



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

88580

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 10 06 1993

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

A 61K 31/19, 9/22

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	865227
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	19.12.86
(24) Alkuperä - Löpnummer	19.12.86
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	26.12.87
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	26.02.93
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
25.06.86 CH 2553/86 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Mepha AG, Dornacherstrasse 114, 4147 Aesch, Switzerland, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Seth, Pyare Lal, Krebsenbachweg 8, 4147 Aesch, Switzerland, (CH)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

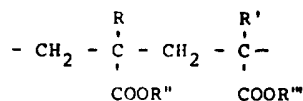
Menetelmä kestovaikutteisen ibuprofeenivalmisteen valmistamiseksi
Förfarande för framställning av ett depotpreparat av ibuprofen

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP A 172014 (A 61K 31/19), EP A 153104 (A 61K 9/52)

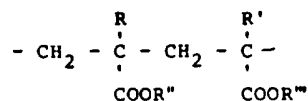
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää kestovaikutteisen ibuprofeenivalmisteen valmistamiseksi. Menetelmän mukaan ibuprofeenia, jonka määrä on vähintään 600 mg tablettia kohti, ja selluloosaan tai selluloosajohdannaisiin perustuvaa sideainetta tai sideaineseosta sekoitetaan keskenään homogeeniseksi seokseksi ja kostutetaan vedellä, seoksesta muodostetaan mikropalloja suulakepuristamalla, mikropallot kuivataan ja päällystetään neutraalin akryylihartsin vesipitoisella dispersiolla, jolloin akryylihartsin keskimääräinen molekyylipaino on 800 000 ja akryylihartsi muodostuu akryylihapo- ja metakryylihapoestereiden kopolymeereistä, joiden osakaava



jossa R ja R' tarkoittavat vetyä tai metyyliä, R'' ja R''' tarkoittavat metyyliä tai etyyliä, tai mikropallot päällystetään vastavalla akryylihartsilla ja kuivataan, päällystetyt mikropallot sekoitetaan hajotusaineen tai hajotusaineseoksen kanssa homogeeniseksi seokseksi ja seoksesta puristetaan tabletteja, joissa tehoaine on mikropalloissa ja jotka vesiväliaineessa nopeasti hajoavat mikropalloiksi.

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av ett ibuprofenpreparat med fördröjd effekt. Enligt förfarandet blandas ibuprofen i en mängd av minst 600 mg per tablett och ett bindemedel eller en bindemedelsblandning, som baserar sig på cellulosa eller cellulosaderivat, med varandra till en homogen blandning och fuktas med vatten, av blandningen bildas mikrosfärer medelst strängsprutning, mikrosfärerna torkas och beläggs med en vattenhaltig dispersion av ett neutralt akrylharts, varvid alkylkortset har en medelmolekylvikt av 800 000 och alkylhartset utgörs av kopolymerer av alkylsyra- och metakrylsyraestrar med delformeln



där R och R' betecknar väte eller metyl och R'' och R''' betecknar metyl eller etyl, mikrosfärerna beläggs med ett motsvarande harts och torkas, de belagda mikrosfärerna blandas med ett desintegrationsmedel eller en desintegrationsmedelsblandning till en homogen blandning och av blandningen pressas tabletter i vilken aktivämnet föreligger i mikrosfärerna och vilka i ett vattenhaltigt medium snabbt sönderfaller i mikrosfärer.

Menetelmä kestovaikutteisen ibuprofeenivalmisteen valmistamiseksi

5 Ibuprofeenin nimellä tunnetulla tehoaineella 2-(4-isobutyrylifenyyli)propionihapolla on hyvien kipuja lievitävien ja tulehduksenvastaisten ominaisuuksiensa ansiosta laaja käyttö lievestä keskinkertaisiin vaihtelevien kiputilojen, pehmytosareuman ja tulehduksellisten ja rappeuttavien nivelsairauksien hoidossa. Verrattuna muihin, ei-steroidisiin tulehduksenvastaisiin valmisteisiin ibuprofeenille on mm. ominaista hyvä vatsasiedettävyyys.

10 Erityisesti nivelreuman ja luu-niveltulehduksen hoidossa suositellaan annosta 900 - 1600 mg päivässä (L.S. Goodman ja A. Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 5. painos, McMillan Publ. Co., New York 1975, s. 343). Teoksen Arzneimittel-Profile/Basisinformation über arzneiliche Wirkstoffe (Govi-Verlag GmbH ja Pharmazeutischer Verlag, Frankfurt am Main (BRD), 2. täydennyspainos, marraskuu 1983, Ibuprofen) mukaan päiväannos on 1200
20 - 1600 mg ja voi yksittäistapauksissa kohota 2400 mg:aan päivässä, mutta ei saisi olla tätä suurempi.

25 Näin suuri annostus on mahdollinen, koska tehoaine poistuu kehosta nopeasti ja täydellisesti eli ibuprofeeni ja sen metaboliitit ovat eliminoituneet täysin 24 tunnin kuluttua viimeisestä annosta. (Arzneimittel-Profile, ibidem).

30 Tähän nopeaan eliminoitumiseen liittyy tosin varjo-puoliakin. Jotta tehoainekonsentraatio organismissa ja erityisesti plasmassa säilyisi koko päivän riittävänä on ibuprofeenin anto toistettava joka toinen tunti. Annostus-
35 kaavio aikuiselle on päivässä esim. 3 kertaa 1 - 2 tablettia 200 mg, 3 tai 4 kertaa päivässä 1 tabletti 400 mg tai 400 mg 4 - 6 tunnin välein.

Tällä yleisesti käytetyllä annostuksella saattaa potilaissa ajan mittaan syntyä haluttomuutta tai vasten-

mielisyyttä lääkitystä kohtaan ja seurauksena on hoidon laiminlyönti. Tehoainemäärien, joiden pitoisuus veressä ylittää jatkuvasti ja selvästi tarvittavan määrän, tiheään nauttimiseen liittyy lisäksi sivuvaikutusten vaara, erityisesti ruoansulatuskanavassa.

Tästä syystä on jo kauan toivottu lääkemuotoa, joka sisältäisi tehoainetta enemmän kuin n. 300 tai 400 mg ja jonka sisältö vapautuisi pitkähkön ajan kuluessa. Tällä tavoin voitaisiin vähentää antotiheyttä ja päivittäisten annosyksikköjen lukumäärää ja samalla pystyttäisiin suuressa määrin tasaamaan tähän saakka pakostakin esiintyvät suuret pitoisuusvaihtelut veressä ibuprofeenikonsentraation hyvin suuren ja hyvin pienen arvon välillä (fluctuating index).

Tämän suuntaisia ehdotuksia onkin riittänyt. Niinpä kuvataan julkaisuissa DE 2 908 794 ja JP 81-30403 A kiinteitä valmisteita ibuprofeenin ja muiden fysiologisesti aktiivisten aineiden vapautumisen hidastamiseksi, jolloin tehoaine on polymeerimatriisissa, joka liukenee mahanesteeseen tai vasta suolinesteeseen. Valmistus tapahtuu siten, että vesiliuoksessa olevaa tehoainetta ja yhtä tai useampaa lasitilaan muutettavissa olevaa monomeriä, esim. etyleeniglykoli- tai trietyleeniglykolidimetakrylaattia polymeroidaan säteilyttämällä, sopivimmin gammasäteillä, lämpötilassa alle 0 °C, edullisesti -20 - -80 °C. Valmis-

teet saadaan mikropallojen tai kovien kalvojen muodossa. Julkaisun DE 903 540 mukaan voidaan kaikenlaisia tehoaineita ja kaikkia vaikutustapoja, mm. ibuprofeenia varten ja myös sakariinia, aspartaamia jne. varten valmistaa kestovaikutteisia jauheita. Tällöin liuoksesta tai dispersiosta, joka sisältää tehoainetta myrkyttömässä polymeerissä, esim. selluloosajohdannaisissa, polyakryylihappoja polymetakryylihappojohdannaisissa, polyvinyyliyhdisteissä, polysiloksaaneissa, polyuretaaneissa jne., poistetaan liuotin tai dispergointiaine ja saadaan näin mikrohiukkasia.

Mainituille menetelmille ei näytä löytyneen käyttöä tekniikan tasolla. Tämä johtuu ensiksi huomattavasta laitetarpeesta ja vaikeuksista käynnistää ja säätää polymerointi lämpötilassa -20 - -80 °C tai poistaa liuotin erittäin tarkoin liuoksesta. Mutta tärkein syy on, että käytännössä on mahdotonta valmistaa näiden menetelmien mukaan kiinteitä, runsaasti ibuprofeenia sisältäviä valmisteita.

Markkinoille on kuitenkin ilmaantunut kesto-vaikutteisia valmisteita, mm. tuotteet Dologit[®] Retard tai Novogent[®] N (Rote Liste, Editio Cantor, Aulendorf/BRD 1984), jotka kapselimuodossa sisältävät 400 mg tai 300 mg ibuprofeenia kapselia kohti. Kapseleita nautitaan tavallisesti 2 x 2 kapselia päivässä; päivittäinen kokonaisannos voi olla kuuteen kapseliin saakka. EP-patenttihakemuksen 61 217 mukaiset kesto-vaikutteiset kovagelatiinikapselit sisältävät myös 300 mg ibuprofeenia; suositeltava annostus on kaksi kapselia kahdesti päivässä 12 tunnin välein. Valmistus tapahtuu päällystyskattilassa; ibuprofeenijauhe sidotaan pallomaisen ytimen, joka muodostuu sokerista ja tärkkelyksestä, pinnalle pieniviskoosisen polyvinyylipyrrolidonin avulla ja sitten pienet pallot päällystetään suuriviskoosisella polyvinyylipyrrolidonilla ja suljetaan kapseleihin.

Suurimpiin kaupan oleviin kapseleihin - vakio koko 0 tai 00, voidaan tunnetusti sijoittaa pieniä palloja tai pellettejä vastaamaan enintään 350 mg tehoainetta. Tästä syystä yllä kuvattu hoitokaavio on tarpeen, vaikka se ei mitenkään vastaa johdannossa asetettuja vaatimuksia. Valmistusmenetelmä on lisäksi hyvin työläs, koska moninkertainen päällystäminen ja liuottimen haihduttaminen vaativat paljon aikaa.

Näillä valmisteilla aikaansaadaan tosin vaadittu pitkäaikaisvaikutus, mutta ne eivät kuitenkaan ole tarkoituksenmukaisia, koska annosyksikön suuruus (300 tai 400 mg) on niissä yhtä suuri kuin perinteisissä tableteissa

eikä näin ollen mahdollista annostuksen pienentämistä halutulla tavalla.

Yritykset valmistaa pitkävaikutteisia valmisteita, jotka sisältävät esim. 600 - 800 mg tehoainetta, ovat toisaalta epäonnistuneet. Ibuprofeenin sulamispiste on matala (75 - 77 °C) ja laskee edelleen sekoitettaessa se tavanomaisten täyteaineiden kanssa. Niinpä tabletointipaine riittää sulattamaan tehoaineen osaksi. Tämä tekee kiintomassan tahmeaksi ja tabletointi hankaloituu tästä syystä huomattavasti. Nämä seikat ovat erityisen haitallisia valmistettaessa pitkävaikutteisia valmisteita, jotka usein sisältävät rasvoja tai vastaavia matalalla sulavia apuaineita, esim. lipidejä kuten öljyjä tai parafiineja julkaisun JP 84-122 425 A mukaan.

Kaikista ponnisteluista huolimatta ei siis tähän saakka ole pystytty valmistamaan ibuprofeenin lääkemuotoa, jota suuren tehoainepitoisuudensa ja organismissa tapahtuvan vapautumisensa ansiosta voitaisiin antaa vain yhtenä yksikkönä tai kaksi kertaa päivässä.

Nyt on keksitty farmaseuttinen valmiste, joka sisältää yllättävän suuren ja tähän saakka saavuttamattomissa olleen määrän ibuprofeenia ja josta tehoaine vapautuu organismiin säädellyllä tavalla pitkäkhön ajan eli voidaan vihdoin täyttää jo kauan sitten asetetut vaatimukset.

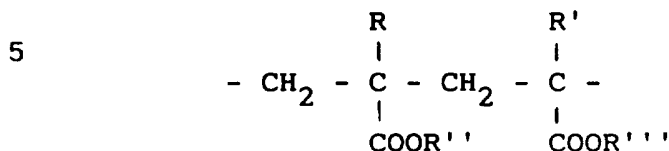
Valmiste on tablettien muodossa, jotka sisältävät tehoainetta mikropallojen muodossa, jotka vesiväliaineessa hajoavat nopeasti mikropalloiksi ja joiden koostumus on:

a) ibuprofeenia vähintään 600 mg ja

b) selluloosaan ja selluloosajohdannaisiin pohjautuvaa sideainetta tai sideaineseosta, jolloin molemmat muodostavat homogeenisen, mikropallojen muodossa olevan seoksen, jolloin mikropallot on päällystetty kalvolla, joka muodostuu

c) neutraalista akryylihartseista, jonka keskimääräinen molekyylipaino on 800 000 ja joka muodostuu akryy-

lihappoja metakryylihappoesterien sekapolymeereista, joiden osakaava on

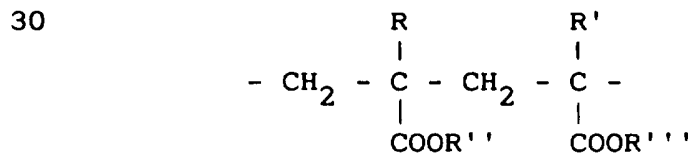


jossa R ja R' ovat vety tai metyyli ja R'' ja R''' ovat metyyli tai etyyli, tai vastaavasta akryylihartsista, ja seoksesta, joka muodostuu päällystetyistä mikropalloista ja

d) hajotusaineesta tai hajotusaineseoksesta, puristetaan tabletteja.

Edullisen toteuttamismuodon mukaisesti tabletit on päällystetty lakkakalvolla.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle kesto-vaikutteisen ibuprofeenivalmisteen valmistamiseksi on tunnusomaista, että sekoitetaan keskenään ibuprofeeni määränä vähintään 600 mg tablettia kohti ja selluloosaan ja selluloosajohdannaisiin pohjautuva sideaine tai sideaineoseos homogeeniseksi seokseksi ja kostutetaan, seoksesta suulakepuristetaan mikropalloja, mikropallot kuivataan, päällystetään neutraalin akryylihartsin vesipitoisella dispersiolla, jolloin akryylihartsin keskimääräinen molekyylipaino on 800 000, ja se muodostuu akryylihappo- ja metakryylihappoesterien sekapolymeereistä, joiden osakaava on



jossa R ja R' ovat vety tai metyyli ja R'' ja R''' ovat metyyli tai etyyli, tai päällystetään vastaavalla akryylihartsilla ja kuivataan, päällystetyt mikropallot ja enin-

tään 15 % hajotusaine tai hajotusaineiden seosta sekoitetaan homogeeniseksi seokseksi ja seoksesta puristetaan tabletteja, joissa tehoaine sijaitsee mikropalloissa ja jotka vesipitoisessa väliaineessa nopeasti hajoavat mikropalloksi. Haluttaessa saadut tabletit päällystetään lakka-

Sopivia sideaineita ovat erityisesti selluloosa ja vesiliukoiset selluloosajohdannaiset kuten metyyli-

10 selluloosa, etyyli-

selluloosa, karboksime-

tyyli-

selluloosa (tunnetaan myös nimellä selluloosaglykolaatti), hydroksietyyli-

selluloosa, hydroksipropyli-

selluloosa ja selluloosa-

etaanisulfonihappo. Ks. myös lisäksi Ullmanns Encyklopä-

die der technischen Chemie, 4. painos, osa 9, s. 192-212,

Verlag Chemie GmbH, Weinheim (BRD) 1975.

15 Monista yllä mainitunlaisista akryylihartseista on keksinnön tarkoituksia varten osoittautunut erityisen hyväksi akryylihartsi, joka on kaupan nimellä Eudragit E 30 D (Röhm Pharma GmbH, Darmstadt, BRD).

Hajotusaineina voidaan käyttää mm. polyvinyyli-

20 pyrrolidonia, tärkkelystä, jotakin tärkkelyseetteriä, karboksime-

tyyli-

litärkkelystä (tunnetaan myös nimellä tärkkelysgly-

kolaatti), jotakin pektiiniä ja muita tavanomaisia turvotusaineita kuten selluloosaa jne.

Keksinnön mukaisesti valmistetut tabletit voivat

25 sisältää niinkin suuria määriä kuin esim. 600 - 1200 mg

ibuprofeenia, jopa enemmänkin. Tämä määrä ei itse asiassa riipu niinkään tilavuudesta, jonka voidaan olettaa poti-

laan enintään pystyvän nielemään tabletin muodossa, eikä kaupan olevien kapselienkaan tilavuudesta, vaan yksinomaan

30 tabletointikoneen meistin muodosta ja koosta.

00001000 00000000

Esimerkkejä

Valmistettiin seuraavan koostumuksen omaavia tabletteja:

	<u>Esim. 1</u>	<u>Esim. 2</u>	<u>Esim. 3</u>
Ibuprofeenia	800,0 mg	800,0 mg	600,0 mg
Mikrokiteistä selluloosaa Avicel® PH 102 (1)	130,0 mg	133,3 mg	100,0 mg
Mikrokiteistä selluloosaa + 8 & karboksimeetyylisel- luloosaa Avicel® RC 581 (1)	130,0 mg	133,3 mg	100,0 mg
Hydroksiipropyyliselluloosaa Pharmacoat® 603 (2)	40,0 mg	40,0 mg	30,0 mg
Akryylihartsia Eudragit® E 30 D (3)	53,0 mg	53,3 mg	40,0 mg

A

Esimerkkejä (jatkoa)

	<u>Esim. 1</u>	<u>Esim. 2</u>	<u>Esim. 3</u>
Erittäin disperssää pii- dioksidia Aerosil® 200	(4) 15,0 mg	13,0 mg	10,0 mg
Magnesiumstearaattia	12,0 mg	12,0 mg	9,0 mg
Talkkia	30,0 mg	60,0 mg	45,0 mg
Silloitettua, liukenema- tonta homopolymeeriä, jonka muodostavat N-vinyyli-2-pyrrolidoni Crispovidone [®] NF Polyplasdone [®] XL 10	(5) 50,0 mg	-	-
Vajaasubstituoidun kar- boksimeytyylitärkkelyksen natriumsuolaa, US-farmakopea XXI Explotab [®] Primojel [®]	(6) 10,0 mg ----- 1270 mg	60,0 mg ----- 1305 mg	45,0 mg ----- 979 mg

B

- (1) Valmistaja: FMC Corporation, Chicago (IL, U S A)
- (2) Valmistaja: Shin-Etsu Chemical Co., Cellulose Div., Tokio (Japani)
- (3) Valmistaja: Röhm Pharma GmbH, Darmstadt (BRD)
- (4) Valmistaja: Degussa AG, Frankfurt am Main (BRD)
- (5) Valmistaja: GAF Corporation, Wayne (NJ, U S A)
- (6) Valmistaja: AVEBE International Marketing and Sales, Foxhol (Alankomaat)

A:lla merkityt aineet sekoitetaan keskenään kostut-
taen vedellä tai sideaineen vesiliuoksella ja kosteasta
seoksesta muodostetaan mikropalloja Spheronizer-laitteella
(pyöristyskoneella) ja mikropallot kuivataan lopuksi ilma-
virrassa 45 °C:ssa. Kuivatut mikropallot päällystetään
5 mainitun akryylihartsin vesisuspensiolla leijukerrosme-
telmän avulla n. 30 °C:ssa. Tämän jälkeen sekoitetaan
päällystetyt mikropallot ja kirjaimella B merkityt aineet
sekoituskoneessa ja saadusta seoksesta puristetaan tablet-
10 teja. Tämän jälkeen tabletit päällystetään edullisesti
lakkakalvolla päällystyskattilassa.

Esimerkkien 1, 2 ja 3 mukaan valmistettujen tab-
lettien liukenemisnopeus veteen määritettiin seuraavien
menetelmien mukaan:

15 Ohje: Yhdysvaltain farmakopea XXI (1985), s. 1143
Laitteisto: Laite 1, 150 kierr/min, pyörivä kori
Väliaine: Vesipitoinen fosfaattipuskuri, pH 6,5
Tilavuus: 900 ml
Näytetilavuus: 1 ml
20 Näytteenoton ajankohta: 30, 60, 120, 180, 240, 300, 360,
420 minuutin kuluttua
Mittaus: Spektroskooppisesti 221 nm UV

Tulokset osoittavat, että ibuprofeeni vapautuu tab-
leteista ajan funktiona seuraavina määrinä (keskiarvoja):

25		<u>Esim. 1</u>	<u>Esim. 2</u>
	1 tunnin kuluttua	21,6 %	27,6 %
	1 tunnin kuluttua	37,8 %	42,8 %
	4 tunnin kuluttua	61,9 %	64,4 %
	7 tunnin kuluttua	80,5 %	76,8 %
30	10 tunnin kuluttua	99,7 %	94,0 %

Vesiväliaineessa tehoaine vapautuu siis n. 10 tun-
nissa lähes kvantitatiivisesti keksinnön mukaisesti val-
mistetuista tableteista. Vapautumisen ajallisesta kulusta
voidaan havaita, että tabletit hajoavat nopeasti ja että
35 vapautuminen jatkuu säännönmukaisesti. Näistä seikoista

johtuen organismin veressä syntyy jo lyhyen ajan kuluttua nauttimisesta tehokas ja pysyvä pitoisuustaso, kuten kliiniset tutkimukset osoittivat.

Valmisteiden tehon toteamiseksi määritettiin niiden
5 käyttöosuus (bioavailability) kahdella erillisellä in vivo- tutkimuksella ja verrattiin ibuprofeenin muiden galeenisten formulaattien vastaaviin tuloksiin. IPHAR, Institut für Klinische Pharmakologie GmbH, Höhenkirchen (BRD), suoritti mainitut in vivo- tutkimukset elokuussa, syyskuussa
10 ja lokakuussa ja vastaavasti marraskuussa ja joulukuussa 1984 viidellä ja vastaavasti kahdeksalla vapaaehtoisella, terveellä, miespuolisella koehenkilöllä.

Ensimmäisessä in vivo- tutkimuksessa vertailtiin seuraavia kestoaiikutteisia valmisteita:

- 15 (A) Novogent® N, kapsleita 300 mg, valmistaja: Temmler-Werke, Vereinigte Chemische Fabriken, Marburg (BRD)
(B) Dolgit® retard, kapsleita 400 mg, valmistaja: Dolorgiet Arzneimittelfabriken Peter Doll KG, Bonn (BRD)
(C) MP 031, lakkatabletteja 600 mg esimerkin 3 mukaan
20 (keksinnön mukainen), ja ei-kestoaiikutteinen valmiste eli
(D) Brufen® rakeita 400 mg, valmistaja: Afolf Klinge u. Co., München (BRD)

Jokainen koehenkilö sai viikon välein suun kautta yksittäisannoksena 400 mg Dolgit retard (B) tai Brufen (D)
25 ja 600 mg Novogent N (kaksi kapselia 300 mg, A) tai lakkatabletti MP 031 600 mg (C).

Toisessa in vivo- tutkimuksessa verrattiin keskenään seuraavat kestoaiikutteiset valmisteet:

- MP 031, lakkatabletteja 600 mg esimerkin 3 mukaan (keksinnön mukainen)
30 MP 031', lakkatabletteja 800 mg esimerkin 1 mukaan (keksinnön mukainen)
Fenbid® retard, kapsleita 300 mg, valmistaja: Smith, Kline & French Laboratories Ltd., Welwyn Garden City
35 (Hertfordshire, Englanti)

ja yllä mainittu, ei kesto-vaikutteinen valmiste
Brufen[®], rakeita 400 mg, valmistaja; Adolf Klinge u. Co.,
München (BRD)

5 Jokainen kahdeksasta koehenkilöstä sai viikon vä-
lein suun kautta yksittäisannoksena 600 mg MP 031, 800 mg
MP 031[•], 600 mg Fenbid retard (kaksi kapselia 300 mg) tai
800 mg Brufen (kaksi raketta 400 mg).

10 Jokaisesta koehenkilöstä otettiin verinäytteitä
määrätyn aikataulun mukaan ja näytteistä erotettiin plas-
ma ibuprofeenipitoisuuden määrittämistä varten. Määrittä-
minen tapahtui menetelmän S.F. Lockwood ja J.C. Wagner (Journal of
Chromatography 232 (1982), 335-343)) mukaan suurpaineen-
tekromatografisesti.

15 Plasmasta eri ajankohtina mitatuista ibuprofeeni-
pitoisuuksista laskettiin seuraavaan taulukkoon kootut
parametrit:

- maksimipitoisuus, C_{maks}
- aika maksimipitoisuuden saavuttamiseen, t_{maks}
- pitoisuuskäyrien rajoittama pinta-ala, AUC
- 20 - keskimääräinen viipymisaika, MRT, ja
- eliminoitumisen puoliintumisaika, $t_{1/2}$.

Parametri	Koehenkilö					$\bar{x}$	SD
	1	2	3	4	5		
A	C_{maks} 2,5 56,38 8,82 8,36	15,17 6,0 134,23 8,16 5,77	13,36 2,5 140,36 10,60 6,27	9,73 3,0 93,15 9,65 5,11	13,95 2,5 127,70 9,83 5,35	11,95 3,4 114,67 9,35 6,44	4,49 1,8 39,20 1,08 1,34
B	C_{maks} 4,0 66,00 6,07 2,21	16,14 4,0 108,35 5,61 2,30	17,07 2,5 133,49 6,49 3,65	10,42 2,5 65,81 5,37 2,96	7,06 12,0 115,04 14,14 -	12,78 5,6 105,72 8,19 2,72	4,69 4,3 28,53 4,00 0,81
C	C_{maks} 4,0 27,05 6,79 3,52	23,11 4,0 142,24 6,31 2,45	25,92 3,0 198,84 7,53 4,48	- - - - -	12,25 4,0 157,46 10,89 3,56	16,25 3,8 131,40 7,88 3,50	10,23 0,5 73,56 2,07 0,83
D	C_{maks} 1,5 13,54 2,69 1,65	37,05 0,8 92,47 2,43 1,57	37,89 1,5 140,07 4,04 2,11	27,33 1,5 76,47 3,21 1,64	12,07 8,0 131,22 9,11 3,99	22,84 2,9 94,32 4,57 2,33	17,19 3,4 57,69 3,11 1,13

Ibuprofeenin farmakokineettiset parametrit määritettyinä viidellä terveellä koehenkilöllä, kun suun kautta oli annettu valmisteita Novogent N (A, 600 mg), Dolgit retard (B, 400 mg), MP 031 (C, 600 mg) tai Brufen (D, 400 mg).

C_{maks} = maksimipitoisuus plasmassa ($\mu\text{g ml}^{-1}$)
 t_{maks} = aika maksimipitoisuuden saavuttamiseen plasmassa (h)
 AUC = plasmapitoisuuskäyrän rajoittama pinta-ala ($\mu\text{g ml}^{-1}\cdot\text{h}$)
 MRT = keskimääräinen viipymisaika (h)
 $t_{1/2}$ = eliminoitumisen puoliintumisaika (h)
 $\bar{x}$ = keskiarvo
 SD = keskihajonta

Taulukko 1

Parametri	Koehenkilö								$\bar{x}$	SD	
	1	2	3	4	5	6	7	8			
MP 031	$C_{\max}$	14,41	16,08	27,21	27,25	17,40	7,33	19,14	15,63	18,06	6,63
	$t_{\max}$	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*	$C_{\max}$	11,60	14,51	27,60	25,20	17,02	15,18	21,36	19,54	19,00	5,50
	$t_{\max}$	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	$C_{\max}$	14,78	13,36	22,11	21,72	13,39	25,69	14,85	17,52	17,93	4,68
	$t_{\max}$	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	$C_{\max}$	49,01	59,29	90,39	54,57	56,37	49,11	27,12	55,36	55,15	17,41
	$t_{\max}$	1,0	1,5	2,0	2,5	0,5	2,5	1,0	1,5	1,6	0,7
	AUC	318,04	284,44	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	

Ibuprofeenin farmakokineettiset parametrit määritettyinä kahdeksalla terveellä koehenkilöllä, kun suun kautta oli annettu valmisteita MP 031 (600 mg), MP 031* (800 mg), Fenbid retard (600 mg) tai Brufen (800 mg).

$C_{\max}$ = maksimipitoisuus plasmassa ($\mu\text{g ml}^{-1}$)
 $t_{\max}$ = aika maksimipitoisuuden saavuttamiseksi plasmassa (h)
AUC = plasmapitoisuuskäyrän rajoittama pinta-ala ($\mu\text{g ml}^{-1}\cdot\text{h}$)
MRT = keskimääräinen viipymisaika (h)
 $t_{1/2}$ = eliminoitumisen puoliintumisaika (h)
 $\bar{x}$ = keskiarvo
SD = keskihajonta

Eri galeenisten antomuotojen plasmapitoisuuden aikakäyrien välillä oli selviä eroja. Brufenilla (D) oli suurimmat maksimipitoisuuden C_{maks} -arvot plasmassa ja lyhin aika maksimipitoisuuden t_{maks} saavuttamiseksi ja keskimääräisen viipymisen MRT-arvot ja puoliintumisaika $t_{1/2}$ olivat pienimmät, mikä olikin odotettavissa ei-kestovaikutteiselta formulaatilta.

Lasketut arvot pitoisuuskäyrien pinta-alalle AUC ovat mitta eri formulaattien käyttöosuudelle. Taulukosta 1 ilmenee, että keksinnön mukaisesti saadulla valmisteella (C) on suurin AUC-arvo eli 131,40, joka epäilemättä johtuu suuren tehoainemäärän ja sen hidastetun vapautumisen yhteisvaikutuksesta. Taulukon 2 mukaan kestovaikutteisista formulaateista keksinnön mukaisesti saaduilla valmisteilla MP 031 ja MP 031' on suurimmat AUC-arvot eli 170,67 ja vastaavasti 213,14, ts. suurin käyttöosuus.

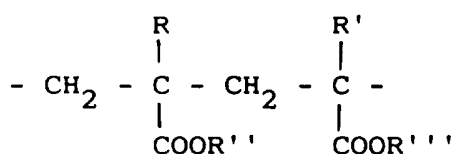
Mutta ratkaisevana etuna on, että keksinnöllä on aikaansaatu valmiste, joka pitkävaikutteisessa yksittäisannoksessa sisältää vähintään 2 - 3 kertaa suuremman määrän tehoainetta kuin tähän saakka on ollut mahdollista. Mutta ei ollut mitenkään odotettavissa, että lisäämällä mikropalloihin vain 10 - 15 % ulkofaasia (esimerkeissä 1, 2 ja 3 B:llä merkittyjen aineiden kokonaismäärä) oli mahdollista valmistaa tabletti, joka, vaikkakin sisältää 600 mg tai enemmän ibuprofeenia, ei ole liian suuri nautittavaksi (ts. nieltäväksi) ja joka vesiväliaineessa hajoaa yhtä nopeasti kuin mikä tahansaperinteinen (eli raemassasta tai jauheesta puristamalla valmistettu) tabletti.

Mikropallot, jotka hajoamisen seurauksena ovat vapautuneet mahassa, tavallaan "uivat" jatkuvasti suolta kohti suuressa määrin riippumatta mahan ajoittaisesta tyhjentymisestä ja säilyttävät kestovaikutteisuutensa koko läpikulun ajan. Erinomaisen tehonsa ansiosta, joka ilmenee hyvänä käyttöosuutena, on lääketieteen käyttöön siis asetettu valmiste, joka mahdollistaa yllä kuvattujen oireiden

menestyksellisen hoitamisen siten, että potilasta rasitetaan mahdollisimman vähän (päivittäisten annosten lukumäärä ja annosyksikköjen lukumäärä annosta tai päivää kohti).

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kestovaikutteisen ibuprofeenivalmisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että sekoitetaan keskenään ibuprofeeni määränä vähintään 600 mg tablettia kohti ja selluloosaan ja selluloosajohdannaisiin pohjautuva sideaine tai sideaineseos homogeeniseksi seokseksi ja kostutetaan, seoksesta suulakepuristetaan mikropalloja, mikropallot kuivataan, päällystetään neutraalin akryylihartsin vesipitoisella dispersiolla, jolloin akryylihartsin keskimääräinen molekyylipaino on 800 000, ja se muodostuu akryylihapo- ja metakryylihapoesterien sekapolymeereistä, joiden osakaava on



jossa R ja R' ovat vety tai metyyli ja R'' ja R''' ovat metyyli tai etyyli, tai päällystetään vastaavalla akryylihartsilla ja kuivataan, päällystetyt mikropallot ja enintään 15 % hajotusaine tai hajotusaineiden seosta sekoitetaan homogeeniseksi seokseksi ja seoksesta puristetaan tabletteja, joissa tehoaine sijaitsee mikropalloissa ja jotka vesipitoisessa väliaineessa nopeasti hajoavat mikropalloksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että saadut tabletit päällystetään lisäksi lakkakalvolla.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että ibuprofeenin käyttömäärä on 600 - 1200 mg tablettia kohti.

4. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että sideaine sisältää mikrokä-

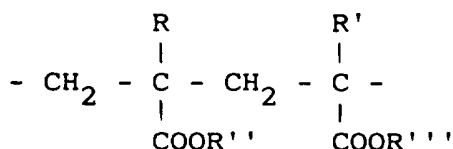
teistä selluloosaa ja vesiliukoista selluloosajohdannais-
ta.

5 5. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että akryylihartsina käytetään
tuotetta Eudragit® E 30 D.

6. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että hajotusaineena käytetään sel-
luloosaa, tärkkelystä, tärkkelyseetteriä, pektiiniä tai
samalla tavoin toimivaa turvotusainetta.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av ett depotpreparat av ibuprofen, k ä n n e t e c k n a t därav, att
 5 ibuprofen i en mängd av åtminstone 600 mg per tablett och ett bindemedel eller en blandning av bindemedel baserade på cellulosa och cellulosaderivat blandas sinsemellan till en homogen blandning och fuktas, blandningen formas genom extrusion till mikrosfärer, dessa torkas och överdras med
 10 en vattenhaltig dispersion av ett neutralt akrylharts med en genomsnittlig molekylvikt av 800 000 och bestående av sampolymerer av akrylsyra- och metakrylsyraestrar med delformeln:



20 i vilken R och R' anger väte eller metyl och R'' och R''' anger metyl eller etyl, eller överdras med ett motsvarande akrylharts och torkas, de överdragna mikrosfärerna blandas med högst 15 % av ett sprängmedel eller en blandning av sprängmedel till en homogen blandning och blandningen pressas till tabletter, i vilka det aktiva ämnet
 25 finns i mikrosfärerna och vilka i vattenhaltigt medium snabbt sönderfaller i mikrosfärer.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att de erhållna tabletterna ytterligare överdras med ett lackskikt.
 30

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att ibuprofen används i en mängd av 600 - 1200 mg per tablett.

4. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att bindemedlet innehåller mikrokristallin cellulosa och ett vattenlösligt cellulosa-derivat.
 35

5. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2,
k ä n n e t e c k n a t därav, att som akrylharts används
produkten Eudragit® E 30 D.

5 6. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2,
k ä n n e t e c k n a t därav, att som sprängmedel an-
vänds cellulosa, stärkelse, en stärkelseeter, ett pektin
eller ett svällmedel som verkar på motsvarande sätt.