



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU UTLAGGNINGSSKRIFT

89240

O (12) Patentti ja rekisteri
Patent meddelat 10 00 1993

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

A 61K 31/19, 33/08, 47/02

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	906237
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	18.12.90
(24) Alkupäivä - Löpdag	16.02.88
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	18.12.90
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.05.93

(71) Hakija - Sökande

1. Neuvonen, Pertti J., Halkosuontie 81-83 G, 00660 Helsinki, (FI)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Neuvonen, Pertti J., Halkosuontie 81-83 G, 00660 Helsinki, (FI)

(74) Asiamies - Ombud: Leitzinger Oy

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Lisäaineen käyttö ibuprofeenin imeytymisnopeuden lisäämiseksi
Användning av tillsatsmedel för ökning av ibuprofens absorptionshastighet

(62) Jakamalla erotettu hakemuksesta - Avdelad från ansökan: 880712 (kuul.julk. - utl.skr. 89004)

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

US A 4217340 (A 61K 31/40),
Contarz, N. et al., Effect of antacid suspension on the pharmacokinetics of ibuprofen,
Clinical Pharmacy, vol. 6, 1987, p. 413-416,
D'Arcy, P.F. ja/och McAlnay, J.C., Drug-Antacid Interactions: Assessment of Clinical
Importance, Drug Intelligence and Clinical Pharmacy, vol. 21, 1987, p. 607-617

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena on menetelmä lääke-
aineena käytetyn ibuprofeenin imeyty-
misnopeuden lisäämiseksi. Imeytymis-
nopeutta lisäävänä aineena lääkeval-
misteeseen lisätään Mg(OH)₂ ja/tai MgO.

Uppfinningen avser förfarande för att
öka absorptionshastigheten för som
läkemedel använd ibuprofen. Som absorp-
tionshastigheten ökande ämne till läke-
medelspreparatet sätts Mg(OH)₂ och/eller
MgO.

Lisäaineen käyttö ibuprofeenin imeytymisnopeuden lisäämiseksi - Användning av tillsatsmedel för ökning av ibuprofens absorptionshastighet

5

Jakamalla erotettu patenttihakemuksesta 880712
Avdelad ur patentansökningen 880712

10

Tämä keksintö muodostuu $Mg(OH)_2$:n ja/tai MgO :n käytöstä oraalisisäisissä lääkevalmisteissa, kuten tableteissa ibuprofeenin imeytymisnopeuden lisäämiseksi.

15

Otettaessa lääkkeitä suun kautta on lääkeaineen hidas imeytyminen monasti ongelma tarvittaessa mahdollisimman nopeaa ja ennakoitavissa olevaa lääkevaikutusta. Jos imeytyminen on liian hidasta, saattaa imeytymisvaiheen aikana samanaikaisesti tapahtuva lääkeaineen eliminaatio estää pitoisuuksien nousun vaadittavalle terapeuttiselle tasolle, vaikka lääkeaineen kokonaisimeytyminen olisi jopa täydellistä. Tämä ongelma esiintyy erityisesti käytettäessä lyhyen puoliintumisajan omaavia lääkkeitä mm. äkillisiin kipukohtauksiin. Esim. alkava migreeni voi lääkkeen hitaan imeytymisen seurauksena ehtiä pahentua niin, että kohtauksen alkaessa suun kautta otettu tavanomainen lääkeannos tehoaa huonosti tai ei tehoa lainkaan. Tämän vuoksi joudutaan lääkkeitä usein antamaan lihaksen- tai jopa laskimon- sisäisesti nopean imeytymisen varmistamiseksi. Sen lisäksi, että tällainen antotapa on hankalaa ja edellyttää lääketieteellistä asiantuntemusta, läheskään kaikista lääkeaineista ei ole tällaisia ruiskemuotoja olemassa.

20

25

30

35

Tämän keksinnön avulla voidaan nopeuttaa ibuprofeenin imeytymistä ruoansulatuskanavasta verenkiertoon. Tärkeimpänä etuna on se, että lääkeaineen huippupitoisuus veressä voidaan saavuttaa lyhyessä ajassa. Keksintöön perustuen on

mahdollista optimoida imeytymisprofiili, joka on merkittävä turvallisuutta lisäävänä tekijänä, koska tällöin voidaan mm. välttää tarpeettoman suurten lääkeannosten käyttö.

5 Nopeutetun imeytymisen ansiosta saavutetaan ohimenevästi korkea ibuprofeenipitoisuus tavanomaisellakin lääkeannoksella, mikä on eräissä kliinisisissä tilanteissa toivottavaa ja tarkoituksenmukaista.

10 Oleellista keksinnössä on siis se, että ibuprofeenin imeytymisnopeutta lisäävänä aineena käytetään $Mg(OH)_2$:ta ja/tai MgO :ta.

15 Imeytymisnopeutta säättävän aineen lisäksi lääkevalmiste voi sisältää myös muita lisäaineita. Esimerkiksi natriumbi-karbonaatin käyttö yhdessä muiden aineiden kanssa edistää lääkevalmisteen hajoamista tai esim. kapselin tyhjentymistä.

20 Keksintöä selostetaan tarkemmin viittaamalla oheisiin piirustuksiin ja seuraaviin esimerkkeihin.

25 Kuvissa 1 - 4 on esitetty magnesiumoksidia sisältävän ibuprofeenivalmisteen (esimerkki 1) avulla saadut lääkekon-sentraatiot ajan funktiona kerta-annostuksen jälkeen nel-jällä koehenkilöllä. Vertailuna on käytetty kaupallista ibuprofeenivalmistetta "Burana" (rekisteröity tavaramerkki; haltijana Medipolar Farmos-yhtymä Oy, Suomi). Kuvista 1 - 4 selviää, että keksinnön mukaisella valmisteella saadaan ibuprofeenin huippukonsentraatio plasmassa erittäin nopeas-
30 ti, jonka lisäksi huippukonsentraatio on korkeampi kuin vertailuna käytetyllä ibuprofeeni-valmisteella, joka ei sisällä keksinnön mukaista imeytymisnopeutta säättävää järjestelmää.

Esimerkki 1 Tablettivalmiste

5000 kpl tabletteja valmistettiin seuraavasti:

5	1. Ibuprofen	1000,0 g
	2. Aerosil 200	35,0 g
	3. Ac-Di-Sol.	17,5 g
	4. Mayd.amyl. R-1500	87,5 g
		1140,0 g

10

Sekoitettiin hyvin ja kostutettiin seuraavalla liuoksella:

	1. Carbowax 6000	52,5 g
	2. Spri.fort.	160,0 g
15	3. Aq. purif.	80,0 g

Kostea massa puristettiin seula 1,5 mm:n läpi ja sai kuivua yön yli huoneen lämmössä. Kuiva massa seulottiin seula n. 16 meshin läpi.

20

Kuiva seulottu rae:

	Magnesiumoksidi pond.	1000,0 g
	Emcompress	607,5 g
	Amyl.solan	160,0 g
25	Avicel PH 105	105,0 g
	Emcocel 90 M	225,0 g
	Talkki + kalsiumstearaatti (9:1)	175,0 g
		3500,0 g

30

Magnesiumoksidi, Amyl.solan ja talkki + kalsiumstearaatti sekoitettiin ensin keskenään sitten yhdistettiin muihin aineisiin.

Esimerkki 2 Tablettivalmiste

35

Tabletit valmistettiin kuten esimerkissä 1, mutta seuraavalla koostumuksella:

	Ibuprofeeni	200,0 mg
	Magn.oxid.pond.	200,0 mg
	"Aerosil 200"	14,0 mg
	Ac-Di-Sol	3,5 mg
5	Mayd. amyl. R-1500	17,5 mg
	Carbowax 6000	10,5 mg
	Emcompress	121,5 mg
	Amyl.solan	32,0 mg
	Avicel PH 105	21,0 mg
10	Emcocel 90 M	45,0 mg
	Talkki	31,5 mg
	Kalsiumstrearaatti	3,5 mg

	Spir.fort.	q.s.
15	Ag. purif.	q.s.
	=====	
		700 mg

20 Kaikissa edellä esitetyissä esimerkeissä voidaan magnesiumoksidi korvata samansuuruisella painomäärällä magnesiumhydroksidia. Täsmällinen, stökiometrinen vastaavuus on 40.30 osaa magnesiumoksidia vastaa 58,32 mg:aa magnesiumhydroksidia.

25 Edellä esitetyissä esimerkeissä 1 ja 2 ja kokeissa, joiden tulokset on esitetty kuvissa, on vaikuttavana aineena käytetty ibuprofeenia. Näissä esimerkeissä kauppaniminä mainitut komponentit ovat:

	- "Aerosol 200"	= piihappo
30	- "Ac-Di-Sol"	= natriumkarboksimeetyyliselluloosa (ristikkäin sidottua)
	- "Amyl.solan"	= perunatärkkelys
	- "Avicel PH 105"	= mikrokiteinen selluloosa
	- "Carbowax 6000"	= polyetyleeniglykoli
35	- "Emcocel 90 M"	= mikrokristalloitu selluloosa
	- "Emcompress"	= dikalsiumfosfaatti
	- "Mayd. amyl. R-1500"	= maissitärkkelys (käsitelty)

Patenttivaatimus

- 5 $\text{Mg}(\text{OH})_2$:n ja/tai MgO :n käyttö oraalisissa lääkevalmisteissa, kuten tableteissa, ibuprofeenin imeytymisnopeuden lisäämiseksi.

Patentkrav

10

Användning av $\text{Mg}(\text{OH})_2$ och/eller MgO i orala läkemedelspreparat, såsom tabletter, för att öka absorptionshastigheten för ibuprofen.

15

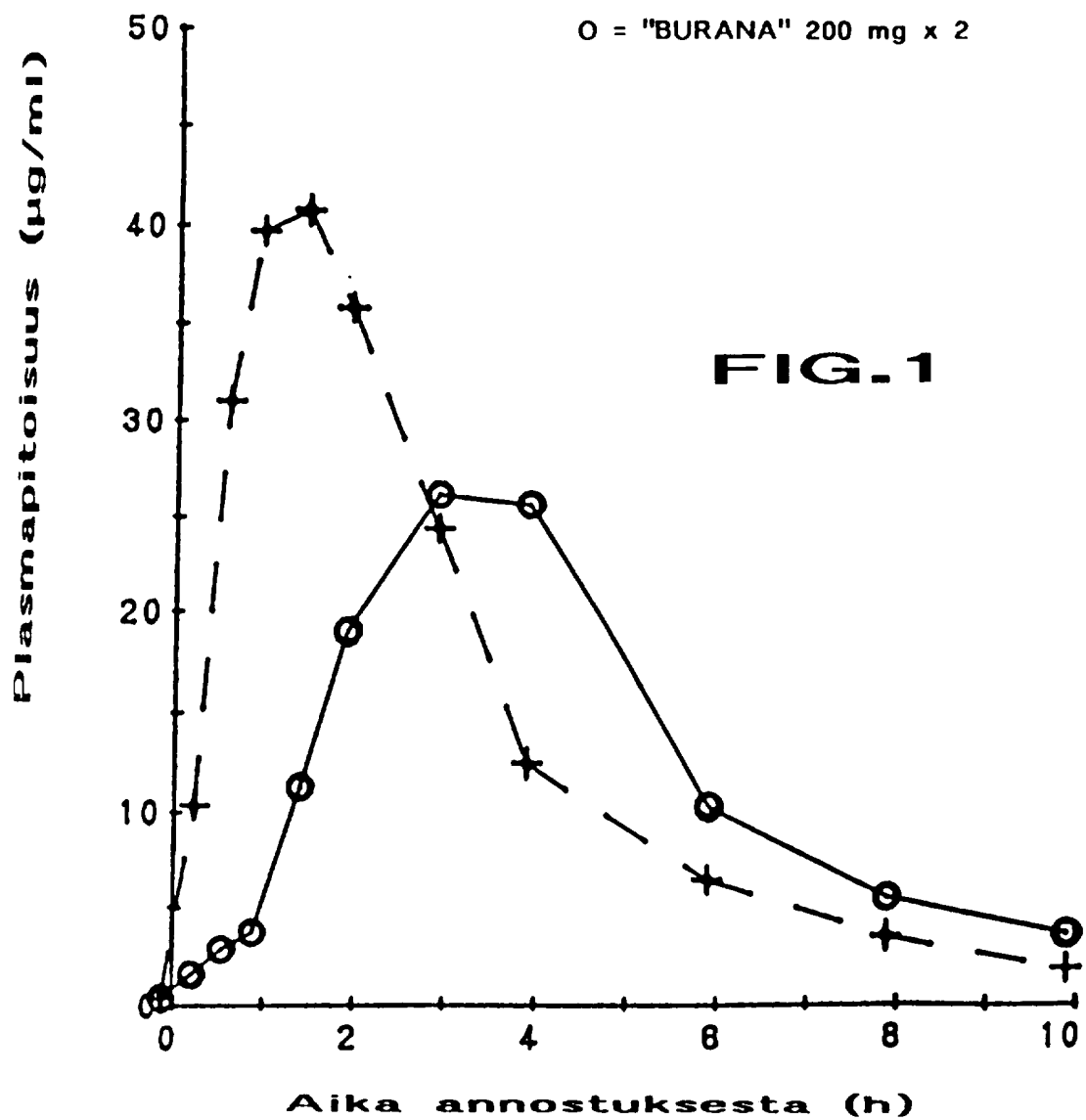
89240

Ibuprofeenin plasmapitoisuus

Koehenkilö 1

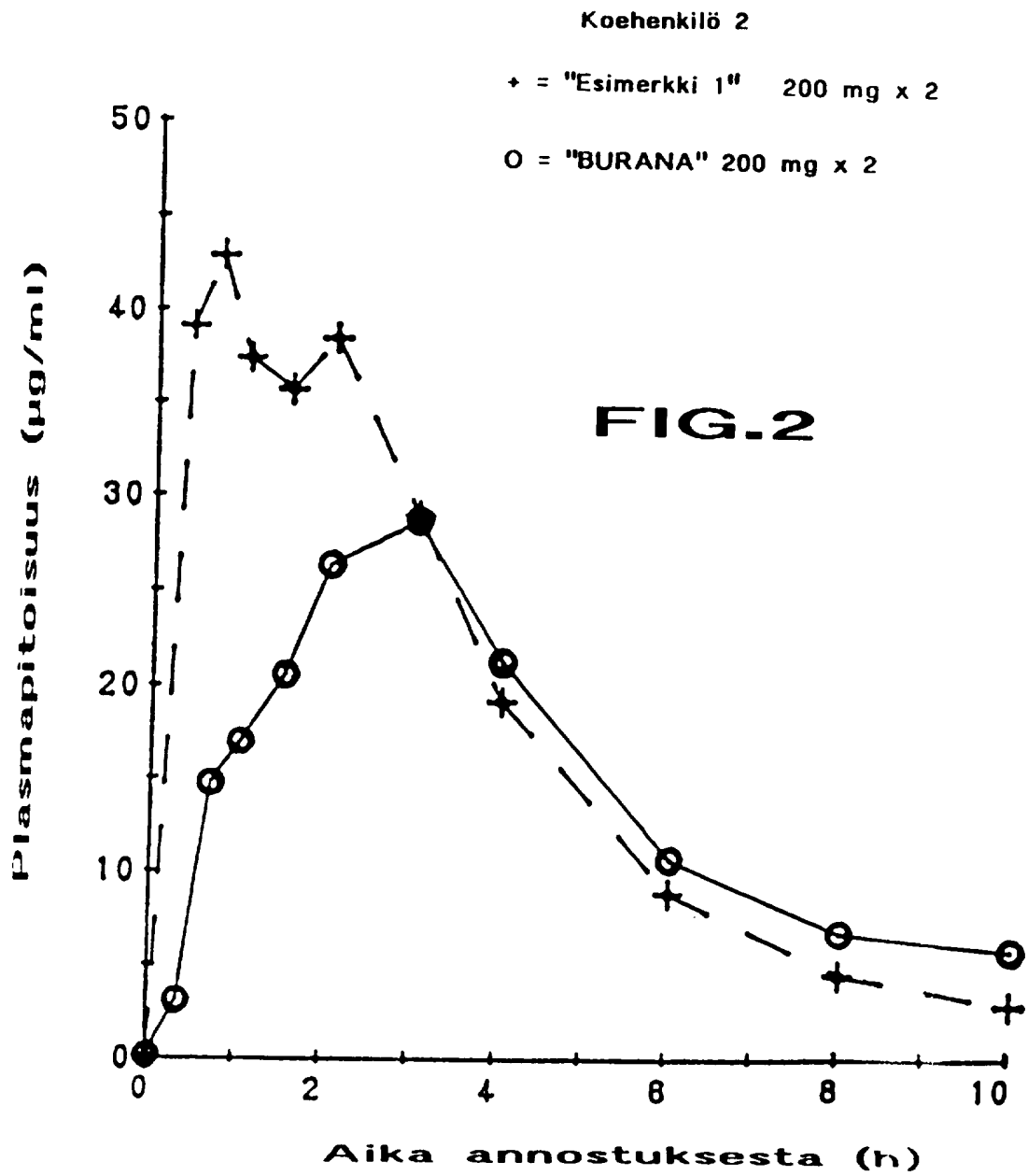
+ = "Esimerkki 1" 200 mg x 2

O = "BURANA" 200 mg x 2



89240

Ibuprofeenin plasmapitoisuus



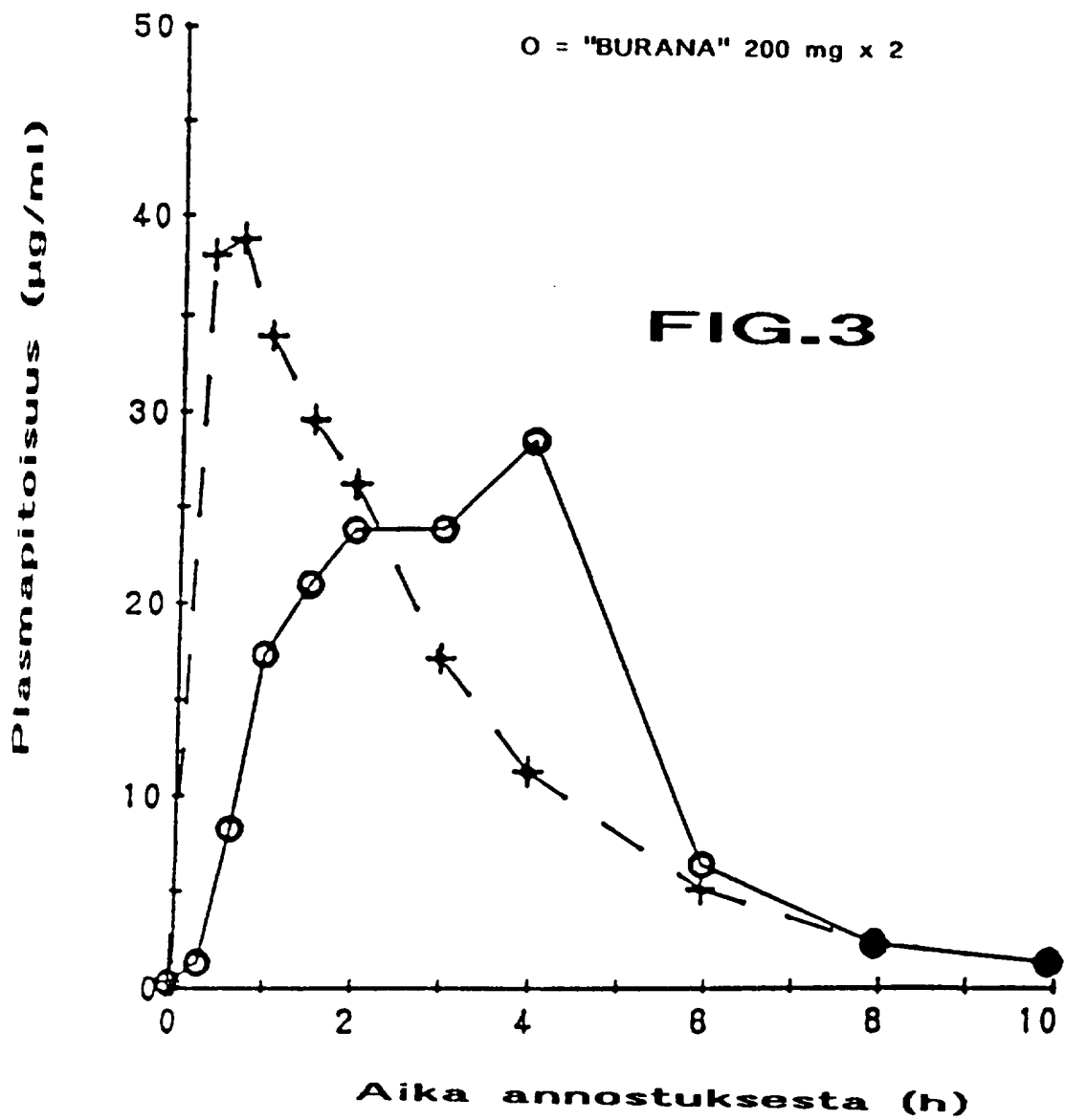
89240

Ibuprofeenin plasmapitoisuus

Koehenkilö 3

+ = "Esimerkki 1" 200 mg x 2

O = "BURANA" 200 mg x 2



89240

Ibuprofeenin plasmapitoisuus

