



NORGE

(12) UTLEGNINGSSKRIFT

(19) NO

(11) 173081

(13) B

(51) Int Cl⁵ A 61 K 31/19, 9/22, 47/30

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	865195	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	19.12.86	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	19.12.86	(30) Prioritet	25.06.86, CH, 2553/86
(41) Alm. tilgj.	28.12.87		
(44) Utlegningsdato	19.07.93		

(71) Patentsøker	Mepha AG, Dornacherstrasse 114, CH-4147 Aesch BL, CH
(72) Oppfinner	Pyare Lal Seth, Aesch, CH
(74) Fullmektig	Bryns Patentkontor AS, Oslo

(54) Benevnelse Fremgangsmåte for fremstilling av et retard-preparat av ibuprofen

(56) Anførte publikasjoner EP A3 153104, 212747.

(57) Sammendrag

Ibuprofen og bindemiddel på basis av cellulose og cellulose-derivater blandes, fuktes med vann og ekstruderes til mikrosfærer, mikrosfærende overtrekkes med en akrylharpiks og blandes med et sprengmiddel, og blandingen presses til tabletter. Om ønsket overtrekkes tablettene med et lakksjikt. Tablettene inneholder minst 600 mg ibuprofen. Som en følge av det høye innholdet av virksomt stoff og den forsinkede frigivelsen i organismen, kan den terapeutiske behandlingen reduseres til et minimum av inntak og doseenheter pr. dag.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av et retard-preparat av ibuprofen.

Det under navnet ibuprofen kjente virksomme stoffet 2-(4-isobutylfenyl)-propionsyre finner bred anvendelse på grunn av dets gode analgetiske og antiflogistiske egenskaper for behandling av lette til middels sterke smertetilstander, ved mykdelsreumatisme og ved betennelses- og degenerative leddsykdommer. Sammenlignet med andre, ikke-stereoidale antiflogistiske preparater, utmerker ibuprofen seg blant annet ved sin gode magetålbarhet.

Til behandling av spesielt reumatisk arthritt og osteoarthritis anbefales en dose på 900 til 1600 mg/dag (L.S. Goodman og A. Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 5. opplag, MacMillan Publ. Co., New York 1975, side 343). Ifølge "Arzneimittel-Profile/Basisinformation über arzneiliche Wirkstoffe"]Govi-Verlag GmbH og Pharmazeutischer Verlag, Frankfurt am Main (BRD), 2. suppleringsutgave, november 1983, Ibuprofen§ ligger dagsdosen ved 1200 til 1600 mg; den kan i enkelte tilfeller økes til 2400 mg/dag, men bør ikke forhøyes utover dette.

En slik høy dosering kan anvendes uten betenkeligheter fordi det virksomme stoffet utskilles raskt og umiddelbart fra kroppen; 24 timer etter den siste administrasjonen kan man regne med en fullstendig eliminering av ibuprofen og dens metabolitter (Arzneimittel-Profile, ibidem).

Denne raske elimineringen har imidlertid en bakside. For å oppnå en i løpet av dagen virksom konsentrasjon av det virksomme stoffet i organismen og spesielt i plasma, må administreringen av ibuprofen gjentas med få timers mellomrom. Doseringsskjemaet for voksne er f.eks. tre ganger daglig 1 til 2 tabletter inneholdende 200 mg, 3 eller 4 ganger daglig 1 tablett inneholdende 400 mg, eller 400 mg hver 4. til 6. time.

Ved dette hyppige inntaket kan det hos pasienter opptre uvilje eller motstand mot medikamentet, og dette kan ødelegge behandlingen. Videre medfører det hyppige inntaket av mengder
5 av virksomt stoff som stadig tydelig overskrider det virksomme blodspeilet, fare for bivirkninger, fremfor alt i magetarmkanalen.

Derfor har det lenge vært ønske om en legemiddelform som
10 inneholder en høyere dose av det virksomme stoffet enn ca. 300 eller 400 mg og som kunne frigi innholdet over et lengre tidsrom. På denne måten kunne hyppigheten av inntaket og antallet doseenheter/dag reduseres og samtidig de hittil uungåelige svingningene av blodspeilet mellom en meget høy og
15 en meget lav konsentrasjon av ibuprofen (fluctuating index) i stor grad oppheves.

Det har vært fremsatt mange forslag i denne retningen. Følgelig beskriver DE 2 908 794 og JP 81-30402 A faste
20 preparater for forsinket frigivelse av ibuprofen og andre fysiologisk aktive stoffer; det virksomme stoffet befinner seg innstøpt i en i magesaft eller først i tarmsaft oppløselig polymermatriks. Fremstillingen foregår ved at man i en vandig dispersjon av det virksomme stoffet og en eller
25 flere forglassbare monomerer, som etylenglykol- eller trietylenglykoldimetakrylat, bevirker polymerisasjon under 0°C, fortrinnsvis mellom -20 og -80°C, ved bestråling, hensiktsmessig med γ -stråler. Preparatet oppnås i form av mikrokuler eller harde filmer.

30 Ifølge BE 903 540 fremstilles pulver med forsinket frigivelse for virksomme stoffer av enhver type og enhver virkningsretning, blant annet ibuprofen, samt også for sakkarin, aspartam osv. For dette formålet fjernes oppløsnings- eller
35 dispersjonsmidlet fra en oppløsning eller dispersjon av det virksomme stoffet i en ikke-toksisk polymer, f.eks. cellulosederivater, polyakrylsyre- og polymetakrylsyrederivater,

polyvinylforbindelser, polysiloksaner, polyuretaner osv., og derved oppnås mikropartikler.

Den nevnte fremgangsmåten synes imidlertid hittil ikke å ha funnet noen anvendelse innen teknikken. Dette kan for det første tilbakeføres til den omfattende apparaturen som trenges og vanskelighetene forbundet med innledning og styring av en polymerisasjon ved temperaturer på -20 til -80°C eller til vanskelighetene forbundet med fjernelse av et oppløsningsmiddel fra en oppløsning inntil de siste sporene. Fremfor alt er det imidlertid praktisk umulig å fremstille faste preparater ved denne fremgangsmåten med et høyt innhold av ibuprofen.

Likevel er det kommet retard-preparater på markedet, som bl.a. produktet "Dolgit retard" eller "Novogent N" (Rote Liste, Editio Cantor, Aulendorf/BRD 1984), hvori ibuprofen foreligger i kapsler på 400 henholdsvis 300 mg. Derav administreres vanligvis 2 ganger 2 kapsler/dag; den daglige dosen kan utgjøre inntil 6 kapsler. 300 mg ibuprofen inneholder hardgelatinkapsler med forsinket frigivelse av det virksomme stoffet ifølge EP-publikasjon 61 217; det anbefales inntak av to kapsler to ganger daglig, med 12 timers mellomrom. Fremstillingen foregår i en drasjeringsbeholder; over en sfærisk kjerne av sukker og stivelse bindes pulverformig ibuprofen ved hjelp av et polyvinylpyrrolidon med lav viskositet og sfæroidene overtrekkes deretter med en høyviskøs polyvinylpyrrolidon og fylles i kapsler.

Som kjent har de største kapslene som er i handelen-standardstørrelse 0 eller 00 - en innholdsevne for sfæroider eller pellets som tilsvarende høyst 350 mg virksomt stoff. Derfor er det ovenfor omtalte behandlingsskjemaet påkrevet, selv om det på ingen måte oppfyller de innledningsvis angitte kravene. I tillegg krever fremstillingsfremgangsmåten en betydelig arbeidsinnsats på grunn av den flere ganger

gjentatte tidkrevende overtrekkingen og inndampningen av oppløsningsmidlet.

Disse preparatene gir riktignok den ønskede retardvirkningen, men de oppfyller likevel ikke de ønskede kravene idet de sammenlignet med vanlige tabletter med uforandret størrelse på doseenheten (300 eller 400 mg), ikke tillater den ønskede reduksjonen av inntaket.

På den andre siden har forsøk på fremstilling av retardpreparater med et innhold av virksomt stoff på eksempelvis 600 til 800 mg mislykkes. Ibuprofen har et lavt smeltepunkt (75-77°C), som ved blanding med de øvrige eksipiensene reduseres ytterligere. På grunn av dette er trykket under tabletteringsfasen tilstrekkelig til å bringe det virksomme stoffet delvis til smelting. Derved blir den faste massen klebrig, dette vanskeliggjør fremstillingen av tabletter i betydelig grad. Denne omstendigheten er spesielt uheldig ved fremstillingen av retardpreparater som ofte inneholder fettmasser eller lignende lavtsmeltende hjelpestoffer, eksempelvis lipider som hydrerte oljer eller parafiner ifølge JP 84-122 425 A.

Ifølge EP 153 104 onhylles det virksomme stoffet med et vannuoppløselig overtrekk - nemlig med et indre overtrekk av en homogen kombinasjon av et vanddispergerbart, filmdannende middel og et polymert stoff, og eventuelt med ytre overtrekk av et filmdannende middel. De overtrukne partiklene presses så til tabletter sammen med 25 til 40% vanlige bindemidler, hvorved frigivelseshastigheten angivelig ikke forandres. Anvendelsen av den homogene kombinasjonen av to midler for det indre overtrekket skal muliggjøre en reproducerbar, forsinket frigivelse av det virksomme stoffet og et komprimerbart overtrekk. Det ytre overtrekket skal forhindre en sammenklebing ved høyere temperaturer og forbedre risleevnen.

Eksemplene i EP 153 104 vedrører med ett unntak omhyllingen av kaliumkloridkrystaller. Bare i eksempel 7 anvendes et organisk virksomt stoff, nemlig propanololhydroklorid. Den angitte formuleringen krever imidlertid, ved siden av
5 forskjellige tilsatser, før ekstrudering to overtrekk som beskrevet ovenfor, og for tableting 40% av et vanlig bindemiddel.

EP 212 747 vedrører overtrukne partikler av virksomt stoff av
10 propionsyrederivater, f.eks. ibuprofen. Det omtalte farmasøytiske preparatet skiller seg fra foreliggende ibuprofen-tabletter spesielt ved sammensetningen samt ved fremstillingen av kjernen og antallet overtrekk. Kjernen av de overtrukne partiklene består av virksomt stoff av propion-
15 syrederivat, eventuelt sammen med farmasøytisk godtagbare materialer, som Polysorbat 80, PVP XL. Fremstillingen foregår ved at det virksomme stoffet først kompakteres, deretter males og endelig siktes. Derved oppnås et granulat med uregelmessig formede partikler. I tillegg fører kompakteringen av det virksomme stoffet til en sintring, hvorved
20 dekomponeringen og oppløsningen av det virksomme stoffet kan påvirkes. Derimot dannes ifølge foreliggende oppfinnelse en homogen blanding av ibuprofen og bindemidler på basis av cellulose og cellulosederivater, og denne blandingen formes
25 ved fukting med vann og ekstrudering til mikrosfærer.

Ifølge EP 212 747 overtrekkes granulatet av virksomt stoff med et første overtrekk av akrylpolymer eller -kopolymer som er uoppløselig ved sur pH. På denne første omhyllingen
30 påføres et andre overtrekk av en uoppløselig, men vanngjennomtrengelig metakrylpolymer eller -kopolymer. Materialet for det andre overtrekket kan eventuelt tilsettes farmasøytisk godtagbare materialer, som hydroksypropylmetylcellulose, dvs. et cellulosederivat anvedes eventuelt som komponent i det
35 andre overtrekket, men ikke som komponent av kjernen. På det andre overtrekket påføres et tredje overtrekk av virksomt

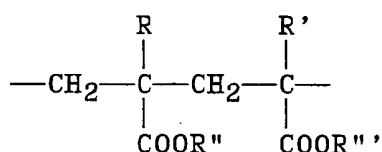
stoff og hydrofile eksipienser for å muliggjøre en rask absorpsjon.

Som det fremgår er fremgangsmåten for fremstilling av preparatene ifølge de to ovenfor omtalte publikasjonene relativt tidkrevende og omstendelig.

På tross av alle forsøk har det altså hittil ikke lyktes på enkel måte å tilveiebringe en legemiddelform av ibuprofen hvorav det på grunn av høyt innhold av virksomt stoff og forsinket frigivelse i organismen, bare kan administreres en enhet to ganger daglig.

Det er nå funnet et farmasøytisk preparat som inneholder ibuprofen i en overraskende høy, hittil utenkelig, dose og som frigir det virksomme stoffet i organismen regelmessig over et lengre tidsrom, slik at de lenge eksisterende kravene endelig kan oppfylles.

Ved foreliggende oppfinnelse tilveiebringes følgende en fremgangsmåte for fremstilling av et retard-preparat av ibuprofen, som er kjennetegnet ved at man blander ibuprofen i en mengde som tilsvarende 600 mg til 1200 mg pr. tablett, og et bindemiddel eller en blanding av bindemidler på basis av cellulose og vannoppløslige cellulosederivater til en homogen blanding og fukter med vann, blandingen formes ved ekstrudering til mikrosfærer, mikrosfærene tørkes, overtrekkes med en vandig dispersjon av en akrylharpiks av nøytral karakter og midlere molekylvekt omkring 800 000, bestående av kopolymerer av akrylsyre- og metakrylsyreestere av delformelen:



hvor R og R' betyr hydrogen eller metyl og R'' og R''' betyr metyl eller etyl og tørker mikrosfærene, de overtrukne mikrosfærene blandes med 10-15%, basert på vekten av de overtrukne mikrosfærene, av et sprengmiddel eller en blanding av sprengmidler til en homogen blanding og blandingen presses til tabletter, som inneholder det virksomme stoffet i mikrosfærene og som raskt dekomponerer til mikrosfærene i vandig medium.

Ifølge en foretrukket utførelsesform er tablettene overtrukket med lakksjikt.

Tablettene fremstilt ifølge oppfinnelsen fremstilles ved at man blander ibuprofen og det nevnte bindemidlet eller bindemiddelblandingen til en homogen blanding og fukter denne med vann, blandingen formes til mikrosfærer med ekstrudering, mikrosfærene tørkes, overtrekkes med en vandig dispersjon av en av ovenfor definerte akrylharpiksene og tørkes, de på denne måten overtrukne mikrosfærene blandes med sprengmidlet eller blandingen av sprengmidler til en homogen blanding, blandingen presses til tabletter og de oppnådde tablettene overtrekkes, om ønsket, med et lakksjikt.

Som bindemidler egner seg spesielt cellulose og vannoppløselige cellulosederivater som metylcellulose, etylcellulose, karboksymetylcellulose (også betegnet celluloseglykolat), hydroksyetylcellulose, hydroksypropylcellulose og celluloseetansulfonsyre. Se også "Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie", 4. opplag, bind 9, side 192-212, Verlag Chemie GmbH, Weinheim (BRD) 1975.

Blant de mange akrylharpiksene av den ovenfor nevnte beskaffenheten, har spesielt de vist seg hensiktsmessige for foreliggende oppfinnelse som er kommersielt tilgjengelige under betegnelsen "Eudragit E 30 D" (Röhm Pharma GmbH, Darmstadt, BRD).

Som sprengmidler anvendes cellulose, stivelse eller en stivelseseter.

5 Av ibuprofen kan tablettene fremstilt ifølge oppfinnelsen inneholde en så høy mengde som eksempelvis 600 til 1200 mg eller også mer. Denne mengden avhenger ikke av det volumet som man kan vente at en pasient vil svelge i form av en tablett, og heller ikke av volumrommet i en kommersiell kapsel, men utelukkende av formen og størrelsen på stemplet
10 av tabletteringsmaskinen.

15

20

25

30

35

Eksempler

Det fremstilles kapsler av følgende sammensetning:

	<u>Eksempel 1</u>	<u>Eksempel 2</u>	<u>Eksempel 3</u>
Ibuprofen	800,0 mg	800,0 mg	600,0 mg
Mikrokrystallinsk cellulose			
"Avicel PH 102"	(1) 130,0 "	133,3 "	100,0 "
Mikrokrystallinsk cellulose med 8% karboksymetylcellulose			
"Avicel RC 581"	(1) 130,0 "	133,3 "	100,0 "
Hydroksypropylcellulose			
"Pharmcoat 603"	(2) 40,0 "	40,0 "	30,0 "
Akrylharpiks "Eudragit E 30 D"	(3) 53,0 "	53,3 "	40,0 "

Eksempler (forts.)

	<u>Eksempel 1</u>	<u>Eksempel 2</u>	<u>Eksempel 3</u>
Høydispersert silisiumoksyd			
"Aerosil 200"	(4) 15,0 mg	13,0 mg	10,0 mg
Magnesiumstearat	12,0 "	12,0 "	9,0 "
Talk	30,0 "	60,0 "	45,0 "
Tverrbundne, uoppløselige homopolymerer av N-vinyl-2-pyrrolidon			
"Crospovidone NF"			
"Polyplasdone XL 10"	(5) 50,0 "	--	--
Natriumsalt av en lavsubstituert karboksymetylstivelse			
"US-Pharmakopoe XXI"			
"Explotab", "Primojel"	(6) 10,0 "	60,0 "	45,0 "
	1270 mg	1305 mg	979 mg

B

10

- (1) Fabrikant: FMC Corporation, Chicago (IL, USA)
- (2) Fabrikant: Shin-Etsu Chemical Co., Cellulose Div., Tokyo (Japan)
- (3) Fabrikant: Röhm Pharma GmbH, Darmstadt (BRD)
- (4) Fabrikant: Degussa AG, Frankfurt am Main (BRD)
- (5) Fabrikant: GAF Corporation, Wayne (NJ, USA)
- (6) Fabrikant: AVEBE International Marketing and Sales, Foxhol (Nederland)

173081

De med A betegnede stoffene blandes med hverandre under fukting med vann eller en vandig oppløsning av bindemidlet, og den fuktige blandingen formes ved hjelp av en ekstruder og en "Spheronizer" (avrundingsmaskin) til mikrosfærer, som deretter tørkes i en luftstrøm ved 45°C. De tørkede mikrosfærene overtrekkes med en vandig suspensjon av den angitte akrylharpiksen ved virvelsjiktsfremgangsmåten ved en temperatur på ca. 30°C. Deretter blandes de overtrukne mikrosfærene med de under B angitte stoffene i en blandeapparat, og den oppnådde blandingen presses til tabletter. Fortrinnsvis overtrekkes tablettene deretter i en drasjeringsbeholder med et lakksjikt.

For de ifølge eksemplene 1, 2 og 3 fremstilte tablettene ble oppløsningshastigheten målt i vann ved følgende fremgangsmåte:

- Forskrift: United States Pharmacopoeia XXI (1985), side 1243
- Apparat: apparat 1 med kurv roterende med 150 omdr./min.
- Medium: vandig fosfatbuffer, pH 6,5
- Volum: 900 ml
- Volum av prøven: 1 ml
- Tidspunkt for prøvetaking: etter 30, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420 minutter
- Måling: spektroskopisk ved 221 nm UV

Resultatene viser at ibuprofen under tidsforløpet frigis fra tablettene i følgende mengdeforhold (gjennomsnittsverdier):

	<u>Eksempel 1</u>	<u>Eksempler 2 og 3</u>
Etter 1 time	21,6%	27,6%
" 2 timer	37,8%	42,8%
" 3 timer	61,9%	64,4%
" 7 timer	80,5%	76,8%
" 10 timer	99,7%	94,0%

Med andre ord, frigis fra tablettene fremstilt ifølge oppfinnelsen det virksomme stoffet praktisk talt kvantitativt i vandig medium i løpet av ca. 10 timer. Fra tidsforløpet av frigivelsen fremgår videre at tablettene raskt dekomponerer og at frigivelsen foregår regelmessig. Av disse grunnene kan det allerede kort tid etter inntak innstille seg et virksomt og varig blodspeil i organismen, hvilket er fastslått i den kliniske undersøkelsen.

For å undersøke virksamheten av preparatet ble dets biologiske biotilgjengelighet bestemt ved to adskilte in vivo-forsøk og sammenlignet med virksamheten for andre galeniske preparater av ibuprofen. De nevnte in vivo-forsøkene ble foretatt i august, september og oktober, henholdsvis november og desember 1984, av IPHAR, Institut für Klinische Pharmakologie GmbH, Höhenkirchen (BRD), med fem henholdsvis 8, frivillige, friske, mannlige forsøkspersoner.

For sammenligning ble i det første in vivo-forsøket følgende retard-preparater anvendt:

(A) "Novogent N", kapsel av 300 mg

Fabrikant: Temmler-Werke, Vereinigte Chemische Fabriken, Marburg (BRD)

(B) "Dolgit retard", kapsel av 400 mg

Fabrikant: Dolorgiet Arzneimittelfabrik Peter Doll KG, Bonn (BRD)

(C) MP 031, lakktablett med 600 mg ifølge eksempel 3 (ifølge oppfinnelsen)

og et preparat uten forsinket virkning:

(D) "Brufen", drasjeer av 400 mg

Fabrikant: Adolf Klinge und Co., München (BRD)

Hver forsøksperson fikk med intervall på en uke, en oral enkeltdose av 400 mg "Dolgit retard" (B), henholdsvis

"Brufen" (D) og 600 mg "Novogent N" (2 kapsler av 300 mg, A), henholdsvis en lakktablett MP 031 med 600 mg (C).

I det andre in vivo-forsøket ble følgende retard-preparater sammenlignet:

- MP 031, lakktabletter med 600 mg ifølge eksempel 3 (ifølge oppfinnelsen)
 - MP 031', lakktabletter med 800 mg ifølge eksempel 1 (ifølge oppfinnelsen)
 - "Fenbid retard" kapsler med 300 mg
Fabrikant: Smith, Kline & French Laboratories Ltd., Welwyn Garden City (Hertfordshire, England)
- og det allerede nevnte preparatet uten forsinket virkning
- "Brufen", drasjeer med 400 mg
Fabrikant: Adolf Klinge und Co., München (BRD)

Hver av de 8 forsøkspersonene fikk med tidsavstand på en uke, en oral enkeltdose av 600 mg MP 031, 800 mg MP 031', 600 mg "Fenbid retard" (2 kapsler av 300 mg), henholdsvis 800 mg "Brufen" (2 drasjeer av 400 mg).

Fra hver forsøksperson ble det tatt blodprøver etter en bestemt tidsplan, og derav ble plasmaet utvunnet og konsentrasjonen av ibuprofen ble analysert. Bestemmelsen foregikk ved fremgangsmåten ifølge S.F. Lockwood og J.C. Wagner [Journal of Chromatography 232 (1982), 335-343] ved hjelp av en fremgangsmåte med høytrykks-væskeskromatografi.

Fra de ved forskjellige tidspunkter målte konsentrasjonene av ibuprofen i plasma ble de i den følgende tabellen sammenfattede parametrene beregnet:

- den maksimale konsentrasjonen, C_{maks}
- tidsrommet inntil maksimal konsentrasjon, t_{maks}
- arealet under kurven for konsentrasjonen, AUC
- den midlere varigheten, MRT, og
- elimineringshalvverditiden. $t_{1/2}$

Tabell 1

Parameter	Forsøksperson					X	SD
	1	2	3	4	5		
A	Cmaks	5,30	15,17	13,36	9,73	13,95	4,49
	t _{maks}	2,5	6,0	2,5	3,0	2,5	1,8
	AUC	56,38	134,23	140,36	93,15	127,70	39,20
	MRT	8,82	8,16	10,60	9,65	9,83	1,08
	t _{1/2}	8,36	5,77	6,27	5,11	5,35	1,34
B	Cmaks	10,86	16,14	17,07	10,42	7,06	4,69
	t _{maks}	4,0	4,0	2,5	2,5	12,0	4,3
	AUC	66,00	108,35	133,49	65,81	115,04	28,53
	MRT	6,07	5,61	6,94	5,37	14,14	4,00
	t _{1/2}	2,21	2,30	3,65	2,96	2,72	0,81
C	Cmaks	3,71	23,11	25,92	-	12,25	10,23
	t _{maks}	4,0	4,0	3,0	-	4,0	0,5
	AUC	27,06	142,24	198,84	-	157,46	73,56
	MRT	6,79	6,31	7,53	-	10,89	2,07
	t _{1/2}	3,52	2,45	4,48	-	3,56	0,83
D	Cmaks	4,34	37,05	37,89	27,33	12,07	17,19
	t _{maks}	1,5	0,8	1,5	1,5	8,0	3,4
	AUC	13,54	92,47	140,07	76,47	131,22	57,69
	MRT	2,69	2,43	4,04	3,21	9,11	3,11
	t _{1/2}	1,65	1,57	2,11	1,64	3,99	1,13

Farmakokinetiske parametre for ibuprofen oppnådd i 5 friske forsøkspersoner etter oral tilførsel av "Novogent N" (A, 600 mg), "Dolgit retard" (B, 400 mg), MP 031 (C, 600 mg), henholdsvis "Brufen" (D, 400 mg).

C_{maks} = maksimal plasmakonsentrasjon ($\mu\text{g ml}^{-1}$)

t_{maks} = tid inntil maksimal plasmakonsentrasjon (timer)

AUC = areal under plasmaspeilkurven ($\mu\text{g ml}^{-1} \cdot \text{timer}$)

MRT = midlere varighet (timer)

t_{1/2} = elimineringshalvverditid (timer)

X = middelferd

SD = standardavvik

Tabell 2

	Parameter	Forsøksperson								$\bar{X}$	SD
		1	2	3	4	5	6	7	8		
MP 031	Cmaks	14,41	16,08	27,21	27,25	17,40	7,33	19,14	15,63	18,06	6,63
	tmaks	2,5	4,0	5,0	2,5	6,0	6,0	3,0	6,0	4,4	1,6
	AUC	160,62	207,48	239,78	175,46	170,49	121,29	127,56	162,66	170,67	38,94
	MRT	10,69	9,71	8,59	7,03	8,42	10,01	6,42	9,30	8,77	1,47
MP 031*	Cmaks	11,60	14,51	27,60	25,20	17,02	15,18	21,36	19,54	19,00	5,50
	tmaks	2,5	7,0	5,0	6,0	4,0	6,0	6,0	3,0	4,9	1,6
	AUC	196,71	225,73	271,31	245,60	201,03	179,65	189,37	195,70	213,14	31,63
	MRT	12,06	10,93	8,85	8,84	9,28	10,69	8,44	9,11	9,77	1,29
Fenbid	Cmaks	14,78	13,36	22,11	21,72	13,39	25,69	14,85	17,52	17,93	4,68
	tmaks	5,0	4,0	3,0	5,0	3,0	2,5	2,5	3,0	3,5	1,0
	AUC	169,79	175,44	212,87	159,97	137,36	154,15	124,21	152,35	160,77	26,76
	MRT	10,92	9,55	8,68	6,01	7,34	6,28	7,14	7,22	7,89	1,69
Brufen	Cmaks	49,01	59,29	90,39	54,57	56,37	49,11	27,12	55,36	55,15	17,41
	tmaks	1,0	1,5	2,0	2,5	0,5	2,5	1,0	1,5	1,6	0,7
	AUC	318,04	285,44	377,91	214,23	249,14	178,93	179,21	262,60	258,19	68,88
	MRT	6,00	6,02	5,92	7,97	3,77	7,61	6,16	4,86	6,04	1,35
	$t_{1/2}$	4,1	2,5	2,8	2,9	1,6	2,5	4,1	1,8	2,8	0,9

Farmakokinetiske parametre for ibuprofen målt i 8 friske forsøkspersoner etter oral tilførsel av MP 031 (600 mg), MP 031* (800 mg), "Fenbid retard" (600 mg), henholdsvis "Brufen" (800 mg).

Cmaks = maksimal plasmakonsentrasjon ($\mu\text{g ml}^{-1}$)
tmaks = tid inntil maksimal plasmakonsentrasjon (timer)
AUC = areal under plasmaspeilkurven ($\mu\text{g ml}^{-1} \cdot \text{timer}$)
MRT = midlere varighet (timer)
 $t_{1/2}$ = elimineringshalvverditid (timer)
 $\bar{X}$ = middelveid
SD = standardavvik

Det forekom tydelige forskjeller mellom tidskurvene for plasmakonsentrasjonen for de forskjellige galeniske administrasjonsformene. Ved "Brufen" (D) var verdiene for den maksimale plasmakonsentrasjonen C_{maks} høyest, og tidsrommet inntil den maksimale konsentrasjonen var oppnådd t_{maks} kortest, og verdiene for den midlere varigheten MRT som halvverditiden $t_{1/2}$ var lavest, hvilket var å vente av et ikke-retardert preparat.

De beregnede verdiene for arealene under konsentrasjonskurvene AUC utgjør et mål for biotilgjengeligheten for de forskjellige preparatene. Fra tabell 1 fremgår at biotilgjengeligheten for preparat (C) fremstilt ifølge oppfinnelsen med AUC-verdien 131,40 var høyest, hvilken uten tvil kan føres tilbake til samvirket mellom det høyeste innholdet av det virksomme stoffet og stoffets forsinkede frigivelse. Ifølge tabell 2 oppviser også preparatene MP 031 og MP 031' fremstilt ifølge oppfinnelsen med 170,67, henholdsvis 213,14, de høyeste AUC-verdiene blant de retarderte preparatene, dvs. den høyeste biotilgjengeligheten.

Den avgjørende fordelene ligger imidlertid i at det ved foreliggende oppfinnelse tilveiebringes et preparat som i en enkeltdose med lengere virkningsvarighet inneholder en minst 2- til 3 ganger høyere mengde virksomt stoff enn hittil mulig. Det var avgjort ikke å vente at en tilsats av bare 10 til 15% av en ytre fase (i eksemplene 1, 2 og 3 de samlede under B angitte stoffene) til mikrosfærene ville muliggjøre fremstilling av en tablett som ved et innhold av ibuprofen på 600 mg eller mer ikke oppviser en for stor, henholdsvis fremdeles akseptert (dvs. svelgbar), dimensjon og som i vandig medium ville dekomponeres like raskt som tradisjonelle (dvs. ved sammenpressing av et granulat eller et pulver fremstilte) tabletter.

Mikrosfærene som frigis ved dekomponering i magen "flyter" så og si fortløpende over i tarmen, i det vesentlige uavhengig

av den tidvise tømningen av magen, og utøver sin retard-
virkning under hele transittvarigheten. På grunn av den
utmerkede virksomheten, som viser seg ved den biologiske
tilgjengeligheten, tilveiebringes dermed et preparat som
muliggjør en vellykket behandling av de ovenfor nevnte
indikasjonene ved minimalt ubehag for pasienten (antall
daglige inntak og antall doseenheter pr. inntak eller pr.
dag).

Retard-preparatet ifølge oppfinnelsen ble videre sammenlignet
med preparatet angitt i det innledningsvis omtalte EP 153
104. For dette formålet ble det gjort forsøk på å fremstille
tabletter inneholdende ibuprofen ved den der angitte
fremgangsmåten. Ifølge eksempel 7, som er det eneste
eksempelet som ikke bare vedrører kaliumkloridkrystaller, men
derimot et organisk virksomt stoff, blandes det virksomme
stoffet med flere tilsatser, ekstruderes og omhylls eller
overtrekkes med en blanding av en polyakrylsyreester og en
celluloseester, f.eks. Eudragit E30D og Methocel E5 (hydr-
oksypropylmetylcellulose), ved at blandingen sprøytes på det
virksomme stoffet i virvelsjiktfremgangsmåten ved 40°C.

Forsøkene med ibuprofen slo imidlertid feil, i hvert tilfelle
oppsto det en så klebrig og myk, plastisk masse at ekstruder-
ingen av den etterfølgende bearbeidelsen til mikrosfærer ikke
lot seg gjennomføre. Dette kan antagelig skyldes at det lave
smeltepunktet for ibuprofen, -75 - -77°C, ved blanding med
eksipienser reduseres ytterligere, hvilket fører til
sammenbakning av materialet.

Ved imidlertid, ifølge eksemplene av foreliggende søknad, å
danne mikrosfærer av ibuprofen og overtrekke disse med en
polyakrylsyreester som Eudragit E30D, opptrer det ingen
forskjell i frigivelseshastigheten for det virksomme stoffet
enten overtrekket består av Eudragit E30D alene (A₁) eller av
en blanding av dette med et cellulosederivat (B₁). I den
følgende tabellen er følgelig de overtrukne mikrosfærene,

henholdsvis tablettene, basert på mikrosfærer som er oppnådd ifølge foreliggende oppfinnelse; overtrekkingen foregikk ifølge oppfinnelsen (A), henholdsvis ifølge EP 153 104 (B). Frigivelseshastigheten ble bestemt som angitt på side 11 i beskrivelsen.

Tabell 3: Overtrukne ibuprofen-mikrosfærer

Overtrekk av	% frigitt ibuprofen etter		
	1 time	2 timer	4 timer
=====			
A ₁) Eudragit E30D	4,3	7,8	14,5
alene	(4,1-4,6)*	(7,7-8,0)	(14,2-14,8)
B ₁) Eudragit E30D og hydroksypropyl- metylcellulose	3,5 (3,3-3,8)	6,9 (6,4-7,6)	12,3 (11,3-13,3)

* Standardavvik

Dette resultatet er meget overraskende, idet den nevnte blandingen ifølge EP 153 104 tilskrives en utslagsgivende betydning for egenskapene av produktene. Det viser også at i tilfelle ibuprofen, gir tilsatsen av et cellulosederivat i overtrekket ingen fordeler, hvilket står i motsetning til læren i EP 153 104.

Dersom de overtrukne ibuprofen-mikrosfærene ifølge eksempel 7 i EP 153 104 (eneste eksempel med organisk virksomt stoff) presses til tabletter under tilsats av 40% ytre fase, eller ifølge oppfinnelsen under tilsats av 13% sprengmiddelblanding (ytte fase) og frigivelseshastigheten for det virksomme stoffet igjen måles, så oppnås følgende resultater:

Tabell 4: Ibuprofentabletter

5	Tilsats av ytre fase	% frigitt ibuprofen etter		
		1 time	2 timer	7 timer
	A ₂), 40% på basis av A ₁	10,1 (10,0-10,2)*	19,1 (18,9-19,3)	57,8 (57,7-57,8)
10	B ₂), 40% på basis av B ₁	7,1 (6,9-7,2)	14,2 (14,1-14,3)	45,9 (44,6-47,1)
	A ₃), 13% på basis av A ₁	15,1 (15,1-15,2)	29,3 (29,0-29,4)	73,6 (72,6-74,5)
15	B ₃), 13% på basis av B ₁	16,1 (16,0-16,3)	34,9 (34,8-35,0)	83,4 (82,3-84,5)

20 * Standardavvik

25 Som allerede ved de overtrukne mikrosfærene A₁ og B₁ kan man mellom tablettene A₂ og B₂, samt mellom tablettene A₃ og B₃, ikke fastslå noen signifikant forskjell i frigivelseshastighet.

30 Overraskende er derimot, idet det står i motsetning til læren ifølge EP 153 104, at det oppnås en signifikant forskjell i frigivelse mellom overtrukne mikrosfærer og tilsvarende tabletter. Ved ibuprofen er frigivelseshastigheten for tablettene (A₂, A₃, B₂, B₃) forhøyet sammenlignet med hastigheten for de overtrukne mikrosfærene (A₁, B₁), dette gjelder både for overtrekket av Eudragit E30D alene og også for overtrekket bestående av blandingen av denne med
35 hydroksypropylmetylcellulose.

Tabell 5: Sammenligning av mikrosfærer-tabletter

Sammensetning	% frigitt i ibuprofen etter		
	1 time	2 timer	7 timer
Overtrukne mikro- sfærer A ₁	4,3	7,8	(4 timer) 14,5
Tabletter med 40% ytre fase A ₂	10,1	19,1	57,8
13% ytre fase A ₃	15,1	29,3	73,6
Overtrukne mikro- sfærer B ₁	3,5	6,9	(4 timer) 12,3
Tabletter med 40% ytre fase B ₂	7,1	14,2	45,0
13% ytre fase B ₃	16,1	34,9	83,4

For ibuprofen kan det likeledes oppnås en tilstrekkelig retardering, riktignok med en forkortelse av frigivelsesvarigheten fra tablettene, sammenlignet med mikrosfærene. Ved denne oppførselen som avviker fra læren ifølge EP 153 104 inntar ibuprofen en spesiell stilling blant de farmasøytiske virksomme stoffene som er bearbeidet til tabletter.

Det ble videre gjort forsøk på å fremstille ibuprofen-tabletter med konstant og øyeblikkelig frigivelse ved å følge fremgangsmåten i det innledningsvis omtalte EP 212 747. De oppnådde tablettene dekomponerte hverken i vann eller i magesaft i løpet av 2 timer. Grunnen ligger muligvis i at det oppnås klebrige mellomprodukter, henholdsvis produkter, og at

det derved, spesielt ved tableting oppnås en så kompakt masse at denne bare vanskelig kan dekomponere.

I vann (pH 7,2) ble det målt følgende verdier for den prosentvise frigivelsen av ibuprofen fra de oppnådde tablettene:

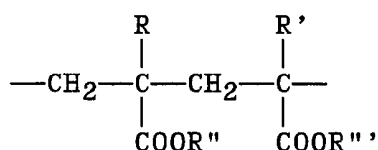
	Etter	15 minutter		3,3%
	"	30 "		4,7%
10	"	45 "		5,9%
	"	60 "		6,9%
	"	120 "		10,1%
	"	180 "		13,5%

De ifølge EP 212 747 fremstilte tablettene gir følgelig hverken en øyeblikkelig frigivelse av ibuprofen i en mengde som skulle tilsvare den tredje omhyllingen å muliggjøre en rask innstilling av et høyt ibuprofen-speil, heller ikke foregår frigivelsen tilstrekkelig raskt til å muliggjøre en virksom terapeutisk behandling.

P a t e n t k r a v

1.

Fremgangsmåte for fremstilling av et retard-preparat av
5 ibuprofen, k a r a k t e r i s e r t v e d at man blander
ibuprofen i en mengde som tilsvarer 600 mg til 1200 mg pr.
tablett, og et bindemiddel eller en blanding av bindemidler
på basis av cellulose og vannoppløslige cellulosederivater
til en homogen blanding og fukter med vann, blandingen
10 formes ved ekstrudering til mikrosfærer, mikrosfærene tørkes,
overtrekkes med en vandig dispersjon av en akrylharpiks av
nøytral karakter og midlere molekylvekt omkring 800 000,
bestående av kopolymerer av akrylsyre- og metakrylsyreestere
av delformelen:



20 hvori R og R' betyr hydrogen eller metyl og R'' og R''' betyr
metyl eller etyl og tørker mikrosfærene, de overtrukne
mikrosfærene blandes med 10-15%, basert på vekten av de
overtrukne mikrosfærene, av et sprengmiddel eller en blanding
av sprengmidler til en homogen blanding og blandingen
25 presses til tabletter, som inneholder det virksomme stoffet i
mikrosfærene og som raskt dekomponerer til mikrosfærene i
vandig medium.

2.

30 Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
v e d at man videre overtrekker de fremstilte tablettene
med et lakksjikt.

3.

35 Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i-

s e r t v e d at bindemidlet inneholder mikrokrystallinsk cellulose og et vannoppløselig cellulosederivat.

4.

5 Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i-
s e r t v e d at det som sprengmiddel anvendes cellulose,
stivelse eller en stivelseseter.

10

15

20

25

30

35