



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

219 246 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 96 03463
(22) A bejelentés napja: 1995. 05. 26.
(30) Elsőbbségi adatok:
MI94A001262 1994. 06. 17. IT
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/EP 95/02010
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 95/35104

(51) Int. Cl.⁷

A 61 K 31/192

A 61 K 47/38

A 61 K 47/02

A 61 P 29/00

(40) A közzététel napja: 1997. 08. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2001. 03. 28.

(72) Feltalálók:

Bonadeo, Daniele, Varese (IT)
Gazzaniga, Annibale, Rescaldina (IT)
Pagano, Alberto, Cinisello (IT)
Stroppolo, Federico, Pregassona (CH)

(73) Szabadalmas:

ZAMBON GROUP S. p. A., Vicenza (IT)

(74) Képviselő:

dr. Kiss Ildikó, DANUBIA Szabadalmi
és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54)

**Hatóanyagként (S)-2-(4-izobutil-fenil)-propionsavat
és segédanyagként mikrokristályos cellulózt
és koloidális szilícium-dioxidot tartalmazó szilárd gyógyászati kompozíciók
és az ezekből formált gyógyászati készítmények**

KIVONAT

A találmány szerinti szilárd gyógyászati kompozíció, amely 50–70 tömeg% (S)-ibuprofent, 30–50 tömeg% mikrokristályos cellulózt, 0,3 tömeg%-nál kisebb mennyiségben koloidális szilícium-dioxidot, 0,3 tömeg%-nál kisebb mennyiségben csúsztatószer, és kívánt esetben nedvesítőszer vagy felületaktív szer tar-

talmaz, összesen 100 tömeg% kompozícióra vonatkoztatva, azzal a megkötéssel, hogy a kompozíció nem tartalmaz vízzeloldható kötőanyagot.

A fenti kompozíció tableta, tasakos készítmény vagy kapszula formájában lévő gyógyászati készítmények előállítására alkalmazható.

A találmány szilárd gyógyászati kompozícióra vonatkozik, amely hatóanyagként (S)-2-(4-izobutil-fenil)-propionsavat tartalmaz. Közelebbről, a találmány olyan szilárd gyógyászati kompozícióra vonatkozik, amely tabletták, tasakos készítmények és kapszulák formájában lévő gyógyászati készítmények előállítására alkalmazható, és hatóanyagként (S)-2-(4-izobutil-fenil)-propionsavat tartalmaz. A találmány tárgyát képezik a fenti kompozíciókból formált gyógyászati készítmények is.

A 2-(4-izobutil-fenil)-propionsav – amelyet a továbbiakban nemzetközi szabad nevének ibuprofennek nevezünk – egy ismert, nem szteroid gyulladáscsökkentő szer (The Merck Index – XI. kiadás, 4812. szám, 476. oldal), amelyet fájdalomcsillapító, lázcsillapító és gyulladáscsökkentő aktivitása következtében alkalmaznak a gyógyászatban.

Noha az ibuprofent a gyógyászatban évek óta racém formájában alkalmazzák, egy idő óta ismert, hogy (S)-konfigurációval rendelkező enantiomerje az aktív, a továbbiakban ezt (S)-ibuprofennek nevezzük.

Legjobb tudomásunk szerint a szakirodalomban az EP-A-267321 számú szabadalmi leírás (Medice Chem. Pharm. Fabrik Puetter GmbH & Co.) 1. példájában ismertettek először olyan szilárd gyógyászati készítményt, amely hatóanyagként (S)-ibuprofent tartalmaz.

Ez a tablettá formájú készítmény 300 mg (S)-ibuprofent, dezintegrálószerként 20 mg oldhatatlan poli(vinil-pirrolidon)-t, hígítóanyagként 150 mg mikrokristályos cellulózt és csúsztatóanyagként 10 mg magnézium-sztearátot tartalmaz.

Ugyanebben a szabadalmi leírásban ismertetik azt is, hogy az orális adagolásra alkalmas, tablettá vagy egyéb formájú, (S)-ibuprofent tartalmazó készítmények formálását szokásos módon végzik, ismert hígítószerek és hordozóanyagok alkalmazásával (leírás 3. oldala, 48–50. sor).

Az EP-A-267321 számú szabadalmi leírás állításával ellentétben az (S)-ibuprofen tablettává vagy szilárd gyógyászati formává történő formálása egyáltalán nem szokásos, és nehéz megoldani szokásos segédanyagok és hordozóanyagok alkalmazásával.

Valójában – amint azt számos szakirodalmi helyen leírják – az (S)-ibuprofen formálása szilárd gyógyszerkészítményekké, például tablettákká, tasakos készítményekké vagy kapszulákká, nehézségekkel jár, főleg az (S)-ibuprofen alacsony olvadáspontjának (51–55 °C) következtében, valamint amiatt, hogy a szokásos segédanyagokkal eutektikus elegyek alakulnak ki [lásd például Romero A. J. és munkatársai, Drug Development and Industry Pharmacy 17 (5), 777–792 (1991); és Romero A. J. és munkatársai, J. Pharm. Belg. 48 (1), 27–32 (1993)]. A hatóanyagnak ezen fizikai tulajdonságai lényegesen megnehezítik az elegyítést és a porok préselését.

A szakirodalomból ismert néhány (S)-ibuprofent tartalmazó szilárd készítmény.

Az EP 478838 számú szabadalmi leírásban és a WO 93/23026 számon publikált nemzetközi szabad-

mi leírásban (mindkettő a Pharmatrans Sanaq AG nevében) javított kompressziós tulajdonságú (S)-ibuprofen-kompozíciókat ismertetnek, amelyekben a hatóanyagot kalciumsó formájában alkalmazzák.

5 Hasonló módon a WO 92/20334 és WO 94/10994 számon publikált nemzetközi szabadalmi leírásokban (The Boots Company PLC) (S)-ibuprofent só formájában, különösen nátriumsó formájában tartalmazó gyógyászati készítményeket ismertetnek.

10 Nyilvánvalóan az (S)-ibuprofen só formában történő alkalmazásával az olvadáspontot növelik, és ezáltal kiküszöbölik a hatóanyag alacsony olvadási hőmérsékletével kapcsolatos formálási problémákat.

15 A WO 93/04676 számon publikált nemzetközi szabadalmi leírásban (The Boots Company PLC) (S)-ibuprofent tartalmazó készítményeket ismertetnek, amelyeket 70–97 tömeg% (S)-ibuprofent és 3–30 tömeg% keményítőt tartalmazó agglomerátumok alkalmazásával állítanak elő.

20 Az EP-A-398287 számú szabadalmi leírásban (Medice Chem. Pharm. Fabrik Puetter GmbH & Co.) (S)-ibuprofen alacsony olvadáspontú polietilén-glikolokkal vagy polietilén-oxidokkal alkotott szilárd oldatait ismertetik, amelyek keményszelatin kapszulák töltésére alkalmazhatók.

25 Az alacsony olvadáspontú segédanyagok alkalmazásával olvadékelegyet lehet előállítani, amely közvetlenül kapszulákba önthető, ahol azután szobahőmérsékleten megszilárdul.

30 Ilyenfajta készítményt azonban nem lehet alkalmazni tabletták vagy tasakos készítmények előállítására.

35 A WO 94/10993 számon publikált nemzetközi szabadalmi leírásban (Nycomed Dak A/S) gyógyászati készítményeket ismertetnek, amelyek 40–70 tömeg% (S)-ibuprofent, poli(vinil-pirrolidon)-tól eltérő, vízben oldható kötőanyagot és adott esetben legfeljebb 2 tömeg% mennyiségben szilícium-dioxidot tartalmaznak.

40 Legjobb tudomásunk szerint egyetlen (S)-ibuprofent tartalmazó készítmény van filmbevonatú tablettá formájában a piacon (Seractil®, forgalmazza a Gebro Broschek GmbH Ausztriában).

45 Találtunk egy olyan gyógyászati kompozíciót, amely szabad sav formában (S)-ibuprofent tartalmaz, folyóképessége, tömöríthetősége, és összenyomhatósága jó, és különösen alkalmas tabletták, tasakos készítmények és keményszelatin kapszulák előállítására.

50 A találmány tárgya a fentiek szerint egy szilárd gyógyászati kompozíció, amely 50–70 tömeg% (S)-ibuprofent, 30–50 tömeg% mikrokristályos cellulózt, 0,3 tömeg%-nál kisebb mennyiségben kolloidális szilícium-dioxidot, 0,3 tömeg%-nál kisebb mennyiségben csúsztatóanyagot és adott esetben nedvesítőszert vagy felületaktív szert tartalmaz összesen 100 tömeg% kompozícióra vonatkoztatva, azzal a megkötéssel, hogy a kompozíció nem tartalmaz vízdíszható kötőanyagot.

55 A találmány szerinti kompozíciót közvetlen keveréssel állíthatjuk elő, és jellemzője, hogy jó folyóképességgel, tömöríthetőséggel és összenyomhatósággal rendelkezik, amely különösen alkalmas teszi tabletták előál-

lítására, vagy tasakok és keményszselatin kapszulák töltésére.

Az (S)-ibuprofen szabad sav formájában van jelen.

Az (S)-ibuprofen mennyisége a találmány szerinti gyógyászati kompozícióban előnyösen 55–65 tömeg%. Még előnyösebben az (S)-ibuprofen mennyisége 58–62 tömeg%.

A találmány szerinti gyógyászati kompozícióban a mikrokristályos cellulóz mennyisége előnyösen 35–45 tömeg%.

A mikrokristályos cellulóz mennyisége még előnyösebben 38–42 tömeg%.

A mikrokristályos cellulóz például Avicel® (FMC Corporation védjegynév) lehet.

A találmány szerinti kompozícióban a koloidális szilícium-dioxid mennyisége előnyösen 0,01–0,3 tömeg%.

A koloidális szilícium-dioxid mennyisége még előnyösebben 0,1–0,3 tömeg%.

A koloidális szilícium-dioxid közelebből például Aerosil® 200 és Aerosil® 380 (Degussa A. G. védjegynév) lehet.

A találmány szerinti kompozícióban lévő csúsztatóanyag előnyösen magnézium-sztearát.

A csúsztatóanyag mennyisége előnyösen 0,01–0,3 tömeg%, még előnyösebben 0,05–0,3 tömeg%.

Ha a találmány szerinti kompozícióban nedvesítőszert is jelen van, annak mennyisége 3–6 tömeg% lehet.

A találmány szerinti gyógyászati kompozícióban nedvesítőszerként például szilárd polietilén-glikolokat (The Merck Index – XI. kiadás, 7545. szám, 1204. oldal) és polaxomereket (The Merck Index – XI. kiadás, 7537. szám, 1203. oldal) alkalmazhatunk.

Ha a találmány szerinti kompozícióban felületaktív szer is jelen van, annak mennyisége 0,01–2 tömeg% lehet.

A találmány szerinti gyógyászati kompozícióban felületaktív szerként például nátrium-lauril-szulfátot, oktoxinolt (The Merck Index – XI. kiadás, 6681. szám, 1070–1071. oldal), Span®-t és Tween®-t (The Merck Index – XI. kiadás, 8689. szám, 1377. oldal) alkalmazhatunk (Span® és Tween® az ICI Americas Inc. védjegyei).

A találmány szerinti gyógyászati kompozíciókra közelebbi példaként az alábbiakat említjük.

A) Gyógyászati kompozíció, amelynek összetétele tömeg%-ban:

(S)-ibuprofen	62,1
mikrokristályos cellulóz	37,5
koloidális szilícium-dioxid	0,2
magnézium-sztearát	0,2.

B) Gyógyászati kompozíció, amelynek összetétele tömeg%-ban:

(S)-ibuprofen	66,4
mikrokristályos cellulóz	33,2
koloidális szilícium-dioxid	0,2
magnézium-sztearát	0,2.

C) Gyógyászati kompozíció, amelynek összetétele tömeg%-ban:

(S)-ibuprofen	58,8
mikrokristályos cellulóz	40,9
koloidális szilícium-dioxid	0,2
magnézium-sztearát	0,1.

5 D) Gyógyászati kompozíció, amelynek összetétele tömeg%-ban:

(S)-ibuprofen	66,5
mikrokristályos cellulóz	33,2
koloidális szilícium-dioxid	0,1
magnézium-sztearát	0,2.

10 E) Gyógyászati kompozíció, amelynek összetétele tömeg%-ban:

(S)-ibuprofen	58,8
mikrokristályos cellulóz	40,7
koloidális szilícium-dioxid	0,3
magnézium-sztearát	0,2.

A találmány szerinti gyógyászati kompozíciókat a porok közvetlen elegyítésével állítjuk elő.

A kapott elegyet tasakok vagy keményszselatin kapszulák töltésére, vagy még előnyösebben tabletták előállítására alkalmazhatjuk.

Gyakorlati szempontból a találmány szerinti szilárd gyógyászati kompozíciót magát főleg keményszselatin kapszulák töltésére alkalmazzuk, míg abban az esetben, ha a kompozíciót tasakok töltésére alkalmazzuk, a letöltés előtt további segédanyagokat, például édesítőket, édesítőszerkeket, és ízesítőszerkeket adunk hozzá. A további segédanyagok hozzáadását közvetlen keveréssel végezzük. A találmány szerinti gyógyászati kompozíciók alkalmazását kapszulák és tasakok töltésére fizikai tulajdonságaik kiértékelésével is igazoltuk.

Közelebből, a találmány szerinti gyógyászati kompozíciók rézsűszögét – amely a porelegyek folyóképeségének szignifikáns indexe, és ezért azok termelékeny feldolgozására való alkalmasságára jellemző – értékeljük ki a 9. példában.

A tablettákat a találmány szerinti gyógyászati kompozíció közvetlen préselésével állítjuk elő, ezeket kívánt esetben ismert módszerekkel bevonhatjuk vagy filmbevonattal láthatjuk el.

Figyelemre méltó, hogy a találmány szerinti kompozíciók préselése során nem figyelhető meg a tablettázópréshez való tapadás jelensége.

Ezenkívül a kapott tabletták jó keménységgel és nagyon jó koptatási értékkel rendelkeznek (10. példa).

Szakember számára nyilvánvaló a fenti technológiai paraméterek jelentősége a kész dózisformák ipari előállításában.

50 Szilárd gyógyászati készítmények előállítására az (S)-ibuprofen szabad sav formájában történő alkalmazásának speciális esetében ezek a paraméterek különösen meglepőek, mivel a szakirodalomból ismert, hogy az (S)-ibuprofenből nehéz tablettát készíteni, és tudomásunk szerint az egyetlen olyan esetben, amikor az (S)-ibuprofenből tablettát állítottak elő, elengedhetetlen szükség volt egy kötőanyag, közelebből egy vízoldható kötőanyag, például poli(vinil-pirrolidon) alkalmazására [J. Pharm. Belg. 48 (1), 27–32 (1993)] vagy keményítő, zselatin vagy hasonló alkalmazására (WO

94/10993 és WO 93/04676 számon publikált nemzetközi szabadalmi leírások).

E tekintetben említésre méltó, hogy a találmány szerinti szilárd gyógyászati kompozíciókban nemcsak hogy nincs szükség bármilyen kötőanyag alkalmazására, hanem ezeket alapvetően a hatóanyag mint főkomponens és egy hígítóanyag (mikrokristályos cellulóz) alkotja. A találmány szerinti tabletták fizikai tulajdonságai (keménység, koptatási érték) kötőanyag nélkül is az elfogadható tartományon belül vannak.

A jó fizikai jellemzőkön kívül a találmány szerinti tabletták nagyon jó biofarmakológiai jellemzőkkel rendelkeznek.

A találmány szerinti tabletták ténylegesen gyorsan, 3–5 percen belül szétesnek (hasonlóan a WO94/10993 számú dokumentum szerinti tablettákhoz), és a hatóanyag oldódása rendkívül gyors, a kereskedelemben lévő egyetlen készítménnyel összehasonlítva (11. példa). A hatóanyag oldódási sebessége legalább kétszerese a WO94/10993 számú dokumentum szerinti tablettákkal kapott oldódási sebességnek is.

Ez esetben is szakember számára nyilvánvaló a fenti biofarmakológiai paraméterek jelentősége, amelyek a lehető legrövidebb időn belül biztosítják a hatóanyag biológiai hozzáférhetőségét, ezáltal gyógyászati hatékonyságát.

Összefoglalóan, a találmány szerinti kompozíció annyiban tér el a WO 94/10993 számú dokumentumból ismert kompozíciótól, hogy nem tartalmaz vízdoldható kötőanyagot, sőt a hatóanyagon kívül lényegében csak egy komponens (mikrokristályos cellulóz) tartalmaz számottevő mennyiségben. A vízdoldható kötőanyag elhagyása ellenére a kompozíció jól tabletázható, a kapott tabletták keménysége hasonló a WO 94/10993 számú dokumentum szerinti tabletták keménységéhez, és a tabletták szétesése is hasonló az ismert tablettákéhoz. Meglepő és előnyös módon viszont a találmány szerinti tablettákból a hatóanyag sokkal gyorsabban, legfeljebb fele annyi idő alatt szabadul fel, mint a WO 94/10993 számú dokumentum szerinti tablettákból. A biológiai hozzáférhetőségnek ilyen jelentős növekedését a fizikai tulajdonságok megváltozása nélkül értük el.

A találmány tárgyát képezik továbbá a találmány szerinti szilárd gyógyászati kompozíciókkal előállított tabletták, tasakos készítmények és kapszulák formájában lévő gyógyászati készítmények is.

A találmány szerinti kompozíciókkal előállított, tabletták, tasakos készítmények vagy kapszulák formájában lévő gyógyászati formákban a hatóanyag mennyisége 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg vagy 400 mg tablettánként, tasakonként vagy kapszulánként.

A hatóanyag mennyisége előnyösen 200 mg vagy 300 mg.

A találmányt közelebbről – a korlátozás szándéka nélkül – az alábbi példákkal kívánjuk szemléltetni.

1. példa

Az alábbi összetételű gyógyászati kompozíciót

(S)-ibuprofen	20,0 kg
Avicel®	13,85 kg
Aerosil® 200	0,1 kg
magnézium-sztearát	0,5 kg

5 a következő eljárással állítjuk elő.

Az (S)-ibuprofent az Avicel®-el együtt 1 mm-es szitán átszitáljuk. Ezután a porokat egy billenődobos keverőgépben 10 percen keresztül keverjük. A magnézium-sztearátot és az Aerosil®-t átszitáljuk, és az előző 10 elegyhez adjuk. Ezután az egészet 5 percen keresztül keverjük.

2. példa

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő az alábbi összetételű gyógyászati kompozíciót is:

(S)-ibuprofen	30,0 kg
Avicel®	20,85 kg
Aerosil® 200	0,1 kg
magnézium-sztearát	0,05 kg.

20

3. példa

Az 1. példa szerint előállított gyógyászati kompozíciót az alábbi eljárás szerint alkalmazzuk 340 mg-os tabletták előállítására, amelyek mindegyike 200 mg hatóanyagot tartalmaz.

Az elegyet gravitációs betáplálású, 18 bikonkáv, 10 mm átmérőjű sajtolószerszámmal ellátott rotációs tablettázógépbe visszük be. Kompressziós sebesség: 50 000 tablett/óra.

30

4. példa

A 2. példa szerint előállított gyógyászati kompozíciót az alábbi eljárás szerint alkalmazzuk 510 mg-os tabletták előállítására, amelyek mindegyike 300 mg hatóanyagot tartalmaz.

Az elegyet gravitációs betáplálású, 18 bikonkáv, 13 mm átmérőjű sajtolószerszámmal ellátott rotációs tablettázógépbe visszük be. Kompressziós sebesség: 60 000 tablett/óra.

40

5. példa

A 2. példa szerint előállított gyógyászati kompozíciót az alábbi eljárás szerint alkalmazzuk 680 mg-os tabletták előállítására, amelyek mindegyike 400 mg hatóanyagot tartalmaz.

Az elegyet kényszerbetáplálású, 18 bikonkáv, kapszula alakú 16 × 8 mm-es sajtolószerszámmal ellátott rotációs tablettázógépbe visszük be. Kompressziós sebesség: 60 000 tablett/óra.

50

6. példa

A 3. példa szerint előállított tablettákat drázsírozóüstbe helyezünk, és az alábbi összetételű filmbevonó oldattal vonjuk be:

55	hidroxipropil-cellulóz	3 tömeg%
	polietilén-glikol 6000	0,9 tömeg%
	nátrium-szacharin	0,03 tömeg%
	desztillált víz	q.s. 100 tömeg%-ra.

A bevonatos tabletták tömegnövekedése körülbelül 60 1 tömeg%.

7. példa

Az 1. példa szerint előállított gyógyászati kompozíciót keményszalatin kapszulák előállítására használjuk, amelyek mindegyike 200 mg (S)-ibuprofennel ekvivalens 340 mg elegyet tartalmaz. A kapszulákat az alábbiak szerint állítjuk elő.

A porelegyet 0 méretű formával felszerelt, rotációs kapszulázógépbe helyezzük. Gyártási sebesség: 30 000 kapszula/óra.

8. példa

A 2. példa szerint előállított gyógyászati kompozíciót tasakos készítmény előállítására használjuk.

51 kg elegyhez 103,5 kg szacharózt, 2 kg szacharint és 10 kg narancsarómat adunk. A kapott elegyet automata csomagológéppel tasakokba töltjük, amelyek mindegyike 200 mg (S)-ibuprofennel ekvivalens 1,5 g elegyet tartalmaz.

9. példa

Az 1., 2. és 8. példa szerint előállított elegyeket fizikai szempontból, a folyóképeség vizsgálatával jellemeztük abból a célból, hogy igazoljuk ezek alkalmasságát termelékeny feldolgozásra.

A meghatározást a Pharmaceutical Dosage Forms – Tablets 1. kötet, 45. oldal (szerkesztő Herbert A. Liberman és Leon Lochman, Marcel Dekker, Inc., New York, 1980) szerint végeztük. A folyóképeségi indexet, amelyet rézsűszögben fejeztünk ki az egyes porokra, az 1. táblázatban adjuk meg.

1. táblázat

1., 2. és 8. példa szerint előállított elegyek folyóképeségi indexe rézsűszögben kifejezve

A példa száma	Rézsűszög
1.	36° 15'
2.	38° 50'
8.	35° 10'

A fent említett rézsűszögek 45°-nál kisebbek, amely azt a határértéket jelenti, ami fölött a porelegyek folyóképeségi indexe nem fogadható el termelékeny feldolgozásra.

10. példa

A 3., 4., 5. és 6. példák szerint előállított tabletták és bevonatos tabletták termelékeny feldolgozásra való alkalmasságát fizikai szempontból, keménységi teszttel és koptatási teszttel igazoltuk.

A keménységet a dr. K. Schleuniger & Co. által gyártott, erre a célra használható berendezés alkalmazásával határoztuk meg.

A koptatási értéket Roche-koptatóval [Remington's – Pharmaceutical Sciences, kiadó: Mack Publishing Company, 1558. oldal (1980)] határoztuk meg.

A 3., 4., 5. és 6. példák szerint előállított tabletták keménységét és koptatási értékét a 2. táblázatban ismer-tjük.

2. táblázat

A 3., 4., 5. és 6. példák szerint előállított tabletták keménységi értéke (kp-ban kifejezve) és koptatási értéke (tömeg%-ban kifejezve)

A példa száma	Keménység (kp)	Koptatási érték (tömeg%)
3.	4–6	0,3
4.	5–7	0,2
5.	8–9	0,3
6.	6–8	0

A kapott keménységi értékek magasabbak, mint az azonos tömegű és átmérőjű tablettákra elfogadhatónak ítélt minimális értékek. A koptatási értékek sokkal kisebbek 2%-nál, ami az a felső határ, amely felett a tabletták nem tekinthetők elfogadhatónak.

11. példa

A 3., 4., 5., 6., 7. és 8. példák szerint előállított tablettákat, bevonatos tablettákat, kapszulákat, tasakos készítményeket, és a kereskedelmi forgalomban Seractil® néven forgalmazott tablettákat, amelyek 200 mg (S)-ibuprofent tartalmaznak – biológiai hozzáférhetőségük szempontjából is értékeltük az alábbiak szerint.

Oldódás

A hatóanyag oldódási idejét az összes gyógyászati készítmény forma esetén az USP XXII. 683. oldalán ismertetett eljárással, az USP XXII., 1578–1579. oldalán ismertetett 1. készülékben határoztuk meg.

A hatóanyag 90%-ának feloldódásához szükséges időket a 3. táblázatban adjuk meg.

3. táblázat

Az (S)-ibuprofen 90%-ának oldódásához szükséges idő (T90) percben kifejezve, a 3., 4., 5., 6., 7. és 8. példa szerint előállított tabletták, bevonatos tabletták, kapszulák és tasakos készítmények esetén, a Seractil®-al (200 mg) összehasonlítva

A példa száma	Oldódási idő (T90) (perc)
3.	3' 30"
4.	4' 20"
5.	5' 10"
6.	6' 00"
7.	5' 10"
8.	3' 00"
Seractil®	19'

A találmány szerinti gyógyászati formák oldódási idejei a hatóanyag gyors biológiai hozzáférhetőségét biztosítják, és jelentősen kisebbek, mint a kereskedelmi forgalomban lévő (S)-ibuprofen-tablettáké.

Szétesés

A találmány szerinti tabletták, bevonatos tabletták és kapszulák formájában lévő gyógyászati készítmények szétesési idejét az USP XXII., 1577–1578. olda-

lán ismertetett eljárás szerint értékeltük ki. A kapott szétválasztási időket az alábbi 4. táblázatban ismertetjük.

4. táblázat

A 3., 4., 5., 6. és 7. példában leírtak szerint előállított tabletták, bevonatos tabletták és kapszulák szétválasztási ideje másodpercben kifejezve

A példa száma	Szétválasztási idő (másodperc)
3.	45
4.	80
5.	105
6.	180
7.	180

A fent megadott szétválasztási idők nagyon rövidek, és még a bevonatos tabletták esetén is kisebbek 3 percnél.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Szilárd gyógyászati kompozíció, amely 50–70 tömeg% (S)-ibuprofent, 30–50 tömeg% mikrokristályos cellulózt, 0,3 tömeg%-nál kisebb mennyiségben kolloidális szilícium-dioxidot, 0,3 tömeg%-nál kisebb mennyiségben csúsztatószer, és kívánt esetben nedvesítőszert vagy felületaktív szert tartalmaz, összesen 100 tömeg% kompozícióra vonatkoztatva, azzal a megkötéssel, hogy a kompozíció nem tartalmaz vízzoldható kötőanyagot.

2. Az 1. igénypont szerinti szilárd gyógyászati kompozíció, amelyben az (S)-ibuprofen mennyisége 55–65 tömeg%.

3. Az 1. igénypont szerinti szilárd gyógyászati kompozíció, amelyben az (S)-ibuprofen mennyisége 58–62 tömeg%.

4. Az 1. igénypont szerinti szilárd gyógyászati kompozíció, amelyben a mikrokristályos cellulóz mennyisége 35–45 tömeg%.

5. Az 1. igénypont szerinti szilárd gyógyászati kompozíció, amelyben a mikrokristályos cellulóz mennyisége 38–42 tömeg%.

6. Az 1. igénypont szerinti szilárd gyógyászati kompozíció, amelyben a kolloidális szilícium-dioxid mennyisége 0,01–0,3 tömeg%.

7. Az 1. igénypont szerinti szilárd gyógyászati kompozíció, amelyben a kolloidális szilícium-dioxid mennyisége 0,1–0,3 tömeg%.

8. Az 1. igénypont szerinti szilárd gyógyászati kompozíció, amelyben a csúsztatószer magnézium-sztearát.

9. Az 1. igénypont szerinti szilárd gyógyászati kompozíció, amelyben a csúsztatószer mennyisége 0,01–0,3 tömeg%.

10. Az 1. igénypont szerinti szilárd gyógyászati kompozíció, amelyben a csúsztatószer mennyisége 0,05–0,3 tömeg%.

5 11. Az 1. igénypont szerinti szilárd gyógyászati kompozíció, amelyben a kívánt esetben jelen lévő nedvesítőszert mennyisége 3–6 tömeg%.

12. Az 1. igénypont szerinti szilárd gyógyászati kompozíció, amelyben a kívánt esetben jelen lévő felületaktív szer mennyisége 0,01–2 tömeg%.

10 13. Az 1. igénypont szerinti szilárd gyógyászati kompozíció, amelynek összetétele tömeg%-ban:

(S)-ibuprofen 62,1

mikrokristályos cellulóz 37,5

kolloidális szilícium-dioxid 0,2

15 magnézium-sztearát 0,2.

14. Az 1. igénypont szerinti szilárd gyógyászati kompozíció, amelynek összetétele tömeg%-ban:

(S)-ibuprofen 66,4

mikrokristályos cellulóz 33,2

20 kolloidális szilícium-dioxid 0,2

magnézium-sztearát 0,2.

15. Az 1. igénypont szerinti szilárd gyógyászati kompozíció, amelynek összetétele tömeg%-ban:

(S)-ibuprofen 58,8

25 mikrokristályos cellulóz 40,9

kolloidális szilícium-dioxid 0,2

magnézium-sztearát 0,1.

16. Az 1. igénypont szerinti szilárd gyógyászati kompozíció, amelynek összetétele tömeg%-ban:

30 (S)-ibuprofen 66,5

mikrokristályos cellulóz 33,2

kolloidális szilícium-dioxid 0,1

magnézium-sztearát 0,2.

35 17. Az 1. igénypont szerinti szilárd gyógyászati kompozíció, amelynek összetétele tömeg%-ban:

(S)-ibuprofen 58,8

mikrokristályos cellulóz 40,7

kolloidális szilícium-dioxid 0,3

magnézium-sztearát 0,2.

40 18. Gyógyászati készítmény tablettá, tasakos készítmény vagy kapszula formájában, amely az 1. igénypont szerinti gyógyászati kompozíció alkalmazásával van előállítva.

45 19. A 18. igénypont szerinti gyógyászati készítmény adott esetben bevonattal ellátott vagy filmbevonattal ellátott tablettá formájában.

20. A 18. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg vagy 400 mg (S)-ibuprofent tartalmaz.

50 21. A 18. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely 200 mg vagy 300 mg (S)-ibuprofent tartalmaz.