



(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) **NO**

(11) **169155**

(13) **B**

(51) **Int Cl⁵ A 61 K 31/19, A 61 K 9/48**

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr 853497
(22) Inng. dag 06.09.85
(24) Løpedag 06.09.85
(41) Alm. tilgj. 14.04.86
(44) Uelegningsdag 10.02.92
(62)

(86) Int. inng. dag og søknadsnummer

(85) Videreføringsdag
(30) Prioritet 13.10.84, DE, 3437599

(71/73) Søker/Innehaver Dologiet GmbH & Co KG, Otto-von-Guericke-Str. 1, DW-5205 St. Augustin 3, DE
(72) Oppfinner(e) Manfred Löhner, Bonn, DE
Klaus Posselt, Bonn, DE
(74) Fullmektig Sigrun E. Græsbøll, Bryn & Aarflot AS, Oslo

(54) **Benevnelse Fremgangsmåte for fremstilling av ibuprofenholdige kapsler av myk gelatin**

(56) **Anførte publikasjoner** Europeisk (EP) patentsøknad, publ.nr. 85544, 109281, USA (US) patent nr. 4145440

(57) **Sammendrag**

Myke gelatinkapsler, som inneholder en løsning av 15-30 vektdeler ibuprofen i 70-85 vektdeler polyoksyetylen/polyoksypropylen-polymer eller i en blanding av 30-76 vektdeler polyalkylenglykol og 7-40 vektdeler av et tensid, har en meget rask og høy bio-tilgjengelighet av det aktive stoffet. Det aktive stoffet utfelles ikke igjen av vandige medier som f.eks. vandig mavesaft.

Foreliggende oppfinnelse gjelder en fremgangsmåte for fremstilling av ibuprofenholdige kapsler av myk gelatin.

Forbindelsen ibuprofen, 2-(4-isobutyl-fenyl)-propionsyre, er f.eks. kjent fra Matindale, The Extra Pharmacopoeia, 28. utg., 1982, s. 256 som medisin som har anti-inflammatoriske og analgetiske egenskaper. Den anvendes for behandling av reumatoid artritt eller andre betennelsessykdommer i leddene, mykdels-reumatisme og gikt. På grunn av de analgetiske egenskapene anvendes ibuprofen også i stor utstrekning som smertelindrende middel, f.eks. ved hode- og tann-smerter såvel som menstruasjons-besvær.

Av en medisin, som er egnet for bekjempelse av akutte smerter, kreves at virkningen inntrer raskt, noe som igjen bare kan oppnås ved at det aktive stoffet frigjøres raskt og har god bioforenelighet. Til nå har ibuprofen bare vært i handelen for enteral tilførsel i fast form som dragéer eller tabletter med et overtrekk. Fra DE-OS 28 32 380 og 31 24 014 er det kjent flytende suspensjoner, i hvilke ibuprofen foreligger som aluminiumsalt. I betraktning av sammensetningen og på grunn av det volum, som må inntas, for å oppnå en virksom dose av ibuprofen, egner disse suspensjoner seg ikke for innarbeidelse i en kapsel. DE-OS 33 40 347 og EP-OS 0 070 714 beskriver ved siden av andre tilførselsformer også kapsler av myk gelatin, i hvilke ibuprofen inneholdes suspendert i en bærer. Ved alle nevnte tilførselsformer må, for at det skal garanteres at ibuprofen er lett tilgjengelig, stilles store krav til de fysikalske egenskapene til det aktive stoffet, som delstørrelse og spesifikk overflate. Fremfor alt må når det gjelder de handelsvanlige formene (tabletter, dragéer) fremstillings-betingelsene strengt overholdes, da allerede små forandringer i produksjonsforløpet, som blanding, pressetrykk eller maskin-type, innvirker på de fysikalske egenskapene til aktiv-stoff-delene og innvirker på biotilgjengeligheten.

Det er en oppgave for oppfinnelsen å tilveiebringe et legemiddel som lett kan inntas, som inneholder en virksom mengde ibuprofen i en bærer, som er lett å fremstille og raskt utfolder en høy virksomhet. Ibuprofen er riktignok løselig i noen fysiologisk forenelige løsningsmidler, men faller straks ut

ved tilsetning av litt vann eller ved innføring av løsningen i vandige medier, som f.eks. kunstig mavesaft. Når en slik løsning ved oralt inntak således kommer i maven, bevirker det vandige maveinnhold en utfelling av ibuprofenet, som derved unndras fra en rask resorpsjon.

Det er nå funnet at ibuprofen oppløst i polyoksyetylen/polyoksypropylen-polymer eller i en blanding av polyalkylen-glykol og et tensid kan oppløses godt ved temperaturer fra 45 til 65°C og forbli oppløst ved avkjøling til romtemperatur. Det ble videre funnet, at det ved innføring av disse løsningene i vandige medier, spesielt i kunstig mavesaft overraskende ikke oppstår noen utfelling, slik at ibuprofenet kan resorberes raskt og fullstendig fra denne løsning. Disse løsningene kan dessuten på i og for seg kjent måte innarbeides i myke gelatinkapsler. Denne tilførselsformen oppviser en fordel overfor alle hittil kjente tilførselsformer av ibuprofen, at det aktive stoffet resorberes raskt etter inntaket. Derved er det ikke nødvendig, å forarbeide det aktive stoffet etter syntesen ved hjelp av kostbare galeniske forholdsregler. På tross av dette blir det aktive stoffet meget biodisponibelt på en pålitelig reproducerbar måte, og dermed oppnås en rask og pålitelig inntreden av virkningen.

Effektene oppnås ifølge oppfinnelsen ved at 15-30 vektdeler ibuprofen ved temperaturer mellom 45 og 65°C oppløses i en blanding av 30-76 vektdeler polyalkylenglykol og 7-40 vektdeler av et tensid, avkjøles til romtemperatur og innarbeides på i og for seg kjent måte i myke gelatinkapsler.

Som polyalkylenglykol i løsningsmiddelblandingen anvendes fortrinnsvis polyetylenglykol eller polypropylen-glykol hvis relative molmasse fortrinnsvis skal ligge i området mellom 300 og 630. Også disse produktene er tilgjengelige i handelen, fysiologisk uskadelige og derfor anvendbare for formålet ifølge oppfinnelsen. Ved anvendelse av polyalkylenglykoler er det nødvendig å tilsette 7 til 40 vektdeler av et tensid for å forhindre gjenutfelling av det aktive stoffet av vandige medier som kunstig mavesaft. Som tensider kommer spesielt polyoksyetylen-glycerol-tri-hydroksystearat, polyoksyetylen-(C₁₂₋₁₈)-fettalkoholeter, polyoksyetylenstearat, polyoksyetylen-sorbitan-mono-(C₁₂₋₁₈)-fettsyreestere eller også polyoksyetylen/polyoksypropylen-polymer på tale. Etylenoksydenhetene i polyoksyetylenglycerol-tri-hydroksystearatet skal fortrinnsvis ligge mellom 35 og 65 og de i polyoksyetylen-(C₁₂₋₁₈)-fettalkoholeteren mellom 15 og 25. Etylenoksydenhetene i polyoksyetylenstearatet skal fortrinnsvis være 15 til 45 og de i polyoksyetylen-sorbitan-mono-(C₁₂₋₁₈)-fettsyreesteren mellom 15 og 25.

For å oppløse ibuprofen i de løsningsmidler som anvendes ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, oppvarmes disse til 45 til 65°C, da det bare ved disse temperaturene oppnås en tilstrekkelig rask oppløsning. Ved avkjøling til romtemperatur oppstår det ingen gjenutfelling. Dersom det om ønsket skal innføres ytterligere mengder ibuprofen i den myke gelatinkapselen, kan dette suspenderes i løsningen ved romtemperatur. Det er uten videre mulig i tillegg til å suspendere opp til 40 vektdeler ibuprofen i disse løsningene ved romtemperatur og så innarbeide dem i de myke gelatinkapslene. Slik oppnås tilførselsformer som også ved høy dosering har relativt små dimensjoner og derfor lett kan inntas. Disse tilførselsformene kommer spesielt på tale for behandling av reumatiske sykdommer.

Dersom det anvendes blandinger av polyalkylenglykol og et tensid, blandes disse homogent med hverandre på forhånd ved temperaturer opp til 80°C og avkjøles så til ca. 50 til 60°C. Ved disse temperaturene tilsettes og oppløses så ibuprofenet.

I de følgende eksempler beskrives de myke gelatinkapslene ifølge oppfinnelsen såvel som fremgangsmåtene for fremstilling av dem nærmere.

Eksempel 1

Under omrøring ved 70-80°C fremstilles en blanding av 270,62 g polyetylenglykol 400, 29,26 g polyoksyetylen-(40)-glycerol-trihydroksystearat (Cremophor[®] RH 40) og 6,12 g 1,2-propylenglykol, avkjøles til 50°C og det innrøres porsjonsvis 90,00 g ibuprofen. Løsningen avkjøles til romtemperatur og innarbeides i myke gelatinkapsler av egnet størrelse. 0,880 g løsning inneholder 200 mg ibuprofen.

Eksempel 2

Under omrøring ved 70-80°C fremstilles en blanding av 264,50 g polyetylenglykol 400 og 29,26 g polyoksyetylen-(40)-glycerol-trihydroksystearat (Cremophor[®] RH 40), den avkjøles til 50°C og det innrøres etter hverandre porsjonsvis 90,00 g ibuprofen og 12,24 g 1,2-propylenglykol. Løsningen avkjøles til romtemperatur og innarbeides i myke gelatinkapsler av egnet størrelse. 0,880 g løsning inneholder 200 mg ibuprofen.

Eksempel 3

90,00 g ibuprofen oppløses under omrøring ved 50-60°C i 224,74 g polyetylenglykol 400 og deretter innrøres etter hverandre ved denne temperatur 24,86 g polyoksyetylen(40)-glycerol-trihydroksystearat (Cremophor[®] RH 40) og 10,40 og 1,2-

propylenglykol. Løsningen avkjøles til romtemperatur og innarbeides i myke gelatinkapsler av egnet størrelse. 0,778 g løsning inneholder 200 mg ibuprofen.

Eksempel 4

Under omrøring ved 70-80°C fremstilles en blanding av 270,62 g polypropylenglykol 425, 29,26 g polyoksyetylen-(40)-glycerol-trihydroksystearat (Cremophor[®] RH 40) og 6,12 g 1,2-propylenglykol, den avkjøles til 50°C og det innrøres porsjonsvis 90,00 g ibuprofen. Løsningen avkjøles til romtemperatur og innarbeides i myke gelatinkapsler av egnet størrelse. 0,880 g løsning inneholder 200 mg ibuprofen.

Eksempel 5

Under omrøring ved 60-70°C fremstilles en blanding av 270,70 g polyetylenglykol 600, 29,30 g polyoksyetylen-(40)-glycerol-trihydroksystearat (Cremophor[®] RH 40) og 6,00 g 1,2-propylenglykol, den avkjøles til 50°C og det innrøres porsjonsvis 90,00 g ibuprofen. Løsningen avkjøles til romtemperatur og innarbeides i myke gelatinkapsler av egnet størrelse. 0,880 g løsning inneholder 200 mg ibuprofen.

Eksempel 6

Under omrøring ved 60°C fremstilles en blanding av 30,773 kg polyoksyetylen/polyoksypropylen-polymer 1900 (Pluronic[®] L 35), 3,325 kg polyoksyetylen-(40)-glycerol-trihydroksystearat (Cremophor[®] RH 40) og 0,675 kg 1,2-propylenglykol og det innrøres porsjonsvis 10,227 kg ibuprofen. Løsningen avkjøles til romtemperatur og innarbeides i myke gelatinkapsler av egnet størrelse. 0,880 g løsning inneholder 200 mg ibuprofen.

Eksempel 7

Under omrøring ved 60°C fremstilles en blanding av 391,24 g polyoksyetylen/polyoksypropylen-polymer 1500 (Pluronic[®] L 42), 39,18 g polyoksyetylen-(40)-glycerol-trihydroksystearat (Cremophor[®] RH 40) og 9,00 g 1,2-propylenglykol og det innrøres porsjonsvis 90,00 g ibuprofen. Løsningen avkjøles til romtemperatur og innarbeides i myke gelatinkapsler av egnet størrelse. 0,882 g løsning inneholder 150 mg ibuprofen.

Eksempel 8

Under omrøring ved 60°C fremstilles en blanding av 276,73 g polyoksyetylen/polyoksypropylen-polymer 1900 (Pluronic® L 35) og 29,77 polyoksyetylen-(40)-glycerol-trihydroksystearat (Cremophor® RH 40), og det innrøres porsjonsvis 90,00 g ibuprofen. Denne løsning avkjøles til romtemperatur og innarbeides i myke gelatinkapsler av egnet størrelse. 0,880 g løsning inneholder 200 mg ibuprofen.

Eksempel 9

Det innrøres ved 60°C 90,00 g ibuprofen porsjonsvis i 306,00 g polyoksyetylen/polyoksypropylen-polymer 1900 (Pluronic® L 35). Løsningen avkjøles til romtemperatur og innarbeides i myke gelatinkapsler av egnet størrelse. 0,880 g løsning inneholder 200 mg ibuprofen.

Eksempel 10

Ved 60°C innrøres 90,00 g ibuprofen porsjonsvis i 306,00 g polyoksyetylen/polyoksypropylen-polymer 1500 (Pluronic® L 42). Løsningen avkjøles til romtemperatur og innarbeides i myke gelatinkapsler av egnet størrelse. 0,880 g løsning inneholder 200 mg ibuprofen.

Eksempel 11

Ved 60°C innrøres 90,00 g ibuprofen porsjonsvis i 306,00 g polyoksyetylen/polyoksypropylen-polymer 2000 (Pluronic® L 44). Løsningen avkjøles til romtemperatur og innarbeides i myke gelatinkapsler av egnet størrelse. 0,880 g løsning inneholder 200 mg ibuprofen.

Eksempel 12

Under omrøring ved 60-70°C fremstilles en blanding av 149,94 g polyetylenglykol 400, 149,94 g polyoksyetylen/polyoksypropylen-polymer 1900 (Pluronic® L 35) og 6,12 g 1,2-propylenglykol, og det innrøres porsjonsvis 90,00 g ibuprofen. Løsningen avkjøles til romtemperatur og innarbeides i myke gelatinkapsler av egnet størrelse. 0,880 g løsning inneholder 200 mg ibuprofen.

Eksempel 13

Under omrøring ved 60-70°C fremstilles en blanding av 270,62 g polyetylenglykol 400, 29,26 g polyoksyetylen-(20)-stearylalkohol (BRIJ[®] 78) og 6,12 g 1,2-propylenglykol, avkjøles til 50°C og det innrøres porsjonsvis 90,00 g ibuprofen. Løsningen avkjøles til romtemperatur og innarbeides i myke gelatinkapsler av egnet størrelse. 0,880 g løsning inneholder 200 mg ibuprofen.

Eksempel 14

Under omrøring ved 60-70°C fremstilles en blanding av 270,62 g polyoksyetylen/polyoksypropylen-polymer 1900 (Pluronic[®] L 35), 29,26 g polyoksyetylen-(30)-stearat (MYRJ[®] 51) og 6,12 g 1,2-propylenglykol, den avkjøles til 50°C og det innrøres porsjonsvis 90,00 g ibuprofen. Løsningen avkjøles til romtemperatur og innarbeides i myke gelatinkapsler av egnet størrelse. 0,880 g løsning inneholder 200 mg ibuprofen.

Eksempel 15

Under omrøring ved 60-70°C fremstilles en blanding av 270,62 g polyoksyetylen/polyoksypropylen-polymer 1900 (Pluronic[®] L 35), 29,26 g polyoksyetylen-(20)-stearylalkohol (BRIJ[®] 78) og 6,12 g 1,2-propylenglykol, den avkjøles til 50°C og det innrøres porsjonsvis 90,00 g ibuprofen. Løsningen avkjøles til romtemperatur og innarbeides i myke gelatinkapsler av egnet størrelse. 0,880 g løsning inneholder 200 mg ibuprofen.

Eksempel 16

Under omrøring ved 60-70°C fremstilles en blanding av 270,62 g polyetylenglykol 400, 29,26 g polyoksyetylen-(60)-glycerol-trihydroksystearat (Cremophor[®] RH 60) og 6,12 g 1,2-propylenglykol, den avkjøles til 50°C og det innrøres porsjonsvis 90,00 g ibuprofen. Løsningen avkjøles til romtemperatur og innarbeides i myke gelatinkapsler av egnet størrelse. 0,880 g løsning inneholder 200 mg ibuprofen.

Eksempel 17

Under omrøring ved 60-70°C fremstilles en blanding av 270,62 g polyoksyetylen/polyoksypropylen-polymer 1900 (Pluronic® L 35), 29,26 g polyoksyetylen-(60)-glycerol-trihydroksystearat (Cremophor® RH 60)

og 6,12 g 1,2 propylenglykol, den avkjøles til 50°C og det innrøres porsjonsvis 90,00 g ibuprofen. Løsningen avkjøles til romtemperatur og innarbeides i myke gelatinkapsler av egnet størrelse. 0,880 g løsning inneholder 200 mg ibuprofen.

Eksempel 18

Under omrøring ved 60-70°C fremstilles en blanding av 270,62 g polyoksyetylen/polyoksypropylen-polymer 1500 (Pluronic® L 42), 29,26 g polyoksyetylen-(20) sorbitanmonostearat (Tween® 60) og 6,12 g 1,2-propylenglykol, den avkjøles til 50°C og det innrøres porsjonsvis 90,00 g ibuprofen. Løsningen avkjøles til romtemperatur og innarbeides i myke gelatinkapsler av egnet størrelse. 0,880 løsning inneholder 200 mg ibuprofen.

Eksempel 19

Under omrøring ved 60-70°C fremstilles en blanding av 270,62 g polyoksyetylen/polyoksypropylen-polymer 1900 (Pluronic® L 35), 29,26 g polyoksyetylen-(40)-glycerol-trihydroksystearat (Cremophor® RH 40) og 6,12 g 1,2-propylenglykol, den avkjøles til 50°C og det innrøres porsjonsvis 90,00 g ibuprofen. I denne løsning suspenderes ved 15-20°C ytterligere 90,00 g finfordelt ibuprofen. Den således oppnådde suspensjon innarbeides i myke gelatinkapsler av egnet størrelse. 1,080 g suspensjon inneholder 400 mg ibuprofen.

Eksempel 20

Under omrøring ved 60-70°C fremstilles en blanding av 202,97 g polyoksyetylen/polyoksypropylen-polymer 1900 (Pluronic® L 35), 21,95 g polyoksyetylen-(40)-glycerol-trihydroksystearat (Cremophor® RH 40) og 4,59 g 1,2 propylenglykol, den avkjøles til 50°C og det innrøres porsjonsvis 67,50 g ibuprofen. I denne løsning suspenderes ved 15-20°C ytterligere 112,50 g finfordelt ibuprofen. Den således oppnådde suspensjon innarbeides i myke gelatinkapsler av

egnet størrelse. 0,910 g suspensjon inneholder 400 mg ibuprofen.

Frigjøringen av ibuprofenet fra de myke gelatinkapslene ble undersøkt ved hjelp av oppløsningstesten ifølge USP XX, 5th Suppl., i 4,0 l kunstig mavesaft tilsvarende USP XX uten pepsin ved 37°C. Konsentrasjonen av ibuprofen ble bestemt UV-spektrometrisk ved 231 nm. Som sammenligning ble det anvendt en handelsvanlig dragé og løsningene A og B. 0,880 g av løsning A inneholder 200 mg ibuprofen, 666,4 mg propylen-glykol 400 og 13,6 mg 1,2-propylenglykol. 0,880 g av løsning B inneholder 200 mg ibuprofen og 680,0 mg propylenglykol 400.

I tabell 1 er frigjøringen i prosent for de myke gelatinkapslene fremstilt ved oppfinnelsen og sammenligningspreparatene sammenstilt. Figurene 1A - 1D anskueliggjør i tillegg forløpet for frigjøringen fra noen representative tilførselsformer. Av dette kan det med sikkerhet erkjennes at ibuprofenet frigjøres vesentlig raskere fra de myke gelatinkapslene fremstilt ifølge oppfinnelsen enn fra den handelsvanlige dragéen og fra kapsler, som inneholder sammenligningsløsningen. Dessuten stanser frigjøringen av ibuprofenet fra sammenligningspreparatene etter 2 timer ved mindre enn 48%, mens de ved preparatene fremstilt ifølge oppfinnelsen oppnår verdier opp til 100%.

Tabell i

	Frigjøring av ibuprofen i % etter				
	10	20	30	60	120 min.
Handelsvanlig dragé	3,7	15,0	23,7	36,2	48,7
Kapsel med løsning A	13,7	20,0	23,7	32,5	42,5
Kapsel med løsning B	16,2	22,5	27,5	37,5	47,5
Kapsel eksempel 1	20,0	28,7	35,0	50,0	58,7
Kapsel eksempel 4	27,5	37,5	43,7	56,2	68,7
Kapsel eksempel 5	20,0	31,2	40,0	55,9	68,2
Kapsel eksempel 6	50,0	81,2	87,5	92,5	100,0
Kapsel eksempel 8	56,2	67,0	78,7	87,5	94,7
Kapsel eksempel 9	27,5	41,2	48,7	61,2	72,5
Kapsel eksempel 10	28,7	42,5	48,7	60,0	70,0
Kapsel eksempel 11	21,2	37,5	46,2	61,2	73,0
Kapsel eksempel 12	28,7	42,5	48,7	60,0	72,9
Kapsel eksempel 13	21,2	37,5	46,2	61,2	64,1
Kapsel eksempel 14	50,0	65,0	70,0	75,0	81,0
Kapsel eksempel 15	40,0	56,2	63,7	75,0	83,7
Kapsel eksempel 16	13,7	22,5	30,0	51,2	60,0
Kapsel eksempel 17	50,0	62,5	68,7	75,0	82,5
Kapsel eksempel 18	58,7	67,5	70,0	75,0	78,2

På 4 personer ble det undersøkt hvordan ibuprofenet fra kapslene ifølge oppfinnelsen, en handelsvanlig dragé og en kapsel ifølge EP-OS 0 070 714 (eks. 2) var biodisponibelt. Prøvepersonene ble én gang tilsatt en kapsel henholdsvis en dragé med hver 200 mg ibuprofen, blod ble tatt ut etter bestemte tider og ibuprofen-innholdet bestemt. Middelerverdiene av bestemmelsene er oppført i figurene 2 A til D. Med en medisinsk evne til å biodisponeres fra et preparat forstås den hastighet og den mengde, som den kommer inn i blodbanen med (E. Mutschler, Arzneimittel-Wirkungen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1981). Etter F.H. Dost (Grundlagen der Pharmakokinetik, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1968) tilsvarer den flate, som blodspeilkurven omslutter med tidsaksen (AUC = area under the curve), substansmengden i organismen. Av dette gis

muligheten til å sammenligne en substans evne til å bio-disponeres fra forskjellige tilførselsformer. Fra blodspeilforløpene som er vist i figurene 2 A til D, ble AUC-verdiene beregnet og ibuprofenets relative evne til å biodisponeres beregnet (tabell 2).

Tabell 2

	AUC-flate mm ²	Relativ biotilgjengelighet	
Handelsvanlig dragé	1466,9	1	0,79
Kapsel ifølge EP-OS 00 70 714	1866,0	1,27	1
Kapsel ifølge eks. 1	2270,9	1,55	1,22
Kapsel ifølge eks. 6	2605,0	1,78	1,40

Tabell 2 viser at med de myke gelatinkapslene fremstilt ifølge oppfinnelsen ble ibuprofenets evne til å biodisponeres sammenlignet med den handelsvanlige dragéen henholdsvis et på forhånd beskrevet kapsel-preparat forbedret med 55 og 78% henholdsvis med 22 og 40%. Som det fremgår av sammenligningen av stigningen av blodspeilkurvene i figurene 2 A til D, foreligger det dessuten en raskere tilstrømning av det aktive stoffet ved kapslene fremstilt ifølge oppfinnelsen enn ved de på forhånd kjente preparatene. I og med den raskere og større frigjøring og biodisponeringsevne for ibuprofen fra kapslene fremstilt ifølge oppfinnelsen disponeres det således en bedre og raskere virksom, ibuprofen-holdig medisin enn hittil.

Tabell 3 viser verdiene fra eksemplene 19 og 20 i mg ibuprofen sammenlignet med den handelsvanlige dragéen, da volumet av mediet ved målingen av frigjøringen av tekniske grunner ikke kan økes, og det raskt oppnås metning ved høyere doser av aktivt stoff. Men også her viser det seg en tydelig bedre effekt enn ved den handelsvanlige dragéen. I fig. 3 er de fundne verdiene igjen sammenstilt grafisk.

Tabell 3

	Frigjøring av ibuprofen i mg etter...min.				
	10	20	30	60	120
Handelsvanlig dragé (400 mg)	1,8	32,8	54,7	93,1	125,2
Kapsel eksempel 19	128,1	163,3	171,5	183,9	195,8
Kapsel eksempel 20	67,0	93,0	108,4	137,8	162,5

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av ibuprofenholdige, myke gelatinkapsler, k a r a k t e r i s e r t v e d at 15-30 vektdeler ibuprofen ved temperaturer mellom 45 og 65°C oppløses i en blanding av 30-76 vektdeler polyalkylenglykol og 7-40 vektdeler av et tensid, avkjøles til romtemperatur og innarbeides på i og for seg kjent måte i myke gelatinkapsler.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at løsningsmidlene tilsettes opp til 3 vektdeler 1,2-propylenglykol.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at det i løsningen etter avkjølingen i tillegg suspenderes opp til 40 vektdeler ibuprofen.

4. Fremgangsmåte ifølge ett av kravene 1 til 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at det som tensid anvendes polyoksyetylenglycerol-trihydroksystearat, polyoksyetylen-(C₁₂-18)-fettalkoholeter, polyoksyetylenstearat, polyoksyetylen-sorbitan-mono-(C₁₂-18)-fettsyreester, polyoksyetylen/polyoksypropylen-polymer eller blandinger av disse.