdózisú vizes készítmény, amely egy vizes fázisból és egy elkülönült (diszkrét) fázisból áll, amely utóbbi fázis

(a) egy 100 °C-nál alacsonyabb olvadáspontú ibuprofen hatóanyagot és

(b) egy foszfolipid anyagot tartalmaz, amely a készítmény vízzel való elegyítésénél képes elkülönült (diszkrét) fázisba vinni az ibuprofen hatóanyagot,

azzal jellemezve, hogy a keletkező vizes készítmény pH-ja 7-nél kisebb, és a nevezett vizes fázis az ibuprofen hatóanyagtól lényegében mentes, és a nevezett elkülönült (diszkrét) fázis lényegében csak a nevezett foszfolipid anyagot és az oldhatatlan, farmakológiailag aktív alkotórészt, ideértve az ibuprofen hatóanyagot is, tartalmazza.

10. A 9. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy ha a vizes fázis hőmérséklete az ibuprofen hatóanyag olvadáspontját meghaladja, az elkülönült (diszkrét) olajos fázis lényegében a nevezett foszfolipid anyagból és a folyékony halmazállapotú ibuprofen hatóanyagból áll.

11. A 9. vagy 10. igénypontok bármelyike szerinti vizes készítmény, azzal jellemezve, hogy az a köhögés és/vagy a meghűlési tünetek kezelésében alkalmazható további gyógyszert, ideértve egy antihisztamint, egy köhögéscsillapítót, egy orrcsepp hatóanyagot, egy köptetőt, egy izomrelaxánst, koffeint, egy vitamint és egy második fájdalomcsillapítót vagy ezek keverékét tartalmazza.

12. Eljárás egységdózisú vizes készítmény előállítására, amely egy ibuprofentől lényegében mentes vizes fázisból és egy ibuprofent tartalmazó elkülönült (diszkrét) fázisból áll, azzal jellemezve, hogy egy az alábbi alkotórészek bensőséges keverékéből álló készítményt, amely

- (a) egy vagy több gyógyszert, ideértve egy ibuprofen gyógyszert is, amely egy 100 °C-nál alacsonyabb olvadáspontú ibuprofen hatóanyagot képez, amikor az vízzel elegyítve 7-nél kisebb pH-jú vizes készítményt eredményez;
- (b) egy foszfolipid anyagot, amely az ibuprofen készítmény vízzel való elegyítése után képes a nevezett ibuprofen hatóanyagot elkülönült (diszkrét) fázisba vinni; és, ha szükséges
- (c) egy savas komponenst, amely arra szolgál, hogy 7-nél kisebb pH-jú vizes készítmény keletkezzen;

tartalmaz, vízzel elegyítünk, ahol a nevezett víz és a nevezett ibuprofen készítmény együtt olyan vizes készítményt eredményez, amelynek pH-ja 7-nél kisebb, és amelyben azonnal olyan elkülönült (diszkrét) fázis keletkezik, amely lényegében a nevezett foszfolipid anyagból és az oldhatatlan, farmakológiailag aktív

alkotórészből, ideértve a nevezett ibuprofen hatóanyagot is, áll.

13. Eljárás a 12. igénypont szerint vizes emulzió előállítására, azzal jellemezve, hogy a nevezett ibuprofen készítményt az ibuprofen hatóanyag olvadáspontjánál magasabb hőmérsékletű vízzel hozzuk össze.

14. Eljárás gyulladáscsökkentő, fájdalomcsillapító és/vagy lázcsökkentő hatás előidézésére, azzal jellemezve, hogy egy azt igénylő személynek (páciensnek) a 9-11. igénypontok bármelyike szerinti egyedi dózisú vizes készítményt adjuk.

15. A 9-11. igénypontok bármelyike szerinti készítmény alkalmazása gyulladás, fájdalom és/vagy láz kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

Ragz nélkül

A. Földes

A meghatalmazott:

Beliczky László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323