



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN



F1000107878B

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 107878 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

31.10.2001

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

A61K 31/192, 9/16

(21) Patentihakemus - Patentansökning

941046

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

04.03.1994

(24) Alkupäivä - Löpdag

25.08.1992

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

04.03.1994

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan

PCT/EP92/01953

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

06.09.1991 GB 9119052 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •The Boots Company PLC, 1 Thane Road West, Nottingham NG2 3AA, Nottinghamshire, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Atkin,Graham John, c/o The Boots Company PLC, 1 Thane Road West, Nottingham NG2 3AA, Nottinghamshire, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 •Drew,Peter, c/o The Boots Company PLC, 1 Thane Road West, Nottingham NG2 3AA, Nottinghamshire, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 •Turner,John Leslie, c/o The Boots Company PLC, 1 Thane Road West, Nottingham NG2 3AA, Nottinghamshire, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab
Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Farmaseuttinen menetelmä
Farmaceutiskt förfarande

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Menetelmä farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi kasaantumien muodossa, jotka käsittävät 70 - 97 paino-% 2-(4-isobutyylifenyyli)propionihappoa tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja 3 - 30 paino-% tärkkelyskomponenttia, mainittu menetelmä käsittää vaiheet a) emulsion muodostaminen, joka käsittää 1) 70 - 97 paino-% 2-(4-isobutyylifenyyli)propionihappoa tai sen suolaa, 2) liuotinsysteemin, 3) 3 - 30 paino-% tärkkelyskomponenttia, 4) vettä ja mahdollisesti 5) pintaaktiivisen aineen; b) kiteytyminen, jolloin valmistetaan suspensio, joka käsittää 2-(4-isobutyylifenyyli)propionihapon tai sen suolan kiteet läheisessä kontaktissa tärkkelyskomponentin kanssa; c) mainitun

suspension sekoittaminen, jolloin muodostetaan kasaantumia, jotka käsittävät tassaaisesti jakautuneen seoksen, jonka muodostavat 2-(4-isobutyylifenyyli)propionihappo tai sen suola ja tärkkelyskomponentti; d) mainittujen kasaantumien talteen ottaminen ja mahdollisesti; e) mainittujen kasaantumien kuivaus.

Kuvataan myös farmaseuttiset formulaatiot, jotka käsittävät 90 - 99,98 paino-% tällaista koostumusta yhdessä 0,02 - 10 %:n kanssa farmaseuttisesti hyväksyttävää täyteainetta, jotka formulaatiot ovat sopivia puristettavaksi suoraan tableteiksi.

Edullisesti tärkkelyskomponentti käsittää maissitärkkelyksen ja esigeeliytetyn maisitärkkelyksen seoksen.

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av en farmaceutisk komposition i form av agglomerat, vilka omfattar 70 - 97 vikt-% av 2-(4-isobutylfenyl)propionsyra eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav och 3 - 30 vikt-% av en stärkelsekomponent, varvid förfarandet omfattar steg, vid vilka man a) bildar en emulsion, vilken omfattar 1) 70 - 97 vikt-% av 2-(4-isobutylfenyl)propionsyra eller ett salt därav, 2) ett lösningsmedelssystem, 3) 3 - 30 vikt-% av stärkelsekomponenten, 4) vatten och valfritt 5) ett ytaktivt medel; b) kristalliserar för framställning av en suspension, som omfattar kristaller av 2-(4-isobutylfenyl)propionsyra eller dess salt i intim kontakt med stärkelsekomponenten; c) omrör nämnda suspension för bildande av agglomerat, vilka innehåller en jämnt fördelad blandning av 2-(4-isobutylfenyl)propionsyra eller ett salt därav och stärkelsekomponenten; d) tillvaratar nämnda agglomerat och valfritt; e) torkar nämnda agglomerat. Uppfinningen avser även farmaceutiska sammansättningar, vilka innehåller 90 - 99,98 vikt-% av en sådan komposition tillsammans med 0,02 - 10 % av en farmaceutiskt godtagbar excipient, och vilka är lämpliga för direkt komprimering till tabletter. Företrädesvis innehåller stärkelsekomponenten en blandning av majsstärkelse och för-gelad majsstärkelse.

Farmaseuttinen menetelmä

Tämä keksintö koskee menetelmää farmaseuttisten koostumusten valmistamiseksi, jotka koostumukset sisältävät 2-(4-isobutyryylifenyyli)propionihapon tai sen suolan, koostumuksia, jotka ovat valmistetut mainitulla menetelmällä, ja farmaseuttisia formulaatioita, jotka sisältävät mainittuja koostumuksia.

(±)-2-(4-isobutyryylifenyyli)propionihappo, ibuprofeeni, on voimakas ja hyvin siedettävä tulehduksen vastainen, analgeettinen ja kuumeen vastainen yhdiste. Raseeminen seos koostuu kahdesta enantiomeeristä, nimittäin S(+)-2-(4-isobutyryylifenyyli)propionihaposta tai S(+)-ibuprofeenista ja R(-)-2-(4-isobutyryylifenyyli)propionihaposta tai R(-)-ibuprofeenista. Tiedetään, että S(+)-ibuprofeeni on aktiivinen aine ja että jonkin verran R(-)-ibuprofeenia muuttuu S(+)-ibuprofeeniksi ihmisissä. Lääkettä on markkinoitu raseemisena seoksena, mutta viimeaikainen todiste on ehdottanut, kuitenkin, että tietyissä tapauksissa voi olla edullista antaa S(+)-ibuprofeenia.

Yksinkertaisin ja edullisin tapa valmistaa tabletti, on sekoittaa kuivana aktiivinen ainesosa halpojen, helposti saatavissa olevien täyteaineiden kanssa ja sitten puristaa saatu seos suoraan tableteiksi. Esimerkiksi aspiriini voidaan sekoittaa kuivana tärkkelyksen kanssa ja puristaa seos suoraan tableteiksi. Tämä menetelmä ei ole sopiva ibuprofeenille, koska tyydyttäviä tabletteja ei saada aikaan. Sen sijaan märkägranulaatiomenetelmää käytetään yleensä valmistamaan tabletteja, jotka sisältävät ibuprofeenia. Tämä tarkoittaa, että tarvitaan ylimääräisiä menetelmävaiheita, jotka nostavat tabletointimenetelmän kustannuksia.

Ylimääräinen ongelma on se, että kun ibuprofeeni märkägranuloidaan tavanomisilla menetelmillä, on ollut tarpeellista sisällyttää suhteellisen suuri prosenttiosuus

täyteaineita, jotta valmistetaan tyydyttäviä tabletteja. Tuloksena, tabletin kokoa suurennetaan ja siten suuret annostabletit ovat alentaneet hyväksyttävyyttä tietyille potilaille. Siksi on olemassa tunnustettu tarve menetelmälle pienempien ibuprofeenitablettien valmistamiseksi, jotka sisältävät suuren prosenttiosuuden lääkettä, ja halvalle, yksinkertaiselle menetelmälle ibuprofeenikoostumuksen valmistamiseksi, joka voidaan puristaa suoraan tableteiksi. Erilaisia menetelmiä on ehdotettu, mutta täysin tyydyttävää ratkaisua ei ole vielä löydetty.

Julkaistu US 4 609 675 keskustelee märkägranulaattien ongelmista, jotka granulaatit sisältävät ibuprofeenia, ja esittää granulaatin, joka käsittää 85 - 99 % ibuprofeenia ja 1 - 15 % croscarmellose-natriumia, suhteellisen kallis täyteaine. Granulaatti muodostetaan kuivaseostamalla komponentit, viemällä saatu seos rullapuristimen läpi tai käsittelemällä koostumusta iskumenetelmällä ja tämän jälkeen viimeistelemällä saatu materiaali.

Julkaisussa Journal of Pharmaceutical Sciences Vol. 78, p68 (1989) esitetään menetelmä ibuprofeenin mikropallojen valmistamiseksi, jotka pallot vapautuvat kontrolloidusti, akryylipolymeerien kanssa kasaantumisella etanoli/vesisysteemissä. Ei ole olemassa ehdotusta, että tätä menetelmää voitaisiin käyttää valmistettaessa tavanomaisesti vapautuvia tabletteja, joilla on kontrolloitava mikrorakenne, valmistuksessa.

Julkaistu EP 298 666 kuvaa sumutuskuivatun ibuprofeenikoostumuksen, joka on sopiva puristettavaksi suoraan tableteiksi, jotka koostuvat oleellisesti sumutuskuivatus-
ta ibuprofeenin dispersiosta vedessä, esigelatinisoidusta
tärkkelyksestä, hajotusaineesta ja kostutusaineesta ibuprofeenia varten. Se esittää myös tabletit, jotka ovat valmistetut mainituista koostumuksista. Tällä menetelmällä on monia haittoja. Kaksi päähaittaa ovat ne, että saadun granulaatin fysikaalisia ominaisuuksia ei voida helposti

säätää ja että menetelmä on erittäin kallis ilmoitettuna sekä päälaitekuluina ja käyttökuluina, johtuen suuresta energiamäärästä, joka vaaditaan sumutuskuivausprosessiin.

5 Julkaisu US 4 911 921 esittää rakeisen koostumuksen, joka käsittää 85 % tai enemmän ibuprofeenia, sideaineen, polyvinyylipyrrolidonin kalvon muodostavassa määräs-
 10 sä ja kosteuden enintään 2,0 %, mainitun granulaatin ollessa ibuprofeenin ja sideaineen kasaantumien muodossa, joita pitää yhdessä sideaine ja polyvinyylipyrrolidoni. Sideaine valitaan ryhmästä, joka koostuu tärkkelyksistä, selluloosista ja sokereista. Koostumus valmistetaan nes-
 15 teyttämällä ibuprofeeni osan sideainetta kanssa, sumuttamalla tämä seos polyvinyylipyrrolidonin ja jäljelle jäävän sideaineen dispersion vedessä kanssa ja kuivaamalla saadut granulaatit. Esitetään, että nämä granulaatit voidaan pu-
 20 ristaa suoraan tableteiksi. Tämä menetelmä vaatii ylimääräisiä menetelmävaiheita, joihin liittyvät monimutkaisia laitteita ja suhteellisen korkeat käyttökulut.

Siten yksikään edellä ehdotetuista menetelmistä ei
 20 tarjoa täysin tyydyttävää ratkaisua, sillä ne käsittävät joko a) suhteellisen kalliin täyteaineen yhdistämisen tai b) kalliiden tehdaslaitteiden käytön yhdessä suuren ener-
 25 gian kulutuksen kanssa. Olemme nyt löytäneet halvan, tehokkaan, kontrolloitavan menetelmän 2-(4-isobutyylifenyyli)propionihappokoostumuksen valmistamiseksi halvan täyte-
 30 aineen kanssa. Menetelmää voidaan käyttää raseemisen hapon tai S(+)-enantiomeerin kanssa. Tätä koostumusta voidaan helposti modifioida, jolloin saadaan farmaseuttinen formu-
 35 laatio, joka on sopiva puristettavaksi suoraan tableteiksi, joissa on suuri pitoisuus aktiivista ainesosaa, mutta jotka ovat suhteellisesti pienempikokoisia kuin muut tab-
 40 letit, jotka sisältävät saman määrän aktiivista ainesosaa.

Tämä keksintö tarjoaa menetelmän farmaseuttisen
 45 koostumuksen valmistamiseksi kasaantumien muodossa, jotka käsittävät 70 - 97 paino-% 2-(4-isobutyylifenyyli)propio-

nihappoa tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja 3 - 30 paino-% tärkkelyskomponenttia, mainittu menetelmä käsittää seuraavat vaiheet

5 a) emulsion muodostaminen, joka emulsio käsittää 1) 70 - 97 paino-% 2-(4-isobutyrylifenyyli)propionihappoa tai sen suolaa, 2) liuotinsysteemin, 3) 3 - 30 paino-% tärkkelyskomponenttia, 4) vettä ja mahdollisesti 5) pinta-aktiivisen aineen

10 b) kiteyttäminen, jolloin valmistetaan suspensio, joka käsittää 2-(4-isobutyrylifenyyli)propionihapon tai sen suolan kiteet läheisessä kontaktissa tärkkelyskomponentin kanssa

15 c) mainitun suspension sekoittaminen, jolloin muodostuu kasaantumia, jotka käsittävät tasaisesti jakaantuneen 2-(4-isobutyrylifenyyli)propionihapon tai sen suolan ja tärkkelyskomponentin seoksen

d) mainittujen kasaantumien talteen ottaminen ja mahdollisesti

e) mainittujen kasaantumien kuivaaminen.

20 On hyvin yllättävää, ottaen huomioon huolelliset yritykset muodostaa sopiva farmaseuttinen koostumus suoraan puristamista varten, joka sisältää suuren prosenttiosuuden edellä kuvattua ibuprofeenia, että tämän keksinnön suhteellisen yksinkertaisella menetelmällä on mahdollista muodostaa homogeenisia kasaantumia, joilla on erinomaiset tabletointiominaisuudet, emulsiosta, joka käsittää 2-(4-isobutyrylifenyyli)propionihapon ja tärkkelyskomponentin. On yllättävää, että kiinteät kasaantumet muodostuvat aluksi saostuneista partikkeista ja että nämä kasaantumet voidaan suodattaa helposti pois muodossa, jossa niillä on edullisia fysikaalisia ominaisuuksia edelleen prosessointia varten. Prosessi voidaan suorittaa eräprosessina tai jatkuvana prosessina. Erityisen edullista on se, että menetelmä voidaan sisällyttää viimeisenä vaiheena 2-(4-isobutyrylifenyyli)propionihapon synteesiin, jolloin saadaan

25

30

35

lääke suoraan puristettavassa muodossa, heti, ilman lisäprosessointivaiheiden kuluja. Merkittävät säästöt, jotka liittyvät ylimääräisten prosessointivaiheiden eliminointiin ja järjestelmän, joka saavutettiin suorittamalla prosessi osana kemiallista synteesiä suurissa reaktioastioissa, säästöt tarkoittavat, että tämä menetelmä edustaa merkittävää etua tämän laajalti käytetyn farmaseuttisen tuotteen formulaatiossa.

Tämän keksinnön toinen etu on se, että menetelmä voidaan suorittaa käyttäen 2-(4-isobutyryylifenyyli)propionihappoa heti sen jälkeen kun se on otettu talteen, esimerkiksi suodattamalla, menetelmän viimeisestä vaiheesta hapon valmistamiseksi, esimerkiksi kemiallinen menetelmä, siis ilman, että tarvitaan voimakasta kuivausta. Siten aine, joka voi edelleen olla kostea liuottimesta, esimerkiksi uudelleenkiteytysvaiheen jälkeen käyttäen heksaania liuottimena, voidaan käyttää suoraan tämän keksinnön menetelmässä. Tämä edustaa merkittävää säästöä ajan ja kulujen muodossa.

Vielä yksi tämän keksinnön etu on se, että menetelmästä saadaan erittäin korkea saanto. Menetelmän aikana ainetta hävisi minimimäärä. Kaikista eduista yhdessä saadaan erittäin yksinkertainen, tehokas ja erittäin edullinen, toistettava menetelmä.

S(+)-ibuprofeenilla on erilaiset fysikaaliset ominaisuudet verrattuna ibuprofeeniin. Esimerkiksi, S(+)-ibuprofeeni sulaa 51 °C:ssa, joka on merkittävästi alhaisempi kuin ibuprofeenin sulamispiste 75 - 77 °C. Siis, S(+)-ibuprofeenin formulaatio tableteiksi ja välituotteen kuivaus- ja prosessointivaiheet täytyy suorittaa alhaisemmassa lämpötilassa kuin olisi mahdollista ibuprofeenille. Siksi prosessointiaikoja pidennetään johtuen siitä tosiasiasta, että kuivauslämpötilat täytyy pitää alhaisina. Tämä ero sulamispisteessä tarkoittaa myös, että tietyt prosessointitekniikat, joita käytetään ibuprofeenille, voivat olla

epäsopivia käytettäväksi S(+)-ibuprofeenin kanssa. Lisäksi S(+)-ibuprofeeni on vaikea kiteyttää pienten kiteiden muodossa johtuen mahdollisesti S(+)-ibuprofeenin lisääntyneestä liukoisuudesta orgaanisiin liuottimiin. Tämä johtaa ongelmiin S(+)-ibuprofeenitablettien valmistuksessa, joilla on hyvä vahvuus, liukeneminen ja biosaatavuus. On yllättävää ja erityisen edullista, että tämän keksinnön menetelmä on sopiva käytettäväksi myös S(+)-ibuprofeenin kanssa, jolloin tarjotaan arvokkaita koostumuksia, joilla on erinomaiset ominaisuudet, jotka pystyvät tarjoamaan tabletteja, joilla on hyvä hajoavuus ja biosaatavuus.

Puristettavuus, tabletin hajoaminen ja liukenemiso-minaisuudet riippuvat koostumuksissa olevien kasaantuneiden primaaristen kiteiden koosta, joka voidaan havaita pyyhkäisyelektronimikroskoopilla. Spesifinen pinta-ala (m^2g^{-1}) on tärkeä kidekoon ja, siksi, tabletointiominaisuuksien indikaattori. Suuren pinta-alan koostumukset (esim. $0,5 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$) (hienon kiteen koko) menettävät muotonsa helposti puristuksen aikana, jolloin muodostuu hyvin sitoutunut ibuprofeenimatriisi, joka ei hajoa eikä liukene nopeasti. Käänteisesti, alhaisen pinta-alan koostumukset, (esim. $0,1 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$) joilla on karkea kiteen mikrorakenne, tuottavat mekaanisesti heikompia tabletteja. Kuitenkin jälkimmäisillä on paremmat hajoamis- ja liukenemisajat, koska jatkuvaa ibuprofeenimatriisia on vältetty. Siten, kontrolloimalla ainetta prosessoinnin aikana, löydetään keskitie hienorakenteen, jolla on erinomaiset puristumisominaisuudet, ja karkearakenteen, jolla on parantunut hajoamis-, liukenemis- ja biosaatavuussuoritus, välillä. Tässä keksinnössä on erityisen edullista, että tietylle formulaatiolle haluttu pinta-ala voidaan saada muuntelemalla prosessiolosuhteita, esim. lämpötilaa, lähtöaineiden suhteellista määriä, jäähdytysastetta jne. Sopivasti kasaantumien pinta-ala on alueella $0,05 - 0,8 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$, edullisesti alueella $0,1 - 0,5 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ ja edullisimmin alueella $0,20 - 0,40 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$.

Kasaantumien keskikoko voidaan valita tarpeen mukaan tarkasteltavalle sovellukselle. Sopivasti kasaantumien keskikoko on alueella 50 μm - 2 mm, edullisesti kasaantumien keskikoko on alueella 100 μm - 1 mm, edullisimmin kasaantumien keskikoko on alueella 200 - 500 μm ja kaikkein edullisimmin kasaantumien keskikoko on alueella 250 - 350 μm . Kasaantumien keskikoko voidaan mitata seula-analyysillä, esimerkiksi käyttäen värähtelevää seulapinoa.

Sopivasti 2-(4-isobutyryylifenyyli)propionihappo voi olla raseeminen happo (ibuprofeeni), oleellisesti puhdas (+)-enantiomeeri (S(+)-ibuprofeeni), oleellisesti puhdas (-)-enantiomeeri (R(-)-ibuprofeeni) tai mikä tahansa näiden kahden enantiomeerin seos, esimerkiksi eutektinen seos. Termiä oleellisesti puhdas käytetään osoittamaan, että hapolla on vähintään 90 %:n enantiomeerinen puhtaus, siis välillä 90 - 100 %, edullisesti suurempi kuin 95 %, edullisemmin suurempi kuin 99 % ja kaikkein edullisimmin suurempi kuin 99,5 %, esimerkiksi suurempi kuin 99,9 %. Sopivasti voidaan käyttää mitä tahansa farmakologisesti hyväksyttävää ibuprofeenin tai S(+)-ibuprofeenin suolaa. Edullisesti suolat ovat S(+)-ibuprofeenin natriumsuola ja S(+)-ibuprofeenin (S)-lysinaattisuola. Edullisimmin 2-(4-isobutyryylifenyyli)propionihappo on ibuprofeeni tai S(+)-ibuprofeeni.

Edullisesti kasaantumien käsittävät 80 - 94 % 2-(4-isobutyryylifenyyli)propionihappoa ja 6 - 20 % tärkkelyskomponenttia, edullisemmin 85 - 93 % 2-(4-isobutyryylifenyyli)propionihappoa ja 7 - 15 % tärkkelyskomponenttia ja edullisimmin kasaantumien käsittävät 87 - 92 % 2-(4-isobutyryylifenyyli)propionihappoa ja 8 - 13 % tärkkelyskomponenttia. Erityisen edullisessa toteutusmuodossa kasaantumien käsittävät 88 - 91 % 2-(4-isobutyryylifenyyli)propionihappoa ja 9 - 12 % tärkkelyskomponenttia.

Sopivasti tärkkelyskomponentti voi käsittää tärkkelyksen tai kahden tai useamman tärkkelyksen seoksen. Sopivasti

viin tärkkelyksiin kuuluvat esimerkiksi perunatärkkelys, kauratärkkelys, maissitärkkelys ja vehnätärkkelys. Termi tärkkelys, kuten tässä on käytetty, käsittää myös esigeeliytetyt tärkkelykset. Esigeeliytetty tärkkelys on tärkkelys, joka on kemiallisesti ja/tai mekaanisesti käsitelty, jolloin rikotaan kaikki tai osa granulaateista, jotka ovat erotetut kasveista, veden läsnä ollessa. Sopivasti tärkkelyskomponentti koostuu maissitärkkelyksestä ja/tai esigeeliytetystä maissitärkkelyksestä. Edullisesti tärkkelyskomponentti käsittää maissitärkkelyksen ja esigeeliytetyn maissitärkkelyksen, jossa maissitärkkelyksen painosuhte esigeeliytettyyn maissitärkkelykseen on alueella 25:1 - 1:25. Edullisemmin maissitärkkelyksen suhde esigeeliytettyyn maissitärkkelykseen on alueella 10:1 - 1:10. Edullisimmin suhde on 5:1 - 1:1. Erityisen edullisessa toteutusmuodossa maissitärkkelyksen suhde esigeeliytettyyn maissitärkkelykseen 4:1. Edullisesti kasaantumat käsittävät 3 - 12 paino-% maissitärkkelystä ja 0,1 - 6 paino-% esigeeliytettyä maissitärkkelystä. Edullisemmin kasaantumat käsittävät 6,5 - 10,5 paino-% maissitärkkelystä ja 1,5 - 2,5 paino-% esigeeliytettyä maissitärkkelystä.

Liuotinsysteemi voi olla yksittäinen liuotin, tai yhden tai useamman liuottimen seos, jossa 2-(4-isobutyryyli-fenyyli)propionihappo tai sen suola on heikonlaisesti, osittain tai täysin liukeneva. Sopivasti liuotinsysteemi voi käsittää yhden tai useamman seuraavista: ketoni (esimerkiksi asetonit tai metyylietyyliketoni), alkoholi, edullisesti C₁₋₆-alkanoli (esimerkiksi metanolit, etanolit, propan-1-oli ja propan-2-oli), hiilivety (esimerkiksi heksaani, heptaani ja tolueeni), halogenoitu hiilivety (esimerkiksi dikloorimetaani), esterit (esimerkiksi etyyliasetaatti) tai eetterit (esimerkiksi tetrahydrofuraani tai dietyyli-eetterit). Edullisesti liuotinsysteemi käsittää ketonin, alkoholin tai hiilivedyn. Edullisemmin liuotinsysteemi käsittää veteensekoittuvan tai osittain veteensekoittuvan

liuottimen, esimerkiksi ketonit (esim. asetonit tai metyylietyyliketoni) ja C_{1-6} -alkoholit (esim. metanoli, etanoli, propan-1-oli ja propan-2-oli). Edullisimmin liuotinsysteemi käsittää asetonin tai asetonin, joka on seostettu joko

5 heksaanin tai heptaanin kanssa. 2-(4-isobutyylifenyyli)propionihapon painon suhde liuotinsysteemin painoon riippuu tietystä käytetystä liuotinsysteemistä, hapon liukoisuudesta tähän systeemiin, ja fysikaalisista ominaisuuksista, esim. pinta-alasta, jotka vaaditaan valmistetussa kasaantumassa. Samalla tavalla tässä menetelmässä käytetty vesitilavuus voi vaihdella. Alan ammattimies voi helposti määrittää tietyn liuotinsysteemin ja veden tarkat määrät.

Sopivasti 2-(4-isobutyylifenyyli)propionihapon painosuhte liuotinsysteemiin on alueella 1:0,01 - 1:1 000.

15 Edullisesti hapon painosuhte liuotinsysteemiin on alueella 1:0,05 - 1:100. Edullisesti painosuhte on alueella 1:0,1 - 1:10 ja edullisimmin hapon painosuhte liuotinsysteemiin on alueella 1:1 - 1:5.

Sopivasti liuotinsysteemin painosuhte veteen on

20 alueella 1:0,1 - 1:1 000. Edullisesti liuotinsysteemin painosuhte veteen on alueella 1:0,5 - 1:100 ja edullisimmin painosuhte on alueella 1:1 - 1:50.

Termi pinta-aktiivinen aine, kuten tässä on käytetty, käsittää emulgointiaineet ja kostutusaineet. Mitä tahansa pinta-aktiivista ainetta, joka on farmaseuttisesti hyväksyttävä, voidaan käyttää. Sopivasti 2-(4-isobutyylifenyyli)propionihapon painosuhte pinta-aktiiviseen aineeseen on alueella 5 000:1 - 100:1. Edullisesti painosuhte on alueella 4 000:1 - 300:1 ja edullisemmin 2-(4-isobutyylifenyyli)propionihapon painosuhte pinta-aktiiviseen aineeseen on alueella 3 000:1 - 300:1. Edullisesti pinta-aktiivinen aine on natriumlauryylisulfaatti.

25

30

Emulsio voidaan muodostaa fysikaalisella liuotinsysteemin ja veden sekoituksella. Sopivasti voidaan käyttää mitä tahansa menetelmää orgaanisen nesteen sekoittami-

35

seksi veden kanssa fysikaalisella sekoituksella, esimerkiksi voimakasta sekoitusta, ravistelua ja homogenisaatiota. Edullisesti emulsio muodostuu sekoittamalla liuotinsysteemi ja vesi homogenisaattorilla.

- 5 Sopivasti emulsio muodostuu lämpötilassa alueella 1 - 100 °C ilmanpaineessa. Edullisesti emulsio muodostuu lämpötilassa alueella 10 - 60 °C, edullisemmin lämpötilassa alueella 15 - 50 °C (esimerkiksi ympäristön lämpötila) ja edullisimmin lämpötilassa alueella 20 - 45 °C. Erityisen edullisessa totetusmuodossa emulsio muodostuu 10 40 °C:ssa.

- Kiteytys voidaan suorittaa lukuisilla tavoilla, esimerkiksi jäähdyttämällä emulsio; haihduttamalla osa liuotimesta; lisäämällä siemenkiteitä; säätämällä pH; 15 sekoittamalla lisänesteen kanssa, johon 2-(4-isobutyylifenyyli)propionihappo on vähemmän liukeneva, esimerkiksi laimentamalla vedellä; tai niiden yhdistelmällä. Edullisesti kiteytys suoritetaan kontrolloidulla emulsion jäähdyttämällä käyttäen homogenisaatiota tai lisäämällä 20 emulsio kylmään veteen homogenisaatiolla.

- Kasaantuma voidaan muodostaa 2-(4-isobutyylifenyyli)propionihapon tai sen suolan kiteiden suspension fysikaalisella sekoituksella läheisessä kontaktissa tärkkelyskomponentin kanssa, esimerkiksi ravistelemalla tai sekoittamalla. 25 Sekoittamisen täytyy olla riittävä säilyttämään läheinen kontakti, mutta ei liian voimakas, koska kasaantumien rakenne rikkoutuu. Uskotaan, että kasaantumien muodostuvat liuotinsysteemin pintajännitteen tuloksena, joka sitoo yhteen hapon partikkelit ja tärkkelyskomponentin, 30 jotka ovat läheisessä kontaktissa. Aluksi valmistuu höyhtäileitä, jotka kasvavat kooltaan ja tiheydeltään, jolloin valmistuu kasaantumia. On ymmärrettävä, että kasaantumien ovat kiiteitä aineita. Alan ammattimiesten on myös ymmärrettävä, että kiteytyminen ja kasaantumien muodostuminen

voi, riippuen reaktio-olosuhteista, tapahtua niin nopeasti, että ne näyttävät tapahtuvan samanaikaisesti.

5 Kasaantumia voidaan ottaa talteen suodattamalla tai sentrifugoimalla tai muilla menetelmillä kiinteiden aineiden erottamiseksi supernatanttiinesteestä, jotka menetelmät alan ammattimiehet tuntevat. Edullisesti kasaantumia otetaan talteen suodattamalla tai sentrifugoimalla. Edullisemmin kasaantumia otetaan talteen suodattamalla.

10 Kasaantumia voidaan kuivata alan ammattimiesten tuntemilla menetelmillä. Sopivasti kasaantumia kuivataan ilmanpaineessa tai käyttäen alennettua painetta. Mahdollisesti kasaantumia voidaan sekoittaa tai pyörittää kuivauksen prosessin aikana ja mahdollisesti kasaantumia voidaan kuivata ympäristön lämpötilan yläpuolella, esimerkiksi lämpötilassa 15 alueella 20 - 60 °C. Kun kasaantumia käsittävät S(+)-ibuprofeenin, edullisesti kasaantumia kuivataan lämpötilassa alueella 20 - 40 °C.

20 Tämän keksinnön kasaantumien homogeeninen luonne voidaan havaita elektronimikroskoopilla. Lisäksi granulaaattien homogeenisyys vahvistetaan analysoimalla kasaantumien näytteiden 2-(4-isobutyryylifenyyli)propionihappopitoisuus suuren suorituskyvyn nestekromatografiolla (HPLC).

Granulaattien kosteuspitoisuus, kuivauksen jälkeen, voidaan mitata tallentamalla painon hävikki tasapainotusta kasaantumien näytteestä fosforipentoksidissa varastoinnin jälkeen käyttäen tyhjää ympäristön lämpötilassa. Sopivasti kasaantumien kosteuspitoisuus on alueella 0,1 - 3,0 paino-%. Edullisesti kasaantumien kosteuspitoisuus on alueella 0,5 - 1,5 paino-%.

30 Emulsio, joka käsittää 2-(4-isobutyryylifenyyli)propionihapon suolan, voidaan muodostaa neutraloimalla happoemäksellä, jolloin muodostuu suola in situ.

Edullisemmassa muodossa tämän keksinnön menetelmä käsittää

a) 2-(4-isobutyrylifenylyli)propionihapon liuottamisen liuotinsysteemiin, jolloin muodostuu liuos

5 b) liuoksen sekoittamisen tärkkelyskomponentin dispersion vedessä kanssa, joka sisältää pinta-aktiivista ainetta, jolloin muodostuu emulsio

c) kiteyttämisen, jolloin muodostuu suspensio, joka käsittää 2-(4-isobutyrylifenylyli)propionihapon läheisessä kontaktissa tärkkelyskomponentin kanssa

10 d) mainitun suspension sekoittamisen, jolloin muodostuu kasaantumia, jotka käsittävät tasaisesti jakaantuneen hapon ja tärkkelyskomponentin seoksen

e) mainittujen kasaantumien talteen ottamisen ja mahdollisesti

15 f) mainittujen kasaantumien kuivaamisen.

Edullisimmassa menetelmässä tämä keksintö tarjoaa menetelmän farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi kasaantumien muodossa, jotka käsittävät 70 - 97 % S(+)-2-(4-isobutyrylifenylyli)propionihappoa ja 3 - 30 % tärkkelyskomponenttia, joka menetelmä käsittää:

20 a) emulsion muodostamisen, joka käsittää

1) 1 paino-osan 2-(4-isobutyrylifenylyli)propionihappoa

2) 0,1 - 0,2 paino-osaa liuotinsysteemiä

3) 0,05 - 0,25 paino-osaa maissitärkkelystä

25 4) 0,01 - 0,06 paino-osaa esigeeliytettyä maissitärkkelystä

5) 0,5 - 3,0 paino-osaa vettä

6) 0,0001 - 0,005 paino-osaa natriumlauryylisulfaattia

30 lämpötilassa alueella 15 - 50 °C

b) tämän emulsion sekoittamisen 1 - 10 paino-osan kanssa vettä lämpötilassa alueella 0 - 20 °C, jolloin muodostuu suspensio, joka kasaantuu

35 c) mainittujen kasaantumien talteen ottamisen suodattamalla ja

d) mainittujen kasaantumien kuivaamisen.

Farmaseuttiset koostumukset, jotka on valmistettu edellä mainituilla menetelmillä, ovat uusia välituotteita, jotka ovat käyttökelpoisia farmaseuttisten formulaatioiden valmistuksessa. Nämä farmaseuttiset koostumukset muodostavat vielä yhden tämän keksinnön näkökohdan.

Siten tämä keksintö tarjoaa farmaseuttisen koostumuksen kasaantumien muodossa, jotka käsittävät 70 - 97 paino-% 2-(4-isobutyryylifenyyli)propionihappoa ja 3 - 30 paino-% tärkkelyskomponenttia. Edullisesti kasaantumia käsittävät 80 - 94 paino-% happoa ja 6 - 20 paino-% tärkkelyskomponenttia, edullisemmin 85 - 93 paino-% happoa ja 7 - 15 paino-% tärkkelyskomponenttia ja edullisimmin kasaantumia käsittävät 87 - 92 paino-% 2-(4-isobutyryylifenyyli)propionihappoa ja 8 - 13 paino-% tärkkelyskomponenttia. Tämän keksinnön erityisen edullisessa toteutusmuodossa kasaantuma käsittää 88 - 91 paino-% 2-(4-isobutyryylifenyyli)propionihappoa ja 9 - 12 paino-% tärkkelyskomponenttia. Edullisesti 2-(4-isobutyryylifenyyli)propionihappo käsittää raseemisen muodon tai S(+)-enantiomeerin oleellisesti puhtaassa muodossa.

Tämän keksinnön kasaantumia, jotka sisältävät 2-(4-isobutyryylifenyyli)propionihapon tai sen suolan ja tärkkelyksen, ovat sopivia yhdistettäväksi farmaseuttisiin formulaatioihin. Nämä formulaatiot muodostavat vielä yhden tämän keksinnön näkökohdan. Siis tämä keksintö tarjoaa farmaseuttisen formulaation, joka käsittää 70 - 99,98 paino-%, edullisemmin 80 - 95 % ja edullisimmin 86 - 92 paino-% tämän keksinnön koostumusta yhdessä yhden tai useamman farmaseuttisesti hyväksyttävän täyteaineen kanssa.

Farmaseuttisesti hyväksyttävä täyteaine voidaan yhdistää kasaantumien kanssa alan ammattimiesten tuntemilla menetelmillä, esimerkiksi pohjustamalla ja seostamalla. Tämän keksinnön edullisessa muodossa farmaseuttisesti hyväksyttävä täyteaine voidaan sekoittaa kasaantumien kanssa

kasaantumien kuivauksen aikana, näin saavutetaan menetelmäsäästöjä välttämällä erillisten operaatioiden käyttöä.

Kasaantumia voidaan kuivata esimerkiksi tyhjäkierokuivaajassa, jossa kasaantumia asetetaan astiaan, joka on varustettu sekoituslavoilla, jotka sekoittavat kasaantumia mahdollisesti tyhjössä ja mahdollisesti kuumennuksen kanssa. Kun vesi ja liuottimet oli poistettu kasaantumisesta, yksi tai useampi farmaseuttisesti hyväksyttävää täyteaineita voidaan lisätä ja seosta sekoittaa sekoituslavoilla sopivan ajan, jolloin valmistetaan homogeeninen farmaseuttinen formulaatio, joka voidaan mahdollisesti seuloa vaadittuun mesh-kokoon ennen kuin materiaali puristetaan suoraan tableteiksi. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää pyörivää sylinterimäistä kuivaajaa ilman sekoituslapoja tai muun tyyppistä kuivaajaa, jonka alan ammattimiehet tuntevat.

Sopivat farmaseuttisesti hyväksyttävät täyteaineet käytettäväksi tällaisissa formulaatioissa tunnetaan hyvin farmasian alalla. Edullisesti farmaseuttisesti hyväksyttävä täyteaine käsittää yhden tai useamman laimentimen (esimerkiksi laktoosin, kalsiumfosfaatin, dekstriinin, mikrokiteisen selluloosan, sakkaroosin, tärkkelyksen, kalsiumsulfaatin tai niiden seokset); ja/tai yhden tai useamman voiteluaineen (esimerkiksi magnesiumstearaatin, steariinihapon, kalsiumstearaatin tai niiden seokset); ja/tai yhden tai useamman virtauksen apuaineen (esimerkiksi talikin tai piidioksidin) ja/tai yhden tai useamman sideaineen (esimerkiksi mikrokiteisen selluloosan) ja/tai yhden tai useamman hajotusaineen (esimerkiksi mikrokiteisen selluloosan, maissitärkkelyksen, natriumtärkkelysglykolaatin, alhaisesti substituoidun hydroksipropyyliselluloosan, algiinihapon tai croscarmellose-natriumin tai niiden seoksen) kanssa. Edullisempi formulaatio käsittää 90 - 99,98 paino-% tämän keksinnön koostumusta, 0,01 - 5 % voiteluainetta ja 0,01 - 5 % virtauksen apuainetta. Sopivasti voi-

daan käyttää mitä tahansa farmaseuttisesti hyväksyttävää voiteluainetta tai virtauksen apuainetta. Edullisesti voiteluaine on magnesiumstearaatti. Edullisesti virtauksen apuaine on kolloidinen piidioksidi.

5 Edullisimmassa menetelmässä yksi tai useampi voiteluaine ja/tai yksi tai useampi virtauksen apuaine sekoitetaan huolellisesti kasaantumien kanssa kuivausprosessin aikana, jolloin valmistetaan farmaseuttinen formulaatio, joka on sopiva puristettavaksi suoraan tableteiksi.

10 Terapeuttisessa käytössä tämän keksinnön formulaatioita voidaan antaa oraalisesti, rektaalisesti, parenteraalisesti tai paikallisesti. Siten tämän keksinnön terapeuttiset formulaatiot voidaan esittää missä tahansa tunnetussa farmaseuttisessa muodossa oraalista, rektaalista, 15 parenteraalista tai paikallista antamista varten. Keksinnön formulaatiot valmistetaan yleensä yksikköannosmuodossa. Edullisesti aktiivisen ainesosan yksikköannos on 50 - 1 000 mg, esimerkiksi 100 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg tai 800 mg. Näiden koostumusten valmistuksessa käytetyt täyteaineet ovat täyteaineita, jotka tunnetaan farmasian alal- 20 la.

Formulaatiot oraalista antamista varten ovat edullisia keksinnön formulaatioita ja tunnetaan farmaseuttisia muotoja tällaista antamista varten, esimerkiksi tabletit ja kapselit. 25 Tabletit ovat edullinen muoto, johtuen siitä tosiasiasta, että tärkeä tämän keksinnön formulaatioiden etu on se, että ne voidaan puristaa suoraan tableteiksi, jotka sisältävät suuren annoksen ibuprofeenia, mutta pienennetyt ulkomitat verrattuna muihin tabletteihin, jotka sisältävät samanlaisen annoksen ibuprofeenia. 30 Tabletit voidaan valmistaa sekoittamalla tämän keksinnön kasaantummat yhden tai useamman voiteluaineen kanssa (esimerkiksi magnesiumstearaatin) ja yhden tai useamman virtauksen apuaineen kanssa (esimerkiksi kolloidisen piidioksidin) ja 35 muovaamalla seos tableteiksi tunnetuilla menetelmillä.

Voiteluaineen ja/tai virtauksen apuaineen yhdistäminen suoritetaan edullisesti kasaantumien kuivauksen aikana, mutta voidaan suorittaa erillisenä prosessivaiheena.

5 Tällaisia tabletteja voidaan, jos halutaan, tarjota enteropinnoitettuna tunnetuilla menetelmillä, esimerkiksi käyttäen selluloosa-asetaattiftalaattia. Samalla tavalla, kapselit, esimerkiksi kova- tai pehmeägelatiinikapselit, jotka sisältävät tämän keksinnön kasaantumia lisättyjen täyteaineiden kanssa tai ilman, voidaan valmistaa tavanomaisilla keinoilla ja, jos halutaan, tarjota enteropinnoitteen kanssa tunnetulla tavalla. Tabletit ja kapselit 10 voivat sopivasti kukin sisältää 50 - 1 000 mg ibuprofeeni/tärkkelyskasaantumia. Edullisesti tabletit käsittävät 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg tai 1 000 mg 15 2-(4-isobutyryylifenyyli)propionihappoa. Tabletit voidaan formuloida alan ammattimiesten tuntemalla tavalla, jolloin saadaan 2-(4-isobutyryylifenyyli)propionihapon tai sen suolan kontrolloitu vapautuminen.

20 Ongelmia voidaan kohdata tavanomaisilla ibuprofeeniformulaatioilla, jotka sisältävät tärkkelystä johtuen kalvopäälllysteen tai sokeripäälllysteen murtumisesta. Uskotaan, että tämä tapahtuu tabletin ytimen laajenemisen tuloksena, mikä aiheutuu veden absorptiosta tärkkelykseen. Edullisesti tämä ongelma minimoidaan tämän keksinnön formulaatioissa, koska tärkkelyksen määrä on alhaisempi kuin 25 tavanomaisissa formulaatioissa käytetty määrä.

30 Tämän keksinnön koostumukset ja formulaatiot voidaan, jos halutaan, yhdistää muiden yhteensopivien farmakologisesti aktiivisten ainesosien kanssa (esimerkiksi keskushermostoon vaikuttavien analgeettien, esim. kodeiinin) ja/tai lisäaineiden kanssa. Siten esimerkiksi koostumukset voidaan yhdistää minkä tahansa ainesosan kanssa, jota käytetään yleisesti yskän tai vilustumisen lääkkeessä, esimerkiksi kofeiini tai muu ksantiinijohdannainen, 35 ja/tai muu analgeetti, ja/tai luurankoliuksen relaksant-

ti, ja/tai antihistamiini, ja/tai dekonjestantti, ja/tai yskänärsytystä hillitsevä aine ja/tai ysköksiä poistava aine.

Sopiviin antihistamiineihin, jotka ovat edullisesti ei-rauhottavia, kuuluvat akrivastiini, astemitsoli, atsa-tadiini, atselastiini, bromidifenhydramiini, bromifenir-amiini, karbinoksamiini, setiritiini, klorfeniramiini, kyproheptadiini, deksbromifeniramiini, deksklorfeniramii-ni, difenhydramiini, ebastiini, ketotifeeni, lodoksamidi, 10 loratidiini, levokubastiini, mekvitatsiini, oksatomidi, fenindamiini, fenyylioloksamiini, pyrilamiini, setastiini, tatsifylliini, temelastiini, terfenadiini, tripelelamiini tai triprolidiini. Sopiviin yskää hillitseviin aineisiin kuuluvat karamifeeni, kodeiini tai dekstromethorfaani. Sopiviin dekonjestantteihin kuuluvat pseudoefed-15 riini, fenyylipropanoliamiini ja fenyylifriini. Sopiviin ysköksiä poistaviin aineisiin kuuluvat guafensiini, kaliumsitraatti, kaliumguajakolisulfonaatti, kaliumsulfaatti ja terpiinihydraatti.

20 2-(4-isobutyrylifenyyli)propionihappo on tulehduksen vastainen, analgeettinen ja kuumeen vastainen aine. Tämän keksinnön formulaatit mainitaan siksi käytettäväksi nivelreuman, luuniveltulehduksen, jäykistävän nikamatulehduksen, seronegatiivisten niveltautien, periartikulaaris-25 ten sairauksien ja pehmytkudosvammojen hoidossa. Niitä voidaan käyttää myös leikkauksen jälkeisen kivun, synnytyksen jälkeisen kivun, hammassäryn, kuukautiskipujen, päänsäryn, luurankolihas kivun tai kivun tai vaivan, joka liittyy seuraaviin: hengitystietulehdukset, vilustumiset tai influenssat, kihti tai aamujäykkyys, hoidossa.

30 Keksintöä havainnollistetaan seuraavilla ei-rajoit- tavilla esimerkeillä. Käytetty ibuprofeeni oli se, jota Boots Company PLC kaupallisesti toimittaa. S(+)-ibuprofeeni valmistettiin erottamalla ibuprofeeni (-)-metyylibent-

syyliaamiinilla samalla tavalla kuin on kuvattu julkaisussa J. Pharm. Sci. 65 (1976) 269 - 273.

5 Tyypillisesti valmistettujen kasaantumien koostu-
mukset tutkittiin elektronimikroskoopilla. Pinta-alat mi-
tattiin käyttäen Micromeritics Gemini laitetta käyttäen
viiden pisteen analyysiä osapaineissa 0,1, 0,15, 0,2, 0,25
ja 0,3 käyttäen typpikaasua. Tämä laite kalibroitiin käyt-
tämällä stabiileja alumiinioksidijauheita, jotka oli varmen-
nettu käyttäen Mikromeritics ASAP 2000 -laitetta.

10 **Esimerkki 1**

Ibuprofeeni (200,0 g) liuotettiin asetoniin (200
ml) 40 °C:ssa. Tämä liuos lisättiin sekoittaen seokseen,
jonka muodostivat maissitärkkelys (30,0 g), natriumlauryy-
lisulfaatti (240 mg) ja vesi (1 200 ml), 40 °C:ssa 10 lit-
15 ran astiaan, joka oli varustettu vesijäähdytysvaipalla.
Saatu seos emulgoitiin käyttäen Silverson suuren nopeuden
monikäyttöistä emulgointilaitetta operoiden miniminopeu-
della, joka vaaditaan ylläpitämään hyvä emulsio. Seos
jäähdytettiin nopeudella 0,5 - 3,0 °C/min siihen asti kun
20 kasaantumia muodostui. Tässä pisteessä emulgointilaite
kytkettiin pois ja jäähdytystä jatkettiin käyttäen varo-
vaista sekoitusta. Kasaantumia otettiin talteen imusuodat-
tamalla ja kuivattiin 40 - 50 °C:ssa käyttäen ilmanpainet-
ta. Pinta-ala 0,56 m²g⁻¹.

25 **Esimerkki 2 - 6**

Seuraavat esimerkit valmistettiin käyttäen esimer-
kissä 1 kuvattua menetelmää, mutta korvaamalla maissitärk-
kelys seoksella, jonka muodostivat maissitärkkelys ja esi-
geeliytetty maissitärkkelys, kuten taulukossa 1 on osoi-
30 tettu.

Taulukko 1

Esimerkki	Maissitärkkelys (g)	Esigeelytetty maissitärkkelys (g)
2	0	20
3	10	10
4	14	6
5	16	4
6	18	2

Esimerkki 7

10 Ibuprofeeni (200 g) liuotettiin lämpimään (> 40 °C) asetonin (166 ml) ja heksaanin (7,2 ml) seokseen. Tämä liuos lisättiin lämpimään seokseen, jonka muodostivat maissitärkkelys (16,0 g), esigeelytetty maissitärkkelys (4,0), natriumlauryylisulfaatti (67 mg) ja vesi (334 ml),
 15 kuten esimerkissä 1 on kuvattu. Saadun tuotteen pinta-ala oli 0,40 m²g⁻¹.

Esimerkit 8 - 10

Seurattiin menetelmää, joka on kuvattu esimerkissä 7, mutta heksaanin määrää muunneltiin, kuten taulukossa 2 on esitetty.
 20

Taulukko 2

Esimerk- ki	% paino/paino heksaa- nia laskettuna ibu- profeenista	Tuotteen pinta- ala (m ² g ⁻¹)
8	10	0,21
9	5	0,29
10	2,5	0,18

Esimerkki 11

Ibuprofeenin (9 kg) liuos asetonissa (7,5 l) ja heksaanissa (325 ml) lämmitettiin 40 °C:seen ja lisättiin sitten seokseen, jonka muodostivat maissitärkkelys (720 g), esigeeliytetty tärkkelys (180 g), natriumlauryylisulfaatti (3 g) ja vesi (15 l), 40 °C:ssa 50 litran Giusti Cosmix -vaahdonvalmistusastiassa, joka varustettiin vedenjäähdytysvälineellä. Seos emulgoitiin käyttäen homogenisointipäätä, joka asetettiin astian pohjalle ja samanaikaisesti sekoitettiin hitaasti noin 30 kierrosta minuutissa käyttäen veräjasekoitinta, jossa on seinän kaapimet. Emulsion lämpötila alennettiin kontrolloidulla jäähdytyksellä (0,3 °C/min) kunnes saostumiseksotermi tapahtui. Liuosta pidettiin tässä lämpötilassa siihen asti kun kasaantumia muodostui. Homogenisaattoripäää kytkettiin pois ja jäähdytystä jatkettiin kunnes lämpötila saavutti 20 °C:n. Tuote otettiin talteen imusuodattamalla ja kuivattiin 40 - 50 °C:ssa. Pinta-ala 0,28 m²g⁻¹.

Esimerkit 12 - 18

Esimerkit 12 - 18 valmistettiin samanlaisella tavalla kuin esimerkissä 11. Tuotteista tutkittiin partikkelikokojakauma (seula-analyysi), pinta-ala ja esiintyminen (elektronimikroskooppi, SEM ISI SS60). Saadut tulokset esitetään taulukossa 3.

Näytteet yhdistettiin, jolloin valmistettiin seokset, joilla on samanlainen keskikoko ja pinta-ala. Esimerkit 12, 13 ja 18 yhdistettiin, jolloin saatiin erä A ja esimerkit 15, 16 ja 17 yhdistettiin, jolloin saatiin erä B. Nämä erät valmistettiin yhdistämällä tuotteet kolmesta esimerkistä käyttäen sekoitinta (KEK, 50 kg rumpukoko) 20 minuutin ajan 24 rpm:llä.

Taulukko 3

	Seula- analyysi (μm)			Pinta-ala
Esimerkki	Alempi	Keski	Ylempi	(m^2g^{-1})
12	56	112	592	0,299
13	73	243	743	0,373
14	63	129	623	0,378
15	67	154	666	0,348
16	55	109	522	0,353
17	116	158	420	0,357
18	61	123	605	0,381
Erä A 12+13+18	56	112	532	0,351
Erä B 15+16+17	52	104	433	0,361

Tiheys (g/cm^3)

	Massa	Laatu
--	-------	-------

Erä A	0,42	0,54
-------	------	------

Erä B	0,44	0,56
-------	------	------

Esimerkeissä muodostuneista kasaantumista analysoitiin ibuprofeenipitoisuus HPLC:llä. Saadut näytetulokset esitetään taulukossa 4.

Taulukko 4

	Esimerkki 11	Erä A
	%	%
Ibuprofeenipitoisuus	89,6	88,4
5 Vesi (Karl Fischer)	0,4	0,9
Asetoni (Headspace)	<0,1	<0,1
Heksaani (Headspace)	<0,1	<0,1
10 Hajoamistuotteet (HPLC)	<0,1	<0,1

Esimerkki 19

Samalla tavalla kuin esimerkissä 1, S(+)-ibuprofeeni (60 g) liuotettiin lämpimään asetoniin (50 ml) 35 °C:ssa. Tämä liuos lisättiin seokseen, jonka muodostivat maissitärkkelys (4,8 g), esigeeliytetty maissitärkkelys (1,2 g), natriumlauryylisulfaatti (70 mg) ja vesi (350 ml), 35 °C:ssa homogenisaatiolla. Seos jäähdytettiin kontrolloidulla tavalla ja kasaantumat otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin. Pinta-ala 0,36 m²g⁻¹.

Esimerkki 20

Esimerkin 19 kanssa samanlaisella tavalla, käyttäen samoja reagoivien yhdisteiden määriä, S(+)-ibuprofeenin asetoniliuos valmistettiin ympäristön lämpötilassa ja lisättiin tärkkelysseokseen ympäristön lämpötilassa. Seosta sekoitettiin tässä lämpötilassa, kunnes kasaantumat olivat muodostuneet ja nämä otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin. Pinta-ala 0,58 m²g⁻¹.

Esimerkit 21 - 29 valmistettiin, kuten on koottu taulukkoon 5 ja seuraaviin huomioihin.

Esimerkki 21

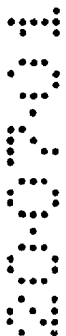
Tämä valmistettiin esimerkin 19 kanssa samantyyppisellä tavalla, mutta muunnellen orgaanisen faasin ja vesifaasin lämpötilaa.

5

Esimerkki 22

Orgaaninen faasi valmistettiin, kuten on kuvattu taulukossa 5, ja sitten jäähdytettiin nopeasti kaatamalla vesifaasiin 12 °C:ssa käyttäen homogenisaatiota. Tapahtui nopea saostuminen kasaantumiksi. Saadun nestefaasin kirkkaus osoitti, että pääosa tärkkelyksestä oli sisältynyt näihin partikkelihin ja tämä vahvistettiin mikroskooppikuvien tutkimisella.

10



200701 24.10.06

Taulukko 5

	Orgaaninen faasi			Verifaasi				Lisäksi		
	S(+) (Kg)	Asetoni (ml)	Lämpöt. (°C)	Vesi (ml)	Maissi- tärkkelys (g)	Esihyyte- löity tark- kelys (g)	SLS (g)	Lämpöt. (°C)	Vesi (ml)	Lämpöt. (°C)
Esimerkki										
21	1,0	200	40	2000	80	20	0,4	30	-----	---
22	1,0	200	40	2000	80	20	0,4	12	-----	---
23	1,0	200	40	400	80	20	0,4	40	1600	15
24	1,0	200	40	400	80	20	1,0	40	1600	12
25	1,0	200	40	400	80	20	1,0	40	1600	12
26	1,0	200	40	400	80	20	1,0	40	7000	15
27	0,7	140	40	400	80	20	1,0	40	1600	15
28	0,7	140	40	400	80	20	1,8	40	1600	12
29	0,4	80	40	400	80	20	1,0	40	1600	12

S(+) merkitsee S(+)-ibuprofeenia
 SLS merkitsee natriumlauryylisulfaattia
 Temp merkitsee lämpötilaa

Esimerkit 23 - 29

Jokaisessa esimerkissä orgaaninen faasi yhdistettiin vesifaasin kanssa, jossa oli pienennetty vesipitoisuus 40 °C:ssa. Kunkin faasin koostumus annetaan taulukossa 5. Tämä seos homogenisoitiin, jolloin saatiin stabiili emulsio. Lisää vettä (tilavuus ja lämpötila, kuten taulukossa 5) lisättiin emulsioon ja muodostui kasaantumia, jotka otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin.

Pinta-alamittaukset mitattiin käyttäen Micromeritics Gemini -laitetta typen ollessa absorbaattikaasuna ja elektronimikroskooppikuvat (ISI SS60 SEM) tallennettiin esimerkkien 22, 23 ja 24 tuotteille. Tulokset esitetään taulukossa 6.

Taulukko 6

Esimerkki	22	23	24
Pinta-ala (m ² g ⁻¹)	0,42	0,43	0,54

Tabletin valmistus - raseeminen ibuprofeeni

5 kg esimerkin 11 kasaantumia pohjustettiin ja sekoitettiin magnesiumstearaatin (0,8 paino-%) ja kolloidisen piidioksidin (0,1 paino-%) kanssa. Tämä materiaali puristettiin Manesty Betapress -koneella, joka oli varustettu 12,7 mm syvällä kaarretyökalulla. Puristettiin kompaktit, jotka painoivat 666 mg, jolloin saatiin ibuprofeeniannos 600 mg tablettia kohti (90 % ibuprofeenia). Kone asetettiin valmistamaan tabletti, jonka murskauslujuus on 7 Kgf käyttäen alhaisen tason esipuristusta. Virtauksen, laminoinnin tai tarttuvuuden kanssa ei kohdattu ongelmia. Valmistetut tabletit suljettiin säiliöihin 24 tunniksi ennen kuin niistä testattiin sekä murskauslujuus ja hajoamis aika (British Pharmacopoeia (BP) 1973 menetelmä). Taulukko 7 kokoa mitatut ominaisuudet.

Taulukko 7
Puristuskokeen tulokset

	Mittaus	Keskiarvo	Keskihajonta
	Paino (mg)	667,60	11,41
5	Paksuus (mm)	7,34	0,04
	Halkaisija (mm)	12,69	0,01
	Murskauslujuus (Kgf)	7,81	1,78
10	BP 1973 ha-joamisaika (s)	64	10

Stabiilisuuskoe

Tabletit, jotka valmistettiin edellä esimerkin 11 ibuprofeenitärkkelyskasaantumista, päällystettiin 35 mg:lla hydroksipropyylimetyyliselluloosapohjaista kalvo-
 15 päällystettä ja verrattiin kalvolla päällystettyihin ibuprofeenin 600 mg tabletteihin, jotka oli valmistettu granulaateista, jotka oli valmistettu normaalilla suuren leikkausjännityksen märkägranulaatiomenetelmällä. Pitkäai-
 20 kaisen stabiilisuuden tutkimus järjestettiin näiden tablettien ja normaalin päällystettyjen ibuprofeenin 600 mg tablettien tuote-erän välillä. Kaikissa tapauksissa näytteet varastoitiin suurtiheyspolyeteenisäiliöihin, joissa oli vahatut alumiinikorkkitiivisteet. Stabiilisuuskokeen tulokset esitetään taulukossa 8. Liukenemiskokeet suori-
 25 tettiin käyttäen US Pharmacopeia XXII, Apparatus II -menetelmää. T50- ja T90-arvot ovat aikoja 50 %:lle ja vastaa-
 vasti 90 %:lle lääkkeen standardipitoisuutta, joka on havaittava spektrografisesti liukenemiskokeen aikana. Aluksi
 30 ibuprofeenitärkkelyskasaantumatabletin liukenemisajat ovat suurempia kuin ne, jotka normaalisti liittyvät ibuprofeenitabletteihin. Tulokset, jotka ovat otettiin 12 kuukauden

ajanjakson aikana, osoittavat, että tabletit, jotka valmistettiin ibuprofeenitärkkelyskasaantumista, säilyttävät suunnilleen vakio liukenemisarvot kaikissa käytetyissä stabiilisuuskoeolosuhteissa.

5 **Tabletin valmistus 2**

Magnesiumstearaatti (0,8 paino-%) ja kolloidinen piidioksidi (0,1 paino-%) seulottiin (500 µm) ja lisättiin eriin A ja B (katso aikaisemmin) vastaavasti. Saatuja seoksia sekoitettiin 20 minuuttia (KEK, 50 kg rumpukoko) 20 minuuttia 24 rpm:llä. Erä A (seostettu) ja erä B (seostettu) puristettiin käyttäen kompaktiosimulaattoria.

Tabletin valmistus 3 (S(+)-ibuprofeeni)

Tuotteet esimerkeistä 22, 23 ja 24 seulottiin 1 400 µm meshin läpi ja sekoitettiin kolloidisen piidioksidin (0,1 paino-%) ja magnesiumstearaatin (0,8 paino-%) kanssa. Tämä materiaali puristettiin Compaction Simulatorilla, joka oli varustettu 11 mm:n syvällä kaarteella, tableteiksi, joiden kohdepaino on 444 mg (400 mg S(+)-ibuprofeenia tablettia kohti).

20 Saaduilla tableteilla oli murskauslujuudet yli 4 Kgf ja hajoamisajat alle 2 minuuttia.

(Varastointilämpötilat)					
Aika	Ympäristö		30 °C		40 °C
(kuukausia)	T50 (minuutteja)	T90 (minuutteja)	T50 (minuutteja)	T90 (minuutteja)	T50 (minuutteja) T90 (minuutteja)
0	14,9	25,7			
3	13,3	25	10,9	21,9	10,3 20,9
6	15,7	26,2	8,1	17	11,4 20,9
12	10,9	20,8	7,3	17	10,3 28,6

b) Vertaileva tutkimus 600 mg ibuprofeenitabletit

(Varastointilämpötilat)					
Aika	Ympäristö		30°C		40°C
	T50 (minuutteja)	T90 (minuutteja)	T50 (minuutteja)	T90 (minuutteja)	T90 (minuutteja)
0	5,6	10,9			
3	6,1	15,1	6,6	16,7	7,8
6	5,9	13,4	6,0	14,8	8,4
12	5,6	11,9	6,7	14,3	20,9
					32,0

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi kasaantumien muodossa, jotka käsittävät 70 - 97 paino-% 2-(4-isobutyryylifenyyli)propionihappoa tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja 3 - 30 paino-% tärkkelyskomponenttia, mainittu menetelmä käsittää seuraavat vaiheet

a) emulsion muodostaminen, joka käsittää 1) 70 - 97 paino-% 2-(4-isobutyryylifenyyli)propionihappoa tai sen suolaa, 2) liuotinsysteemin, 3) 3 - 30 paino-% tärkkelyskomponenttia, 4) vettä ja mahdollisesti 5) pinta-aktiivista ainetta

b) kiteytyminen, jolloin valmistetaan suspensio, joka käsittää 2-(4-isobutyryylifenyyli)propionihapon tai sen suolan kiteet läheisessä kontaktissa tärkkelyskomponentin kanssa

c) mainitun suspension sekoittaminen, jolloin muodostetaan kasaantumia, jotka käsittävät tasaisesti jakautuneen seoksen, jonka muodostavat 2-(4-isobutyryylifenyyli)propionihappo tai sen suola ja tärkkelyskomponentti

d) mainittujen kasaantumien talteen ottaminen ja mahdollisesti

e) mainittujen kasaantumien kuivaus.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jossa tärkkelyskomponentti käsittää maissitärkkelyksen ja esigeeliytetyn maissitärkkelyksen, jossa maissitärkkelyksen painosuhte esigeeliytettyyn maissitärkkelykseen on alueella 25:1 - 1:25.

3. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, jossa kasaantumien koostuvat oleellisesti 87 - 92 paino-%:sta 2-(4-isobutyryylifenyyli)propionihappoa ja 8 - 13 paino-%:sta tärkkelyskomponenttia, jossa tärkkelyskomponentti käsittää 6,5 - 10,5 paino-% maissi-

tärkkelystä ja 1,5 - 2,5 paino-% esigeeliytettyä maissi-
tärkkelystä.

4. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen
mukainen menetelmä, jossa 2-(4-isobutyryylifenyyli)propioni-
5 happo on raseemisessa muodossa.

5. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen
menetelmä, jossa happo on oleellisesti puhdas S(+)-2-(4-
isobutyryylifenyyli)propionihappo.

6. Menetelmä farmaseuttisen formulaation valmista-
miseksi, jossa farmaseuttinen koostumus, joka valmistet-
tiin minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 5 mukaan, se-
koitetaan farmaseuttisesti hyväksyttävän täyteaineen kans-
sa, jossa farmaseuttisesti hyväksyttävä täyteaine käsittää
yhden tai useamman laimentimen, yhden tai useamman voite-
luaineen ja/tai yhden tai useamman virtauksen apuaineen
15 ja/tai yhden tai useamman sideaineen, ja/tai yhden tai
useamman hajotusaineen.

7. Menetelmä patenttivaatimuksen 6 mukaisen far-
maseuttisen formulaation valmistamiseksi, jossa farmaseut-
20 tinen formulaatio käsittää 90 - 99,98 paino-% koostumusta,
joka on valmistettu minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 -
5 mukaan, 0,01 - 5 % voiteluainetta ja 0,01 - 5 % virtauk-
sen apuainetta.

8. Menetelmä farmaseuttisen formulaation valmista-
miseksi, jossa farmaseuttisesti hyväksyttävä täyteaine
sekoitetaan farmaseuttisen koostumuksen kanssa, joka val-
mistettiin minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 5 mukaan,
25 farmaseuttisen koostumuksen kuivauksen aikana.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en farmaceutisk komposition i form av agglomerat, vilka omfattar 70 - 97 vikt-% av 2-(4-isobutylfenyl)propionsyra eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav och 3 - 30 vikt-% av en stärkelsekomponent, k ä n n e t e c k n a t därav, att förfarandet omfattar steg, vid vilka man

a) bildar en emulsion, vilken omfattar 1) 70 - 97 vikt-% av 2-(4-isobutylfenyl)propionsyra eller ett salt därav, 2) ett lösningsmedelssystem, 3) 3 - 30 vikt-% av stärkelsekomponenten, 4) vatten och valfritt 5) ett yttaktivt medel,

b) kristalliserar för framställning av en suspension, som omfattar kristaller av 2-(4-isobutylfenyl)propionsyra eller dess salt i intim kontakt med stärkelsekomponenten,

c) omrör nämnda suspension för bildande av agglomerat, vilka innehåller en jämnt fördelad blandning av 2-(4-isobutylfenyl)propionsyra eller ett salt därav och stärkelsekomponenten,

d) tillvaratar nämnda agglomerat och valfritt

e) torkar nämnda agglomerat.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att stärkelsekomponenten omfattar majsstärkelse och för-gelad majsstärkelse, varvid viktförhållandet majsstärkelse till för-gelad majsstärkelse ligger i området 25:1 - 1:25.

3. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a t därav, att agglomeratet väsentligen består av 87 - 92 vikt-% av 2-(4-isobutylfenyl)propionsyra och 8 - 13 vikt-% av en stärkelsekomponent, varvid stärkelsekomponenten omfattar 6,5 - 10,5 vikt-% majsstärkelse och 1,5 - 2,5 vikt-% för-gelad majsstärkelse.

4. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a t därav, att 2-(4-isobutylfenyl)propionsyran föreligger i racemisk form.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att syran är väsentligen ren S(+)-2-(4-isobutylfenyl)propionsyra.

6. Förfarande för framställning av en farmaceutisk sammansättning, k ä n n e t e c k n a t därav, att en farmaceutisk komposition, framställd enligt något av patentkraven 1 - 5, blandas med en farmaceutiskt godtagbar excipient, varvid den farmaceutiskt godtagbara excipienten innehåller ett eller flera utspädningsmedel, ett eller flera smörjmedel och/eller ett eller flera strömningshjälpmedel och/eller ett eller flera bindemedel, och/eller ett eller flera sönderdelningsmedel.

7. Förfarande för framställning av en farmaceutisk sammansättning enligt patentkrav 6, k ä n n e t e c k n a t därav, att den farmaceutiska sammansättningen omfattar 90 - 99,98 vikt-% av en komposition, framställd enligt något av patentkraven 1 - 5, 0,01 - 5 % smörjmedel och 0,01 - 5 % strömningshjälpmedel.

8. Förfarande för framställning av en farmaceutisk sammansättning, k ä n n e t e c k n a t därav, att den farmaceutiskt godtagbara excipienten blandats med den farmaceutiska kompositionen, vilken framställts enligt något av patentkraven 1 - 5, under torkningen av den farmaceutiska kompositionen.