



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20040945 A2

HR P20040945 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: A 61 K 9/20

(21) Broj prijave u HR: P20040945A

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 11.10.2004.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 28.02.2005.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US03/09210

Datum podnošenja međunarodne prijave 11.04.2003.

(87) Broj međunarodne objave: WO 03/086364

Datum međunarodne objave 23.10.2003.

(31) Broj prve prijave: 10/120,501

(32) Datum podnošenja prve prijave: 12.04.2002.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelj prijave: Pliva, Inc., 72 Eagle Rock Avenue, P.O.Box 371, East Hanover, 07936 NJ, US

(72) Izumitelji: Davejibhai Kumbhani, 320 Marcella Road, Parsippany, 07054 NJ, US
Harish B. Pandya, 59 Crestwood Street, Piscataway, 08854 NJ, US
Hiren Patel, 91 Rutgers Lane, Parsippany, 07054 NJ, US

(74) Punomoćnik: PRODUCTA d.o.o., ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma: FARMACEUTSKI PRIPRAVCI S PRODUŽENIM OTPUŠTANJEM I METODE NJIHOVOG DOBIVANJA

(57) Sažetak: Tableta s produženim otpuštanjem koja obuhvaća jezgru koja uključuje albuterol sulfat i agens s produženim otpuštanjem; obloga s produženim otpuštanjem na jezgri osigurava produženo otpuštanje albuterol sulfata.

HR P20040945 A2

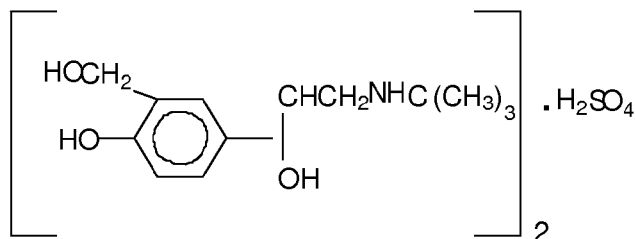
OPIS IZUMA**POZADINA IZUMA****Područje izuma**

Prisutni izum odnosi se na farmaceutske pripravke s produženim otpuštanjem i na metode njihovog dobivanja. Točnije, izum se odnosi na farmaceutske formulacije albuterol sulfata s produženim otpuštanjem i na njihovu pripravu.

Rasprava

Albuterol sulfat je bronhodilatator koji se smatra beta-andrenogeničnim agonistom koji stimulira beta-adrenogerički receptor, što dovodi do relaksacije bronhijalnog glatkog mišića i inhibira hiperosjetljivost mastocita. Albuterol sulfat se indicira za olakšanje bronhospazma kod astme i reverzibilne opstruktivne bolesti dišnih puteva.

Albuterol sulfat također je poznat kao sulfatna sol ($\pm$) α , α' -[(tert-butilamino)metil]-4-hidroksi-m-ksilen- α , α' -diola (1:2), empirijske formule $(C_{13}H_{21}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$, molekulske mase od 576,7 i slijedeće strukturne formule:



Tablete albuterol sulfata s produženim otpuštanjem trenutno su dostupne pod imenom Volmax[®] tablete od 4 mg i od 8 mg, a proizvodi ih Glaxo Wellcome Ltd.UK England, Muro Pharmaceutical Inc., Tewksbury, Massachusetts. Oralna primjena Volmax[®] tableta osigurava 12-satno djelovanje, uz postizanje maksimalne koncentracije lijeka u plazmi unutar 6 sati i poluvijek u plazmi od oko 9 sati. Volmax[®] otpušta lijek iz polimerno obloženih tableta kroz laserom probušeni otvor na jednoj strani tablete (OROS[™] tehnologija). Tablete sadrže polupropusnu membranu koja kontrolira brzinu i jezgru koju čine albuterol i osmotski agens. Osmotski gradijent koji uzrokuju komponente jezgre privlači vodu u tabletu, albuterol i osmotski agens se otapaju, a albuterol se otpušta kroz laserom probušeni otvor.

Kao što je opisano u U.S. patentu br. 5,837,379, koji je u cijelosti ovdje inkorporiran referencom, poznato je da tablete s produženim otpuštanjem koje obuhvaćaju osmotske tablete imaju osmotski aktivnu jezgru s lijekom, okruženu polupropusnom membranom. Kao što je opisano u patentu, jezgra se može podijeliti u dva sloja, jedan sadrži aktivni lijek, a drugi sadrži sloj farmaceutski neaktivnih sastojaka koji su osmotski aktivni u prisutstvu gastrointestinalnih tekućina. Također je opisano da vanjska voda koju obloga propušta preko otvora prekriva tabletu što omogućuje istiskivanje lijeka iz tablete. Produkti takvog tipa opisani su u U.S. patentima br. 4,327,725, 4,612,008, 4,715,071, 4,765,989, 4,777,049, 4,783,337 i 4,851,229 koji su u cijelosti ovdje inkorporirani referencom.

U.S. patent br. 4,503,030, koji je cijelosti ovdje inkorporiran referencom, iznosi osmotsku pumpu za isporuku lijeka u želudac i crijevo. Pumpa opisana u patentu uključuje oblikovanu pregradu oko odjeljka koji je opisan kao odjeljak koji zadržava svoju fizikalnu i kemijsku cjelovitost u želucu, no gubi svoju cjelovitost u crijevu.

U.S. patent br. 4,587,117, koji je u cijelosti ovdje inkorporiran referencom, iznosi oralnu osmotsku pumpu koja ima oblikovanu pregradu koja gubi svoju cjelovitost pri pH vrijednosti od 3,5 do 8,0, prolaz iz odjeljka do vanjskog dijela pumpe.

U.S. patent br 5,837,379, koji je u cijelosti ovdje inkorporiran referencom, također iznosi mišljenje da osmotska tableta djeluje prolaskom vode kroz membranu na površini tablete što uzrokuje bubrenje jezgre i porast tlaka unutar tablete. Smatra se da to dovodi do vrlo blagog širenja djelomično hidrirane jezgre što se kontrolira upotrebom relativno male količine polimera koji ima sposobnost bubrenja u vodi. Izneseno je i da će širenje jezgre uzrokovati otvaranje membrane što dovodi do smanjenja unutarnjeg tlaka, a jednom kad se formira inicijalni otvor ili otvori, efekt bubrenja komponenti jezgre uzrokovat će izguravanje sadržaja jezgre kroz inicijalni otvor bez potpunog raspada membrane. Također je izneseno da se unutarnji tlak, koji djeluje na membranu bubrenjem i širenjem osmotske jezgre, oslobađa prolazom prvog dijela sadržaja jezgre kroz inicijalne otvore.

Nadalje, tablete s produženim otpuštanjem poznate su i iz U.S. patenata br. 5,500,227, 6,024,982 i 6,210,714, koji su u cijelosti ovdje inkorporirani referencom, gdje se otpuštanje lijeka kontrolira preko otpornosti sloja za oblaganje ili

matriksa na difuziju lijeka. Otpuštanje lijeka iz takvih formulacija kontrolira gradijent koncentracije lijeka koji nastaje iz penetracije npr. želučane tekućine, difuzijom u formulaciju.

Nadalje, U.S. patent br. 6,245,351, koji je u cijelosti ovdje inkorporiran referencom, iznosi jezgru koja sadrži lijek, obloženu pripravkom za oblaganje koji sadrži tvar netopljivu u vodi i polimer koji ima sposobnost bubrenja bez osnovnih skupina.

U.S. patent br. 5,254,374, koji je u cijelosti ovdje inkorporiran referencom, iznosi farmaceutski pripravak s kontroliranim otpuštanjem koji sadrži jezgru s farmaceutski aktivnim sastojkom i porozni film od hidrofobne polimerne tvari ili hidrofobnu polimernu tvar i hidrofilnu polimernu tvar, koje oblažu jezgru poroznim filmom. Također se iznosi i da hidrofobna polimerna tvar može biti etilceluloza, a da hidrofilni polimer može biti polimerna tvar topljiva u vodi kao što je metilceluloza.

U.S. patenti br. 5,674,895, 5,840,754, 5,912,268, 6,124,355 i 6,262,115, koji su u cijelosti ovdje inkorporirani referencom, iznose oblik doziranja za isporuku oksibutinina u brzom kontroliranoj dozi.

Kratak pregled izuma

Prisutni izum usmjeren je na farmaceutske preparate s produženim otpuštanjem.

Prisutni izum također je usmjeren na metode za proizvodnju farmaceutskih pripravaka s produženim otpuštanjem.

Prisutni izum osigurava stabilnu formulaciju tableta albuterola s produženim otpuštanjem u tabletama albuterol sulfata s produženim otpuštanjem koje su biekvivalenti Volmaxa[®], uključujući tablete od 4 mg i 8 mg, koji proizvodi Glaxo Wellcome Muro Pharmaceutical Inc.

Prisutni izum osigurava formulaciju s kontroliranom difuzijom čime se postiže bioekvivalencija s formulacijama koje koriste osmotske pumpe.

Prisutni izum također je usmjeren na farmaceutske pripravke s kontroliranim otpuštanjem koji imaju željene brzine otapanja koje se mogu dobiti u tableti s kontroliranom difuzijom.

Prisutni izum osigurava tabletu s produženim otpuštanjem koja sadrži jezgru koja obuhvaća albuterol sulfat i agens s produženim otpuštanjem, te oblagu s produženim otpuštanjem koja je povezana s jezgrom za osiguravanje produženog otpuštanja albuterol sulfata.

Agens s produženim otpuštanjem može obuhvaćati hidrofobni polimer. Hidrofobni polimer može obuhvaćati etilcelulozu.

Oblaga s produženim otpuštanjem može obuhvaćati hidrofobni polimer i hidrofilni polimer. Hidrofilni polimer može obuhvaćati etilcelulozu, a hidrofilni polimer može obuhvaćati metilcelulozu.

Oblaga s produženim otpuštanjem može obuhvaćati etilcelulozu i metilcelulozu, a agens s produženim otpuštanjem može obuhvaćati etilcelulozu.

Hidrofobni polimer i hidrofilni polimer oblage s produženim otpuštanjem mogu biti prisutni u masenom udjelu 55-65:45-35 hidrofobnog polimera u odnosu na hidrofilni polimer, preferirano u masenom udjelu 53:47 hidrofobnog polimera u odnosu na hidrofilni polimer.

Hidrofobni polimer i hidrofilni polimer oblage s produženim otpuštanjem mogu obuhvaćati etilcelulozu, odnosno metilcelulozu.

Masa oblage s produženim otpuštanjem može iznositi oko 5 do 25 mg, više preferirano oko 8 do 13 mg.

Kao otapalo za pripravu jezgre i oblage s produženim otpuštanjem preferirano se koristi etanol.

Jezgra također može uključivati bezvodni sulfat, kao što je kalcijev sulfat i/ili laktoza monohidrat.

Tableta s produženim otpuštanjem može imati slijedeći profil otapanja albuterola za formulaciju koja sadrži 8 mg albuterola:

- 2. sat Ne više od 30%
- 6. sat 50-75%

10. sat Ne manje od 75%

Tableta s produženim otpuštanjem može imati slijedeći profil otapanja albuterola za formulaciju koja sadrži 4 mg albuterola:

2. sat Ne više od 20%
6. sat 45-70%
10. sat Ne manje od 75%

Tableta s produženim otpuštanjem može biti bioekvivalentna s formulacijom albuterol sulfata s osmotskom pumpom.

Prisutni izum je također usmjeren na tabletu s kontroliranom difuzijom za produženo otpuštanje albuterol sulfata koja sadrži albuterol sulfat u formulaciji s kontroliranom difuzijom koja je strukturirana i uređena tako da se osigura slijedeći profil otapanja albuterola za formulaciju koja sadrži 8 mg albuterola:

2. sat Ne više od 30%
6. sat 50-75%
10. sat Ne manje od 75%

Prisutni izum je također usmjeren na tabletu s kontroliranom difuzijom za produženo otpuštanje albuterol sulfata koja sadrži albuterol sulfat u formulaciji s kontroliranom difuzijom koja je strukturirana i uređena tako da se osigura slijedeći profil otapanja albuterola za formulaciju koja sadrži 4 mg albuterola:

2. sat Ne više od 20%
6. sat 45-70%
10. sat Ne manje od 75%

Prisutni izum je također usmjeren na formulaciju s kontroliranom difuzijom za produženo otpuštanje albuterol sulfata koja sadrži albuterol sulfat u formulaciji s kontroliranom difuzijom koja je strukturirana i uređena tako da se osigura bioekvivalentnost s formulacijom albuterol sulfata s osmotskom pumpom.

Bioekvivalentnost se može mjeriti dvosmjernim unakrsnim ispitivanjem biodostupnosti pojedinačne, nasumično odabrane doze kod zdravih muškaraca natašte, koje se bazira na razinama albuterola u plazmi i 36 pojedinaca, za formulaciju koja sadrži 4 mg albuterola, te je $\ln AUC_{0-t}$ unutar 80-125% 53074 pg.h/mL, $\ln AUG$ je unutar 80-125% 55606 pg.h/mL, a $\ln C_{max}$ je unutar 80-125% 4383 pg/mL.

Bioekvivalentnost se može mjeriti trosmjernim unakrsnim ispitivanjem biodostupnosti pojedinačne, nasumično odabrane doze kod zdravih muškaraca nakon obroka i natašte, koje se bazira na razinama albuterola u plazmi i 16 pojedinaca, za formulaciju koja sadrži 8 mg albuterola, te pri čemu je $\ln AUC_{0-t}$ unutar 80-125% 106139 pg.h/mL, $\ln AUG$ je unutar 80-125% 109692 pg.h/mL i $\ln C_{max}$ je unutar 80-125% 7149 pg/mL kod muškaraca nakon obroka.

Bioekvivalentnost se može mjeriti dvosmjernim unakrsnim ispitivanjem biodostupnosti ravnotežnog stanja kod zdravih muškaraca natašte, koje se bazira na razinama albuterola u plazmi i 37 pojedinaca, za formulaciju koja sadrži 8 mg albuterola, te pri čemu je $\ln AUC_{0-t}$ unutar 80-125% 1125573 pg.h/mL, a $\ln C_{max}$ unutar 80-125% 14522 pg/mL.

Kratak opis prikaza

Prisutni izum opisan je detaljnije u Detaljnom opisu koji slijedi, pozivajući se na zabilježenu većinu neograničujućih prikaza, pri čemu:

- Slika 1 prikazuje polulogaritamski dijagram prosječnih koncentracija albuterola u plazmi, tj. koncentraciju albuterola u plazmi u odnosu na vrijeme za podatke prikazane u tablici 16;
- Slika 2 prikazuje linearan dijagram prosječnih koncentracija albuterola u plazmi, tj. koncentraciju albuterola u plazmi u odnosu na vrijeme za podatke prikazane u tablici 16;
- Slika 3 prikazuje polulogaritamski dijagram prosječnih koncentracija albuterola u plazmi, tj. koncentraciju albuterola u plazmi u odnosu na vrijeme za podatke prikazane u tablici 17;
- Slika 4 prikazuje linearan dijagram prosječnih koncentracija albuterola u plazmi, tj. koncentraciju albuterola u plazmi u odnosu na vrijeme za podatke prikazane u tablici 17;
- Slika 5 prikazuje polulogaritamski dijagram prosječnih koncentracija albuterola u plazmi, tj. koncentraciju albuterola u plazmi u odnosu na vrijeme za podatke prikazane u tablici 18; i
- Slika 6 prikazuje linearan dijagram prosječnih koncentracija albuterola u plazmi, tj. koncentraciju albuterola u plazmi u odnosu na vrijeme za podatke prikazane u tablici 18.

Detaljan opis izuma

Pojednosti izuma koje su ovdje iznesene imaju ulogu primjera i ilustrativne rasprave isključivo različitih ostvarenja prisutnog izuma, te su iznesene u svrhu najkorisnijeg i lako razumljivog opisa načela i konceptualnih aspekata izuma. U tom pogledu, nije se željelo otkriti više od onog što je potrebno za osnovno razumjevanje izuma, opis dan pomoću prikaza, stručnjacima iz tog područja objašnjava kako ostvariti nekoliko oblika izuma u praksi.

Svi postotne vrijednosti u ovoj prijavi, ukoliko nije drugačije naznačeno, izmjerena su preko mase s obzirom na 100% mase danog uzorka. Stoga, na primjer, 30% predstavlja 30 masenih dijelova od svakih 100 masenih dijelova uzorka.

Ukoliko drugačije nije naznačeno, pozivanje na spoj ili komponentu uključuje samo spoj ili komponentu ili pak kombinaciju njih i ostalih spojeva ili komponenti, kao što su smjese spojeva.

Prije daljnje rasprave, definicije slijedećih termina pomoći će u svrhu razumijevanja prisutnog izuma.

Osmotska formulacijska pumpa ili osmotska tabletna pumpa odnosi se na formulacije ili tablete u kojima je jedan ili više osmotskih agensa konfigurirano i uređeno tako da se osigura osmotski tlak ili sila povezana s formulacijom ili tabletom, što uzrokuje otpuštanje aktivnog sastojka iz formulacije ili tablete prije svega zbog osmotskog tlaka ili sile, npr. tlaka koji uzrokuje otpuštanje aktivnog sastojka jer ga istiskuje kroz otvor u formulaciji ili tableti ili proširuje sloj tablete.

Kontrolirana difuzija odnosi se na formulacije ili tablete u kojima se aktivni sastojak ne otpušta zbog tlaka ili sile, nego se prije svega otpušta difuzijom prema Fickovom zakonu.

Bez želje da bude vezano teorijom, difuzija obuhvaća procese međusobnog djelovanja molekula koji se javljaju kao posljedica kinetičke energije nepravilnog gibanja molekula. Nasuprot tome, osmoza je selektivan difuzijski proces koji pokreće unutarnja energija molekula otapala.

Kada se u prisutnom opisu patenta ili zahtjevima poziva na otapanje i profil otapanja, ono se provodi prema postupku otapanja koji je dan u primjerima ili ekvivalentnom metodom otapanja.

Kao pregled, prisutni izum odnosi se na farmaceutske pripravke s produženim (zadržanim) otpuštanjem. Takvi pripravci posebno su korisni za produženo otpuštanje albuterol sulfata. Točnije, prisutni izum usmjeren je na formulaciju tablete koja obuhvaća jezgru s albuterol sulfatom i agansom s produženim otpuštanjem, oblagu s produženim otpuštanjem koja je spojena s hidrofilnim agansom i hidrofobnim agansom, a može imati jednu ili više oblaga. Jezgra i oblaga formulirane su s obzirom jedna na drugu da bi se osigurao farmaceutski prihvatljiv *in vitro* profil otapanja, te posebno profil otapanja i karakteristike koje su bioekvivalentne albuterolu koji se može dobiti pomoću osmotskih pumpi.

Tableta prema prisutnom izumu postiže željene *in vitro* profile otapanja i bioekvivalenciju s odobrenim albuterolnim tabletnim formulacijama prema FDA, tj. Volmax[®] tabletama, u tableti gdje je difuzija kontrolirana u usporedbi prema osmotski reguliranim, kao što su Volmax[®] tablete.

Prema prisutnom izumu, preferirani postotak označene količine albuterola otpuštenom u pojedinom vremenskom intervalu uz test otapanja koji je obješenjen u primjerima za tabletu albuterola od 8 mg iznosi:

- 2. sat Ne više od 30%
- 6. sat 50-75%
- 10. sat Ne manje od 75%

Nadalje, prema prisutnom izumu, preferirani postotak označene količine albuterola otpuštenom u pojedinom vremenskom intervalu uz test otapanja koji je obješenjen u primjerima za albuterolnu tabletu od 4 mg iznosi:

- 2. sat Ne više od 20%
- 6. sat 45-70%
- 10. sat Ne manje od 75%

Sadržaj vlage tablete preferirano nije veći od 0,5%. Nadalje, preostali sadržaj alkohola koji je upotrebljen u pripravi formulacije je preferirano manji od 0,5%.

Prema prisutnom izumu, jezgra sadrži aktivni farmaceutski sastojak i agens s produženim otpuštanjem. Aktivni farmaceutski sastojak preferirano obuhvaća albuterol sulfat.

Jezgra se, prema prisutnom izumu, preferirano pripravlja postupkom granulacije uz granule koje sadrže aktivni farmaceutski sastojak i agens s produženim otpuštanjem. Prosječni promjer čestica takvih granula preferirano iznosi od oko 125 μ do 1700 μ , više preferirano oko 180 μ do 1000 μ , a najviše preferirano oko 250 μ do 600 μ .

- 5 Sadržaj aktivnog farmaceutskog sastojka u jezgri preferirano iznosi oko 4 do 8 mg s obzirom na aktivni sastojak. Na primjer, za albuterol sulfat, sadržaj jezgre iznosio bi preferirano oko 4,8 do 9,6 mg.

10 Jezgra je preferirano konstruirana tako da se osiguraju ukupna doziranja od 4 ili 8 mg albuterola. Jezgra se preferirano formulira s 4,8 mg albuterol sulfata da se osigura ukupno doziranje od 4 mg albuterola, odnosno jezgra se preferirano formulira s 9,6 mg albuterol sulfata da se osigura ukupno doziranje od 8 mg albuterola. Stoga se tableta prisutnog izuma može opisati količinom sadržanog aktivnog sastojka, npr. albuterola ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, preferirano albuterol sulfata.

15 Albuterol sulfat upotrebljen u formulaciji preferirano ima raspodjelu veličine čestica, određenu upotrebom uređaja Malvern Mastersizer (Malvern 2600c s PS64 dozirajućom jedinicom suhog praha, leća 100 mm, obskuracija 0,1 do 4) korištenjem čestice u zračnoj metodi. Preferirano, najmanje 50% čestica albuterol sulfata koje će se dodati jezgri nije veće od 25 μ m, a najmanje 90% nije veće od 55 μ m. Bez želje da bude vezano teorijom, smatra se da čestice unutar navedenih parametara osiguravaju dobru kombinaciju otapanja i čvrstoću jezgre. Specifične testirane šarže albuterol sulfata imale su raspodjelu veličine čestica označenu u tablici 1.

20

Tablica: 1 Raspodjela veličine čestica albuterol sulfata				
	Uzorak 1	Uzorak 2	Uzorak 3	Uzorak 4
50%, ne veće od 25 μ m	9 %	8 %	11 %	11 %
90%, ne veće od 55 μ m	24 %	22 %	31 %	32 %

25 Agens s produženim otpuštanjem može obuhvaćati jedan ili više sastojaka koji u kombinaciji s oblagom s produženim otpuštanjem kontroliraju otpuštanje aktivnog farmaceutskog sastojka, pogotovo albuterol sulfata, iz jezgre da bi se postignuo željeni profil otapanja, te posebno bioekvivalentnost s odobrenim albuterolnim tabletnim formulacijama prema FDA. Agens s produženim otpuštanjem može obuhvaćati različite tvari netopljive u vodi. Primjeri takvih tvari koje nisu topljive u vodi obuhvaćaju hidrofobne polimere koji uključuju, no nisu ograničeni na (jedan ili više od navedenih) etilcelulozu, butilcelulozu, celuloza-acetat, celuloza-propionat, polivinil-acetat, polivinil-butirat, kopolimer etil-akrilat - metil-metakrilat - etil-amonij-trimetil-klorid-metakrilat i tip polimera N-vinil-2-pirolidonceluloznog etera, celuloznog estera, polivinilnog estera, akrilne kiseline s kvaternom amonij-alkilnom skupinom, te Plasdone® K-90, Povidone, homopolimer N-vinil-2-pirolidona. Preferirano, agens s produženim otpuštanjem obuhvaća (jedan ili više od navedenih) etilcelulozu, butilcelulozu, celuloza-acetat, celuloza-propionat, polivinil-acetat, polivinil-butirat, kopolimer etil-akrilat - metil-metakrilat - etil-amonij-trimetil-klorid-metakrilat i N-vinil-2-pirolidon. Najviše preferirano, agens s produženim otpuštanjem obuhvaća etilcelulozu, kao što je Ethocel N-10 koja se može dobiti iz Dow Chemical, Midland, Michigan.

35

Jezgra se može pripremiti na bilo koji način, npr. korištenjem bilo kojeg konvencionalnog postupka za proizvodnju. Stoga se jezgra može proizvesti kombiniranjem aktivnog farmaceutskog sastojka i najmanje jednog agensa koji može ograničiti otpuštanje aktivnog sastojka, te ostalih sastojaka. Na primjer, jezgra može sadržavati razne ekscipijente, kao što su sastojci konvencionalno sadržani u jezgri tablete, uključujući sredstva za razrijeđivanje, sredstva za kličenje, 40 veziva, otapala za granulaciju, agensi za granulaciju, agensi koji sprečavaju nakupljanje, puferi, lubrikanti.

Na primjer, sredstva za razrijeđivanje mogu obuhvaćati, no nisu ograničena na (jedan ili više od navedenih) šećere kao što su sukroza, laktoza, manitol, glukoza; škrob; mikrokristalnu celulozu; sorbitol, maltodekstrin, sirutku; kalcijev fosfat; kalcijev sulfat; natrijev sulfat ili sličan bezvodni sulfat; kalcijev laktat; bezvodnu laktozu; i laktozu monohidrat. 45 Preferirano, sredstva za razrijeđivanje obuhvaćaju kalcijev sulfat i/ili laktozu monohidrat. Preferirano, bezvodna laktoza nije uključena u jezgru zbog njene sposobnosti da apsorbira vodu iz otapala, kao što je etanol, što dovodi do neželjenog povećanja mase.

Primjeri veziva uključuju, no nisu ograničeni na (jedan ili više od navedenih) polivinilni alkohol, poliakrilnu kiselinu, 50 polimetakrilnu kiselinu, polivinil-pirolidon, sukrozu, sorbitol, hidroksietilcelulozu, hidroksipropilmetilcelulozu, hidroksipropilcelulotu, polietilen-glikole, gumiarabiku, želatinu, agar škrob, itd.

Lubrikanti i agensi protiv nakupljanja uključuju, no nisu ograničeni na (jedan ili više od navedenih) talk, magnezijev stearat, kalcijev stearat, koloidnu siliku, stearinsku kiselinu, voskove, hidrogenirano biljno ulje, polietilen-glikole, 55 natrijev benzoat, natrijev laurilsulfat, magnezijev laurilsulfat i dl-leucin. Preferirano, lubrikanti uključuju stearinsku kiselinu i/ili magnezijev stearat.

Otapala uključuju, no nisu ograničena na (jedan ili više od navedenih) aceton, etanol, izopropilni alkohol (IPA) i/ili metilen-klorid. Preferirano, otapalo za jezgru obuhvaća etanol. Preferirano se izbjegava upotreba kloriranih otapala poput metilen-klorida. Stoga tablete preferirano ne sadrže klorirano otapalo poput metilen-klorida. Količina otapala može se podesiti tako da se osigura dovoljna količina za postizanje formacije granula, a da istovremeno ta količina ne bude prevelika što bi uzrokovalo pretvaranje smjese u obilatu masu, a ne u granularni sastav. Nadalje, za postizanje odgovarajuće granulacije preferira se kontrolirati vrijeme dodavanja otapala. Preferira se da temperatura granulacijske otopine preferirano ne bude veća od 26°C u vrijeme dodavanja da se izbjegne grudanje.

Sastojci se mogu kombinirati i/ili granulirati jednim ili pomoću više postupaka koji koriste bilo koju odgovarajuću metodu, kao što je granuliranje u niskovrtložnom granulatoru, tekućinsko-podložna granulacija i granuliranje u visokovrtložnom granulatoru.

Zabilježeno je da su tijekom razvoja granulacije pripravljene formulacije sa ili bez upotrebe kalcijevog sulfata za istraživanje njegovog utjecaja na profil otapanja produkta. S obzirom na brzo otpuštanje albuterol sulfata iz tableta koje ne sadrže kalcijev sulfata, preferira se uključivanje kalcijevog sulfata u jezgru za kontroliranje otpuštanja lijeka iz tableta.

Sljedeći dobivanje granula za jezgru, granule se posuše pod uvjetima koji osiguravaju, preferirano, ne više od 0,5% alkohola u granulama i, preferirano, ne više od 0,5% vode. Za komercijalne šarže preferira se da se one posuše pri preferiranoj temperaturi od oko 50°C, preferirano najmanje 16 sati tako da se osigura uklanjanje otapala, kao što su etanol i/ili voda.

Jezgre se utiskuju u tablete do preferirane čvrstoće između oko 2 i 6 kP, uz preferiranu vrijednost koja iznosi oko 4 kP.

Oblaga s produženim otpuštanjem polaže se na tablete na vanjskom položaju jezgre, te se preferirano nanosi direktno na jezgru. Oblaga s produženim otpuštanjem formulira se za osiguravanje, zajedno s agensom s produženim otpuštanjem, željenog profila otapanja i bioekvivalencije s komercijalno dostupnim tabletnim formulacijama albuterol sulfata, kao što su Volmax® tablete.

Oblaga s produženim otpuštanjem obuhvaća film, preferirano kombinaciju hidrofobnih i hidrofilnih polimera. Preferirano, aktivni farmaceutski sastojak, preferirano albuterol sulfat, nije prisutan u oblazi s produženim otpuštanjem. Preferirano, aktivni farmaceutski sastojak, preferirano albuterol sulfat, prisutan je samo u jezgri.

Hidrofobni polimer koji tvori film nije posebno ograničen, što osigurava da on ima sposobnost stvaranja filma, a da je netopljiv u vodi, no topljiv u organskom otapalu koje se miješa s vodom. Primjeri hidrofobnih polimera uključuju, no nisu ograničeni na (jedan ili više od navedenih) etilcelulozu, butilcelulozu, celuloza-acetat, celuloza-propionat, polivinil-acetat, polivinil-butirat, kopolimer etil-akrilat - metil-metakrilat - etil-amonij-trimetil-klorid-metakrilat i tip polimera N-vinil-2-pirolidonceluloznog etera, celuloznog estera, polivinilnog estera, akrilne kiseline s kvaternom amonijevom alkilnom skupinom, te Plasdane® K-90, Povidone, homopolimer N-vinil-2-pirolidona. Preferirano, mogu obuhvaćati npr. etilcelulozu, butilcelulozu, celuloza-acetat, celuloza-propionat, polivinil-acetat, polivinil-butirat, kopolimer etil-akrilat - metil-metakrilat - etil-amonij-trimetil-klorid-metakrilat i N-vinil-2-pirolidon. Najviše preferirano, hidrofobna polimerna tvar obuhvaća etilcelulozu, kao što je Ethocel N-10 koja se može dobiti iz Dow Chemical, Midland, Michigan.

Hidrofobni polimer može biti polimerna tvar topljiva u vodi koja uključuje, no nije ograničena na (jedan ili više od navedenih) metilcelulozu, polisaharide koji izborno sadrže skupinu sulfatne kiseline kao što su pulan, dekstrin, aliginat alkalijskog metala, itd; polisaharide s hidroksialkilnom skupinom ili karboksialkilnom skupinom kao što su hidroksipropilceluloza, hidroksipropilmetilceluloza, natrij-karboksisetilceluloza, itd; uključeni mogu biti i metilceluloza, polivinil-pirolidin, polivinilni alkohol, itd. Preferirano, hidrofobna polimerna tvar obuhvaća metilcelulozu, kao što je Methocel E-15, dostupna iz Dow Chemical, Midland, Michigan.

Promjena masenog udjela hidrofobnog polimera i hidrofilnog polimera u oblazi s produženim otpuštanjem utječe na otapanje albuterola iz tablete. Zato za dobivanje željenih profila otapanja formulacije maseni udio hidrofobnog polimera i hidrofilnog polimera može biti različit za svaku određenu formulaciju. Preferirani maseni udjeli hidrofobnog polimera i hidrofilnog polimera uključuju masene udjele 55-65:45-35, uz jedan preferirani maseni udio hidrofobnog polimera i hidrofilnog polimera od 57:43.

Otapalo za oblazu s produženim otpuštanjem može obuhvaćati različita otapala koja uključuju, no nisu ograničena na aceton, etanol, izopropilni alkohol (IPA) i/ili metilen-klorid. Preferirano, otapalo za oblazu s produženim otpuštanjem uključuje etanol. Upotreba kloriranih otapala, kao što je metilen-klorid, preferirano se izbjegava. Mogu se upotrijebiti različite smjese otapala koje uključuju, no nisu ograničene na etanol i izopropilni alkohol, te smjese izopropilni alkohol:voda, denaturirani alkohol:voda i etilni alkohol:voda.

Tablete pripravljene upotrebom izopropilnog alkohola sporije otpuštaju lijek od onih kod kojih je kao otapalo za oblaganje upotrebljen etanol. Nadalje, kada se za granulaciju i oblaganje koristi etanol, otpuštanje lijeka je sporije u usporedbi s produktom dobivenim upotrebom etanola za granulaciju i oblaganje. Prema tome, etanol predstavlja preferirano otapalo za granulaciju i oblaganje.

Za dobivanje produkta koji je bioekvivalentan Volmaxu[®], hidrofobni polimer i hidrofilni polimer se miješaju tako da se osigura obloga s produženim otpuštanjem koja ima željene profile otapanja i /ili svojstva bioekvivalentnosti zajedno s agensom s produženim otpuštanjem i aktivnim sastojkom koji su sadržani u jezgri. Na primjer, upotrebom preferiranih formulacija, masenog udjela od 57 masenih udjela Ethocela N-10 i 43 masena udjela Methocela E-15, preferira se povećanje mase obloge od oko 5-25 mg po tableti. Preferirano, povećanje mase obloge od 20 mg po tableti, za tablete od 4 mg i 8 mg, upotrebom R&D opreme osigurava profil otpuštanja lijeka koji je sličan onom kod Volmax[®] tableta. Komercijalne tablete s 4 mg i 8 mg albuterol sulfata preferirano imaju povećanje mase od 8,7 mg, odnosno 12,4 mg. Preferirano povećanje mase za oblogu s produženim otpuštanjem iznosi oko 5 do 25 mg, više preferirano oko 8 do 13 mg.

Oblaganje obloge s produženim otpuštanjem može se izvesti upotrebom raznih metoda, kao što su konvencionalne metode oblaganja poput metode perforirane posude ili upotrebom tekućinsko-podložne metode. Takve metode poznate su osobama koje se bave proizvodnjom tableta. Kut pištolja za raspršivanje koji se koriste prilikom raspršivanja obloge može biti različit, npr. između 30° i 75°, a preferira se kut od 65°.

Bez želje da bude vezano teorijom, smatra se da hidrofilni polimer osigurava porozni sloj za difuziju aktivnog sastojka iz jezgre. Prema tome, smatra se da se hidrofilni polimer otapa, ostavljajući pore preko kojih se odvija difuzija.

U formulaciji prisutnog izuma, odgovarajućim kontroliranjem mase obloge s produženim otpuštanjem i udjela hidrofobnog polimera i hidrofilnog polimera, kao i agensa s produženim otpuštanjem u jezgri, moguće je dobiti tabletu sa željenim *in vitro* profilom otapanja. Na primjer, bez želje da bude vezano teorijom, kada je farmaceutski aktivan sastojak sadržan u jezgri lijek za kojeg je poželjno da u kratkom vremenskom periodu nakon primjene pokazuje farmaceutski učinak, preferira se tanji film, veće poroznosti na otapanje hidrofilne polimerne tvari, dok se u slučaju lijeka za kojeg je poželjno da se perzistentno otpušta tijekom duljeg vremenskog perioda preferira deblji film, manje poroznosti na otapanje hidrofilne polimerne tvari.

Za dobivanje pripravka za oblogu s produženim otpuštanjem, promjenom mase obloge mogu se dobiti različite brzine otapanja aktivnog farmaceutskog sastojka. Stoga, veća masa obloge s produženim otpuštanjem osigurava otapanje ekvivalentnih koncentracija aktivnog farmaceutskog sastojak tijekom duljeg vremena u usporedbi s manjom masom obloge s produženim otpuštanjem. Zato se masa obloge s produženim otpuštanjem precizno prati tijekom proizvodnje tablete da bi se osigurala željena brzina otapanja pripravka za oblogu s produženim otpuštanjem. Na primjer, masa obloge s produženim otpuštanjem može se pratiti određivanjem mase jezgre prije primjene obloge s produženim otpuštanjem, a zatim određivanjem ukupne mase jezgre i obloge s produženim otpuštanjem. Razlika između te dvije vrijednosti predstavlja povećanje mase koje se javlja zbog obloge s produženim otpuštanjem. Na primjer, povećanje mase od 10 mg osiguravat će sporiju brzinu otapanja u odnosu na povećanje mase od 9 mg.

Tableta može uključivati izbornu oblogu, kao što su obloge kojim se osigurava ljepši izgled i/ili olakšano pakiranje produkta. Na primjer, izborna obloga može obuhvaćati obojenu oblogu koja uključuje, no nije ograničena na Opadry Green. Druga izborna obloga može obuhvaćati npr. prozirnu otopinu, Opadry Clear. Takve izborne obloge mogu se upotrijebiti zajedno, na primjer, prozirna obloga se primijenjuje na obojanu oblogu.

Aktivni farmaceutski sastojak prema prisutnom izumu preferirano uključuje albuterol sulfat, no može obuhvatiti i ostale aktivne sastojke. Prisutni izum je prije svega prilagođen albuterol sulfatu kao aktivnom farmaceutskom sastojku. Prema tome, kao što je ranije naznačeno, prisutni izum osigurava produženo otpuštanje albuterol sulfata s profilima otapanja koji su slični onima kod farmaceutskih tableta koje djeluju na principima osmoze i osim toga osigurava bioekvivalentnost.

Prisutni izum biti će dodatno opisan pomoću slijedećih primjera koji nisu ograničujući i ne ograničavaju područje izuma.

Ukoliko nije drugačije navedeno, svi postotci, udjeli, itd. predstavljeni u primjerima odnose se na masu.

Primjeri

U vezi s prisutnim izumom korišteni su slijedeći postupci:

5 **A. Postupak otapanja-za određivanje brzine otapanja i profila prema prisutnom izumu**

Postupak otapanja korišten u vezi s prisutnim izumom uključuje slijedeće:

- 10 Uredaj za otapanje je Van Kel model VK-700 korišten prema USP 24, metoda <724>. Jedinice za otapanje imaju osovine miješalice ili ekvivalentu jedinicu za otapanje da se zadovolje kriteriji USP 24, metode <711> na šest uzoraka uz korištenje HPLC sustava opremljenog UV detektorom. U postupku otapanja korišteni su slijedeći reagensi i standardi:

Reagensi i standardi:

Voda	:	pročišćena voda
Natrijev klorid	:	ASC reagens
Natrijeva sol 1-oktansulfonske kiseline	:	kakvoće reagensa
Amonijev acetat	:	ASC reagens
2-propanol	:	kakvoće za HPLC
Metanol	:	kakvoće za HPLC
Glacijalna octena kiselina	:	ASC reagens
Albuterol sulfat	:	standard s poznatom čistoćom ili USP RS

15

Priprava medija za otapanje:

Otopiti 9,0 g natrijevog klorida u 1000 mL vode, zagrijati do $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, filtrirati i ispliniti za dobivanje 0,9% otopine natrijevog klorida.

20 **Priprava mobilne faze:**

Otopiti 600 mg natrijeve soli 1-oktansulfonske kiseline i 20,0 amonijevog acetata u 920 mL vode. Dodati 30 mL 2-propanola, 10 mL etanola i 40 mL glacijalne octene kiseline, dobro pomiješati.

Filtrirati uz vakuum i ispliniti soniciranjem 5 minuta. Također je prikladano uvođenje helija.

25

Priprava standardne otopine:**A. Spremna standardna otopina:**

- 30 Precizno odvagati 24 mg albuterol sulfata i kvantitativno ga prenjeti u volumetrijsku tikvicu od 100 mL uz dodatak oko 50 mL medija za otapanje. Standard otopiti soniciranjem, razrijediti medijem za otapanje do zadanog volumena i pomiješati.

B. Radna standardna otopina:

- 35 Odpipetirati 4,0 mL spremne standardne otopine u volumetrijsku tikvicu, za tabletu od 4 mg u volumetrijsku tikvicu od 200 mL, a za tabletu od 8 mg u volumetrijsku tikvicu od 100 mL.

Razrijediti medijem za otapanje do zadanog volumena i pomiješati.

Filtrirati dio otopine kroz SRI (Scientific Resources, Inc. katalog: #44525-NC) najlonski okrugli filter poroznosti 0,45 µm ili sličan, odbaciti prvih nekoliko mL. Napuniti 1 mL staklenih posudica za HPLC profiltriranom smjesom.

40

Kromatografski sustav za mjerenje otapanja:

Pripraviti tekući kromatografski sustav prema tablici 2:

TABLICA 2	
Kromatografski sustav za mjerenje otapanja:	
Oprema i uvjeti:	
Kolona	Simetrija C18, 5 µm, 3,9 x 150 mm, Waters katalog # WAT 046980, predstavlja USP pakiranje tipa L1 ili slična
Temperatura kolone	Termostatski kontrolirana pri 30°C
Brzina protoka	1,0 mL po minuti upotrebom Waters 600 pumpe ili slična
Detektor	UV pri 276 nm upotrebom Waters 486 ili sličan
Integrator	Waters Millennium sustav ili sličan
Injektorski volumen	50 µL uz Waters model 717 ili sličan

Retencijsko vrijeme	Oko 5 minuta
Vrijeme rada	8 minuta

Ispitivanja otapanja provedena su upotrebom 900 mL medija za otapanje (0,9% otopina natrijevog klorida) i brzine rotacijske miješalice od 50 rpm, uzrokovanje je provedeno prema USP 24, metoda <711>. Za svaki volumen manji od 10 mL uzorka za testiranje u posudicu za otapanje dodano je 10 mL medija za otapanje, prethodno zagrijanog do $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, kojim se nadomješta manjak otopine za otapanje.

Analiza uzoraka provedena je upotrebom standardnih HPLC tehnika za usklađivanje prosječne vrijednosti slijedećih parametara na:

Relativna standardna devijacija (RSD) područja albuterolnog maksimuma za ponavljanje injektiranja ne bi trebala biti veća od 3%.

T_r za područje albuterolnog maksimuma ne bi trebao biti veći od 2,0.

Broj teoretskih tavana po koloni za albuterolni maksimum ne bi trebao biti manji od 2000.

Veličina čestica i struktura praha može se odrediti upotrebom analize na situ prema USP-23 NF 18, npr. upotrebom modela sita ATM Sonic Sifter L3P.

Primjeri 1-7

Slijedeće tablice 3 i 4 prikazuju formulacije od 4 mg i 8 mg prema prisutnom izumu, upotrebjene u primjerima koji slijede.

TABLICA 3 – TABLETE ALBUTEROL SULFATA S PRODUŽENIM OTPUŠTANJEM, 4 MG I 8 MG									
Jačina	8 mg	4 mg	4 mg	8 mg	8 mg	8 mg	8 mg	4 mg	4 mg
Primjer #	Primjer-I	Primjer-I	Primjer-II	Primjer-III	Primjer-IV	Primjer-V	Primjer-V	Primjer-VI	Primjer-VI
Sastojci (u mg)			A					B	C
I JEZGRA									
Albuterol sulfat USP	9,60	4,80	4,80	9,60	9,60	9,60	9,60	4,80	4,80
Laktoza monohidrat NF prah	66,00	70,80	70,80	74,40	66,00	66,00	66,00	70,80	70,80
Kalcijev sulfat prah USP	8,40	8,40	8,40	-	8,40	11,40	15,07	8,40	8,40
Ethocel N-10 premium	12,50	12,50	13,00	12,50	-	9,17	5,83	13,00	13,00
Ethocel N-10 premium	2,00	2,00	1,50	2,00	-	2,00	2,00	1,50	1,50
PVP K-90	-	-	-	-	14,50	-	-	-	-
Izopropilni alkohol USP	-	-	15,00*	-	-	-	-	-	-
Etilni alkohol, 95% USP	*15,00	*15,00	n/a	*20,0	*20,0	*20,0	*20,0	-	15,00*
Denaturirani alkohol (SDA-3A)	-	-	-	-	-	-	-	15,00*	-
Stearinska kiselina NF	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Magnezijev stearat NF	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Ukupno (krutine u mg)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	99,67	100,00	100,00	100,00
II Otopina za oblaganje s produženim otpuštanjem									
Methocel E-15 premium	8,325	8,325	2,14	4,20	4,20	4,00	4,00	2,14	2,14
Ethocel N-10 premium	11,25	11,25	2,88	4,20	4,20	5,40	5,40	2,88	2,88
Triacetin USP	2,50	2,50	0,64	1,00	1,00	1,20	1,20	0,64	0,64
Pročišćena voda USP	32,50*	32,50*	*8,40	*13,33	*13,33	*15,0	*15,0	*8,40	*8,40
Etilni alkohol USP	292,50*	292,50*	*74,67	*113,33	*113,33	*134,0	*134,0	*74,67	*74,67
Ukupno (krutine u mg)	22,075	22,075	5,66	9,40	9,40	10,60	10,60	5,66	5,66
III Bijela F/C suspenzija i prozirna otopina									
Opadry White YS-1-7003	***1,67	***1,67	1,65	1,67	1,67	2,00	2,00	1,65	1,65
Pročišćena otopina USP	16,67*	16,67*	16,67*	*16,67	*16,67	*20,00	*20,00	16,67*	16,67*
Opadry Clear YS-1-7006	0,167	0,167	0,17	0,167	0,167	0,20	0,20	0,17	0,17
Propilen-glikol USP	0,167	0,167	0,17	0,167	0,167	0,20	0,20	0,17	0,17
Pročišćena otopina USP	8,33*	8,33*	8,33*	*8,33	*8,33	*10,0	*10,0	8,33*	8,33*
Prah Carnauba-voska NF	0,167	0,167	0,1	0,167	0,167	0,20	0,20	0,1	0,1
Ukupno (krutine u mg)	2,171	2,171	2,11**	2,171	2,171	2,60	2,60	2,11**	2,11**

TABLICA 4 - TABLETE ALBUTEROL SULFATA S PRODUŽENIM OTPUŠTANJEM, 4 MG				
4 mg				
Kontrola#	Primjer-VII			
Sastojci (u mg)				
I JEZGRA				
Albuterol sulfat USP	4,80			
Laktoza monohidrat NF prah	70,80			
Kalcijev sulfat prah USP	8,40			
Ethocel N-10 premium	12,50			
Ethocel N-10 premium	2,00			
Izopropilni alkohol USP				
Etilni alkohol, 95% USP	*15,00			
Stearinska kiselina NF	1,00			
Magnezijev stearat NF	0,50			
Ukupno (krutine u mg)	100,00			
II Otopina za oblaganje s produženim otpuštanjem	A	B	C	D
Methocel E-15 premium	1,56	3,12	4,68	5,475
Ethocel N-10 premium	14,08	12,52	10,96	10,165
Triacetin USP	2,00	2,00	2,00	2,00
Pročišćena voda USP	26,00*	26,00*	26,00*	26,00*
Etilni alkohol USP	234,00*	234,00*	234,00*	234,00*
Ukupno (krutine u mg)	17,64	17,64	17,64	17,64
III Bijela F/C suspenzija and prozirna otopina				
Opadry Green	1,67	1,67	1,67	1,67
Pročišćena voda USP	*16,67	*16,67	*16,67	*16,67
Opadry Clear YS-1-7006	0,167	0,167	0,167	0,167
Propilen-glikol USP	0,167	0,167	0,167	0,167
Pročišćena voda USP	*8,33	*8,33	*8,33	*8,33
Prah Carnuba-voska	0,167	0,167	0,167	0,167
Pročišćena voda USP				
Ukupno (krutine u mg)	2,171	2,171	2,171	2,171

* = sastojak će biti uklonjen

** = plava i žuta boja su pomiješane u formulu

*** = Opadry Green umjesto Opadry White

Za dobivanje tableta prema prisutnom izumu, ukoliko nije drugačije navedeno, koristi se slijedeći postupak:

- 5 **Priprava jezgre**
 Prosijati sastojke, uključujući laktozu monohidrat, albuterol sulfat i kalcijev sulfat kroz očiće #18, a agens s produženim otpuštanjem (Ethocel N-10) kroz očiće #12. Sastojci se promiješaju u mikseru s dvije jedinice bez ojačavajuće šipke do nastanka homogene smjese. Sadržaj se isprazni u AMF miješalicu, te podesi na 45 ± 5 RPM.
- 10 Pripraviti otopinu agensa s produženim otpuštanjem (Ethocel N-10, 2 kg) u zagrijanom ($50^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$) otapalu (etilni alkohol). Miješati otopinu dok ne postane bistra, npr. najmanje jedan sat. Zatim ohladiti otopinu najviše do 26°C . Pokrenuti mikser i isisavati otopinu Ethocela N-10 na granulatne sastojke, npr. distribucijom otopine tijekom tri minute. Miješati za postizanje odgovarajuće granulacije, npr. oko 6 do 9 minuta. Posušiti razmazivanjem, npr. na pliticu od nehrđajućeg čelika pri $50^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ ne više od 16 sati ili dok prosječni gubitak sušenjem pri 75°C ne bude manji od 0,5%.
- 15 Samljati osušenu granulaciju u Fitzmill uređaju za mljevenje s dozirajućom pužnicom, perforiranom pločicom od nehrđajućeg čelika #0065, namjestiti na srednju brzinu, noževe prema napred i dozirajuću jedinicu na $3,5 \pm 0,5$ kg.
- 20 Prosijati preostale sastojke stearinske kiseline i magnezijevog stearata kroz očiće #18 i sakupiti ih u odgovarajući spremnik. Prenjeti samljevenu granulaciju, prosijane sastojke kroz mikser s dvije jedinice bez ojačavajuće šipke i miješati do nastanka homogene smjese, preferirano 5 minuta.

Podesiti tabletnu prešu na ¼" kruga, duboko konkavan, ravna obrada i utisnuti smjesu pri nominalnoj vrijednosti 100 mg ± 7 mg. Utisnuti na 4 kp (raspon 2-6 kp) čvrstoće. Jezgre u primjerima imaju lomljivost manju od 1%.

Priprava otopine za oblaganje s produženim otpuštanjem

- 5 Pripraviti otopinu za oblaganje s produženim otpuštanjem otapanjem Methocela E-15 i Ethocela N-10 u smjesi etilnog alkohola i pročišćene vode, miješati do nastanka bistre otopine, npr. najmanje 5 sati. Dodati triacetin i miješati preferirano narednih 15 minuta do jednake raspodjele. Pohraniti takvu otopinu najmanje 10 sati prije primjene, npr. 15 do 16 sati.

Priprava otopina za oblaganje filma

Pripraviti obojene otopine za oblaganje filma upotrebom sredstva Opadry Green i pročišćene vode, miješati suspenziju dok ne dispergira, npr. 2 sata.

- 10 Pripraviti prozirnu otopinu za oblaganje filma upotrebom sredstva Opadry Clear i pročišćene vode, miješati suspenziju dok ne dispergira, npr. 2 sata.

Dodati u otopinu propilen-glikol i miješati još 15 minuta.

Oblaganje jezgre s otopinom za oblaganje s produženim otpuštanjem

- 20 Prenjeti jezgre tableta u 48" perforiranu posudu. Podesiti pištolje za raspršivanje na kut od 65° i podesiti raspršivački tlak zraka na 25 PSI. Podesiti pumpu otopine za oblaganje s produženim otpuštanjem da se osigura otopina pri 130 mL/min/pištolj (raspon: 100-130 mL/min/pištolj). Podesiti temperaturu zraka na 75 °C ili manju za zagrijavanje jezgri tableta. Podesiti posudu za oblaganje na 6 RPM (raspon 4-8 RPM). Sušiti tablete obložene otopinom s produženim otpuštanjem 30 minuta pri temperaturi zraka od 70°C ± 5°C. Odrediti povećanje mase s obzirom na oblagu.

Oblaganje otopinama za oblaganje filma

25 Primijeniti oblagu kao i u prethodnom slučaju, osim što je brzina podešena na 90 ± 15 mL/min/pištolj. Sušiti tablete 10 minuta pri 70°C ± 5°C. Odrediti povećanje mase s obzirom na oblagu.

Primjer 1

- 30 Primjer 1 je usmjeren na tabletu od 8 mg, proizvedenu upotrebom sastojaka i postupaka koji su navedeni ranije i u tablici 3. Maseni udio oblaga Ethocela E-10 i Methocela E-15 u ovom je primjeru iznosio 57:43. Rezultati su prikazani u tablici 5. Točnije, utvrđeno je da je otpuštanje albuterol sulfata u tableti prema prisutnom izumu usporedivo s otpuštanjem komercijalnog produkta.

Tablica 3 također prikazuje primjer formulacije tablete od 4 mg prema prisutnom izumu.

Tablica 5						
Vrijeme (h)	1	2	4	6	8	10
Izum, 8 mg	0	11	54	74	87	94
Volmax, 8 mg	10	22	47	70	86	93

Primjer 2

- 40 Primjer 2 je usmjeren na tabletu od 4 mg, proizvedenu upotrebom sastojaka i postupaka koji su navedeni ranije i u tablici 3. Ispitivanje otapanja provedeno je upotrebom postupka otapanja koji je iznesen ranije. Točnije, ovaj je primjer sličan primjeru 1, osim što je u granulaciji i oblaganju umjesto izopropilnog alkohola upotrebljen etilni alkohol i korištena je formulacija od 4 mg. Rezultati su prikazani u tablici 6. Utvrđeno je da je otpuštanje albuterol sulfata u tableti prema prisutnom izumu sporije od otpuštanja komercijalnog produkta.

Tablica 6						
Vrijeme (h)	1	2	4	6	8	10
Izum, 4 mg	1	5	38	62	79	89
Volmax®, 4 mg	8	22	47	69	87	92

Primjer 3

- 50 Primjer 3 je usmjeren na tabletu od 8 mg, proizvedenu upotrebom sastojaka i postupaka koji su navedeni ranije i u tablici 3. Ispitivanje otapanja provedeno je upotrebom postupka otapanja koji je iznesen ranije. Točnije, ovaj je primjer sličan primjeru 1, osim što je izostavljen CaSO₄, a količina laktoza monohidrata značajno je povećana da bi se dobila

jezgra od 100 mg. Rezultati su prikazani u tablici 7. Maseni udio obloga Ethocela E-10 i Methocela E-15 u ovom je primjeru iznosio 50:50. Utvrđeno je da je otpuštanje albuterol sulfata u tableti prema prisutnom izumu brže od otpuštanja komercijalnog produkta.

Tablica 7						
Vrijeme (h)	1	2	4	6	8	10
Izum, 8 mg	28	51	80	96	100	101
Volmax®, 8 mg	10	22	47	70	86	93

Primjer 4

Primjer 4 je usmjeren na tabletu od 8 mg, proizvedenu upotrebom sastojaka i postupaka koji su navedeni ranije i u tablici 3. Ispitivanje otapanja provedeno je upotrebom postupka otapanja koji je iznesen ranije. Točnije, ovaj je primjer sličan primjeru 1, osim što je kao vezivo upotrebljen PVP K-90, a ne Ethocel N-10. Maseni udio obloga Ethocela E-10 i Methocela E-15 u ovom je primjeru iznosio 50:50. Za tablete iste debljine kao i u primjeru 1 utvrđena je čvrstoća od 12 Kp. Rezultati su prikazani u tablici 8. Utvrđeno je da je otpuštanje albuterol sulfata u tableti prema prisutnom izumu brže od otpuštanja komercijalnog produkta.

TABLICA 8						
Vrijeme (h)	1	2	4	6	8	10
Sidmak, 8 mg	4	25	65	87	98	100
Volmax®, 8 mg	10	22	47	70	86	93

Primjer 5

Primjer 5 je usmjeren na tabletu od 8 mg, proizvedenu upotrebom sastojaka i postupaka koji su navedeni ranije i u tablici 3. Ispitivanje otapanja provedeno je upotrebom postupka otapanja koji je iznesen ranije. Točnije, ovaj je primjer sličan primjeru 1, osim što je dio Ethocela N-10 u granulaciji zamijenjen sa CaSO₄. Rezultati su prikazani u tablici 9. Utvrđeno je da je otpuštanje albuterol sulfata u tableti prema prisutnom izumu brže od otpuštanja komercijalnog produkta.

TABLICA 9						
Vrijeme (h)	1	2	4	6	8	10
Izum, 8 mg	10	40	72	91	98	100
Volmax®, 8 mg	10	22	47	70	86	93

Primjer 6

Primjer 6 je usmjeren na tabletu od 4 mg, proizvedenu upotrebom sastojaka i postupaka koji su navedeni ranije i u tablici 3. Ispitivanje otapanja provedeno je upotrebom postupka otapanja koji je iznesen ranije. Točnije, ovaj je primjer sličan primjeru 1, osim što su jezgre tableta proizvedene upotrebom denaturiranog alkohola (100 masenih udjela etilnog alkohola, 95% USP i 5 masenih udjela metilnog alkohola, USP), a ne upotrebom etilnog alkohola. Rezultati su prikazani u tablici 10. Utvrđeno je da je otpuštanje albuterol sulfata u tableti prema prisutnom izumu usporedivo s onim gdje se koristi etilni alkohol.

TABLICA 10							
Vrijeme (h)	1	2	4	6	8	10	
Izum denaturirani alkohol, 4 mg	29	53	84	96	97	97	
Izum, etilni alkohol, 4 mg	31	57	87	97	99	99	

Primjer 7

Primjer 7 je usmjeren na tablete od 4 mg, proizvedene upotrebom sastojaka i postupaka koji su navedeni ranije i u tablici 4. Ispitivanje otapanja provedeno je upotrebom postupka otapanja koji je iznesen ranije. Točnije, ovaj je primjer sličan primjeru 1, osim što su jezgre tableta obložene različitim masenim udjelima Ethocela N-10 i Methocela E-15, kao što je navedeno ranije i u tablici 4:

Tablete su obložene suspenzijom za oblaganje s produženim otpuštanjem sa slijedećim masenim omjerom:

Methocel : Ethocel

A 10 : 90

B 20 : 80

C 30 : 70

D 35 : 65

Oblaga s produženim otpuštanjem za sva četiri udjela primijenjena je na isto povećanje mase, osim za D gdje se za otapanje proučavalo 50% uzorka na koji je primijenjena otopina za oblaganje.

Rezultati su prikazani u tablici 11. Utvrđeno je da je otpuštanje albuterol sulfata u tabletama prema izumu presporo za usporedbu.

TABLICA 11						
Vrijeme (h)	1	2	4	6	8	10
A (10:90)	0	0	0	0	0	0
B (20:80)	0	0	0	0	0	0
C (30:70)	0	0	0	0	0	1
D (35:65), 50%	1	4	34	59	76	87
Volmax®, 4 mg	8	22	47	69	87	92

Primjer 8 – profili otapanja Volmax® tableta

Volmax® tablete od 4 mg i 8 mg podvrgnute su ispitivanju otapanja prema postupku otapanja, uz izuzetak što je za tabletu od 4 mg testirano 12 tableta, a za tabletu od 8 mg 6 tableta. Otopine različitih vrijednosti pH pripravljene su prema USP 25. Podaci ispitivanja upotrebom 0,9% NaCl dobiveni su iz vanjskih podataka. Rezultati otapanja prikazani su u tablicama 12 i 13.

Tablica: 12							
Profil otapanja Volmax® tablete, 4 mg u različitim medijima.							
Metoda: USP 23, 2 (miješalica) pri 50 RPM, 900M, 37° C (12 tableta)							
Medij	% otopljenog						obnavljanje
	1 sat	2 sata	4 sata	6 sati	8 sati	10 sati	
pufer pH 1,2	11	26	56	81	92	96	98
pufer pH 4,5	12	29	59	83	92	95	97
pufer pH 6,4	12	28	58	82	92	95	98
pufer pH 7,4	11	26	53	77	90	94	97
0.90% NaCl	11	25	53	76	91	95	99

Tablica: 13							
Profil otapanja Volmax® tablete, 8 mg u različitim medijima.							
Metoda: USP 23, 2 (miješalica) pri 50 RPM, 900M, 37° C (6 tableta)							
Medij	% otopljenog						obnavljanje
	1 sat	2 sata	4 sata	6 sati	8 sati	10 sati	
pufer pH 1,2	12	25	52	78	92	96	99
pufer pH 4,5	12	27	56	80	92	94	96
pufer pH 6,4	13	30	60	86	93	95	98
pufer pH 7,4	12	27	53	78	92	95	97
0.90% NaCl	11	25	52	78	93	98	101

Primjer 9

Tablete od 4 mg i 8 mg prema primjeru 1 podvrgnute su djelovanju kontroliranih ubrzanih uvjeta koje čine temperatura od 40 °C i relativna vlažnost (RH) od 75% za indicaciju stabilnosti tableta prema prisutnom izumu. Rezultati su prikazani u tablicama 14 i 15.

Tablica: 14 – podaci vezani uz stabilnost tableta albuterol sulfata s produženim otpuštanjem, 8 mg
Uvjeti: 40°C/75% RH

Otpuštanje lijeka, %	Početno	100			500		
		1 mjesec	2 mjesec	3 mjesec	1 mjesec	2 mjesec	3 mjesec
1. sat	3	2	3	2	2	2	2
2. sat	19	20	22	18	21	21	19
4. sat	50	48	48	46	49	48	47
6. sat	69	68	67	65	69	67	66
8. sat	83	81	85	78	83	80	81
10. sat	92	87	87	88	90	89	87
Test, %	98,2	98,0	98,3	97,0	98,2	98,0	97,5
Vlaga, %	3,6	3,8	3,7	3,8	3,7	3,8	3,6

Tablica: 15 – podaci vezani uz stabilnost tableta albuterol sulfata s produženim otpuštanjem, 4 mg
Uvjeti: 40°C/75% RH

Otpuštanje lijeka, %	Početno	100			500		
		1 mjesec	2 mjesec	3 mjesec	1 mjesec	2 mjesec	3 mjesec
2. sat	9	7	7	3	7	6	7
4. sat	45	43	41	39	43	40	43
6. sat	65	65	61	61	65	61	64
8. sat	79	80	77	76	79	76	78
10. sat	88	89	86	86	88	86	88
Test, %	98,9	98,7	97,2	98,2	98,8	97,6	98,6
Vlaga, %	3,4	3,3	3,4	3,4	3,4	3,4	3,3

Primjer 10

5

Ovaj je primjer usmjeren na proučavanje bioekvivalentnosti produkata od 4 mg i 8 mg kod zdravih pojedinaca nakon obroka i natašte.

10

Cilj kliničkog istraživanja bio je usporediti relativnu ravnotežnu biodostupnost Sidmak produkata s referentnim produktima. Osmišljeno istraživanje bilo je komparativno, slučajno odabrano, dvosmjerno unakrsno ispitivanje biodostupnosti ravnotežnog stanja Sidmak i Muro (Volmax) tableta albuterol sulfata s produženim otpuštanjem kod zdravih muškaraca nakon obroka i natašte.

15

Klinička pribavljanja testiranog produkta prema izumu izvršena su prema primjeru 1, a referentni produkt, Volmax koji proizvodi Glaxo Wellcome, imao je identifikacijski broj: 10460727 za tablete od 8 mg i identifikacijski broj D008194 za tablete od 4 mg.

20

Uzorci krvi sakupljeni su tijekom svakog perioda istraživanja, prije inicijalne primjene lijeka i 12 sati nakon primjene doze, u odgovarajućim vremenskim točkama. Sveukupno, podaci za broj predmeta ispitivanja naznačenih u tablicama analizirani su prema FDA naputku "Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally administered Drug Products - General Considerations".

25

Albuteoln ion u plazmi analiziran je upotrebom pravovaljane LC/MS/MS metode, razvijene od strane MDS Pharma Services, Inc. Proračunati su slijedeći farmakokinetički parametri za albuterol u plazmi.

AUC 0-t	Krivulja površine ispod koncentracije u plazmi u odnosu na vrijeme, od vremena 0 do zadnje mjerljive koncentracije, izračunato linearnom metodom s trapezima.
AUCinf	Krivulja površine ispod koncentracije u plazmi u odnosu na vrijeme, od vremena 0 do beskonačnosti. AUCinf je izračunata kao suma AUC 0-t i omjera zadnje mjerljive koncentracije u plazmi i konstante brzine eliminacije
AUC/AUCinf	Omjer of AUC 0-t i AUCinf.
Cmax	Maksimalna izmjerena koncentracija u plazmi tijekom određenog vremenskog razdoblja.
tmax	Vrijeme maksimalno izmjerene koncentracije u plazmi. Ako se maksimalna vrijednost javi više u više točaka, tmax se definira kao prva vremenska točka s tom vrijednošću.
kel:	Konstanta brzine terminalne eliminacije prvog reda izračunata iz krivulje polulogaritamskog dijagrama koncentracije u plazmi u odnosu na vrijeme. Parametar je izračunat linearnom regresijom pomoću metode najmanjih kvadrata upotrebom zadnje tri

	(ili više) koncentracije u plazmi čija vrijednost nije nula.
$T_{1/2}$	Terminalni eliminacijski poluvijek prvog reda izračunat je kao 0.693/kel

Statistička analiza provedena je upotrebom ANOVE na transformiranim farmakokinetičkim parametrima AUC 0-t, AUC inf i Cmax.

5	Parametar	Albuterol	
		Sidmak (nakon obroka) u odnosu na Sidmak (natašte)	Sidmak (nakon obroka) u odnosu na Muro (nakon obroka)
	AUC 0-t	97,6%	97,3%
	AUC inf	97,7%	97,1%
10	Cmax	78,5%	98,8%

S druge pak strane, slijedeći su parametri dobiveni pod ravnotežnim uvjetima natašte

15	Parametar	Albuterol
	ln AUC 0-t	99,1% (95-103,3%)
	ln Cmax	104,8% (98,2 – 111,8%)

20 Omjeri LSM, prosjeka najmanjih kvadrata i 90% intervala sa sigurnošću za ln-transformirane parametre AUC i Cmax bili su unutar 80-125% raspona koji je prihvatljiv prema FDA.

Bazirano na tim rezultatima, prisutni izum i Muro tablete albuterol sulfata s produženim otpuštanjem od 4 mg i 8 mg ekvivalentne su nakon obroka, kao i ravnotežnom stanju natašte.

25 Tablica 16 i slike 1 i 3, te tablica 17 i slike 3 i 4 identificiraju podatke iz svakog istraživanja produkta od 8 mg.

Slična istraživanja provedena su upotrebom produkta izuma od 4 mg i uspoređivanjem istog s Muro produktima albuterol sulfata s produženim otpuštanjem od 4 mg. Tablica 18 i slike 5 i 6 identificiraju podatke iz svakog istraživanja produkta od 4 mg.

30

Tablica 16

Pregled rezultata – albuterol u plazmi
Farmakokinetički parametri
(N=17)

5

	ln AUC 0 – t* (pg·h/mL)	Ln AUC 0 inf* (pg·h/mL)	ln Cmax* (pg/mL)	tmax (h)	poluvijek (h)	kel (1/h)
Sidmak (natašte) (A)						
Prosjeck	105616,66	109041,13	9075,487	4,556	11,958	0.06393
CV	23,5	23,8	29,5	33,5	32,0	32.2
N	17	17	17	17	17	17
Sidmak (natašte) (B)						
Mean	102950,39	106529,81	7081,606	6,691	11,839	0.06759
CV	16,4	16,8	17,7	20,7	51,6	36.4
N	16	16	16	16	16	16
Prosjeci najmanjih kvadrata						
Sidmak (natašte) (A)	105313,16	108875,04	9001,416			
Sidmak (nakon obroka) (B)	102747,86	106368,82	7066,553			
Muro (nakon obroka) (C)	105608,89	109554,92	7155,965			
Omjer prosjeka najmanjih kvadrata						
(B/A)%	97,6	97,7	78,5			
(B/C)%	97,3	97,1	98,8			

* Za ln-transformirane parametre, iznesen je antilogaritam prosjeka (geometrijska sredina).
Subjekt br. 13 nije dovršio period 3, formulacija C
PhAST STAB 2.3-000

Tablica 17

Pregled rezultata – albuterol u plazmi
Farmakokinetički parametri
(N = 36)

5

	ln AUC – t* (pg·h/mL)	ln Cmax (pg/mL)	Cssav (pg/mL)	Cmin (pg/mL)	tmax (h)	fluks 1 (%)	fluks 2 (%)
Sidmak (A)							
Prosjeak	123488,78	15201,994	10539,18	7462,51	4,276	78,16	113,95
CV	22,9	21,6	21,5	25,7	20,7	23,3	31,3
N	36	36	36	36	36	36	36
Muro (B)							
Prosjeak	125572,85	14521,762	10693,54	7508,92	4,576	70,77	103,02
CV	21,7	21,4	20,6	22,3	26,1	25,6	31,4
N	35	36	35	35	36	35	35
Prosjeci najmanjih kvadrata							
Sidmak (A)	126622,28	15431,180					
Muro (B)	127783,42	14726,983					
Omjer prosjeka najmanjih kvadrata (A/B)%	99,1	104,8					
Intervali s 90% sigurnosti (A/B)%							
donja granica:	95,0%	98,2%					
gornja granica	103,3%	111,8%					
p-vrijednost (ANOVA)							
A u odnosu na B	0,7149	0,2319					

* Za ln-transformirane parametre, iznesen je antilogaritam prosjeka (geometrijska sredina).

Subjekt br. 37, period 2, formulacija B, parametri AUC 0-t

Cssav, Cmin, fluks 1 i fluks 2 ne mogu se izračunati

PhAST STAB 2.3-000

10

Tablica 17

Pregled rezultata - albuterol u plazmi
Farmakokinetički parametri
(N = 36)

5

	ln AUC 0 – t* (pg·h/mL)	ln Cmax (pg/mL)	Cssav (pg/mL)	Cmin (pg/mL)	tmax (h)	fluks 1 (%)	fluks 2 (%)
Intrasubjekt CV%	10,2	16,1					

* Za ln-transformirane parametre, iznesen je antilogaritam prosjeka (geometrijska sredina).
PhAST STAB 2.3-000

10 Tablica 18

Pregled rezultata - albuterol u plazmi
Farmakokinetički parametri
(N = 36)

15

	ln AUC 0 – t* (pg·h/mL)	ln AUCinf* (pg·h/mL)	ln Cmax* (pg/mL)	tmax (h)	poluvijek (h)	kel (1/h)
Sidmak (A)						
Prosjeck	51116,63	54777,81	4237,615	4,458	78,16	113,95
CV	20,7	22,8	32,0	27,4	41,0	37,6
N	36	36	36	36	36	36
Muro (B)						
Prosjeck	53073,89	55606,14	4383,472	4,660	12,614	0,06426
CV	20,3	21,1	26,5	20,3	42,8	38,0
N	36	36	36	36	36	36
Prosjeci najmanjih kvadrata						
Sidmak (A)	51116,63	54777,81	4237,615			
Muro (B)	53073,89	55606,14	4383,472			
Omjer prosjeka najmanjih kvadrata (A/B)%	96,3	98,5	96,7			
Intervali s 90% sigurnosti (A/B)%						
donja granica:	92,0%	94,1%	87,7%			
gornja granica	100,8%	103,1%	106,6%			
p-vrijednost (ANOVA)						
A u odnosu na B	0,1715	0,5816	0,5613			
Period	0,0267	0,0262	0,5056			
Slijed	0,0356	0,0782	0,4380			

* Za ln-transformirane parametre, iznesen je antilogaritam prosjeka (geometrijska sredina).
Vidi paragraf 3 izvještaja za detalje o kalkulaciji parametara.
PhAST STAB 2.3-000

Tablica 18

Pregled rezultata - albuterol u plazmi
Farmakokinetički parametri
(N = 36)

	ln AUC 0 – t* (pg·h/mL)	ln AUCinf* (pg·h/mL)	ln Cmax* (pg/mL)	tmax (h)	poluvijek (h)	kel (%)
Intrasubjekt CV%	11,4	11,5	24,8			

* Za ln-transformirane parametre, iznesen je antilogaritam prosjeka (geometrijska sredina).
Vidi paragraf 3 izvještaja za detalje o kalkulaciji parametara.
PhAST STAB 2.3-000

Primjer 11-primjeri otapanja pri različitom pH

Pripravljene su tablete albuterol sulfata s produženim otpuštanjem od 4 i 8 mg prema primjeru 1. Proučavani su postupci otapanja tih tableta prema izumu, te Volmax® tableta od 4 i 8 mg na način koji je ranije opisan za 12 tableta. Tablete su otopljene u 900 mL deionizirane vode, 0,1 N NaCl, puferu pH 4,5 i puferu pH 6,8 pripremljenih prema USP 25. Uzrokovanje je izvršeno nakon 1, 2, 4, 6, 8 i 10 sati. Rezultati za tablete od 4 mg su prikazani u tablicama 19-22, a za tablete od 8 mg u tablicama 23-26.

TABLICA 19 - % PREDMETA ZAHTJEVA OTPUŠTENOG U ODREĐENOM VREMENSKOM INTERVALU U DEIONIZIRANOJ VODI

Jedinica #	Tableta izuma od 4 mg							Volmax® tableta od 4 mg						
	Jedinična masa (mg)	1 sat	2 sata	4 sata	6 sati	8 sati	10 sati	Jedinična masa (mg)	1 sat	2 sata	4 sata	6 sati	8 sati	10 sati
Min.	111,2	2	20	52	70	82	91	86,4	11	23	46	66	87	91
Max.	117,9	3	30	62	78	89	96	90,5	15	33	65	92	96	96
Prosjeck	115,0	2	24	56	74	86	92	88,8	13	27	55	81	91	94
% RSD	2,0	27,2	13,4	5,1	3,2	2,3	1,4	1,4	12,4	10,7	10,1	8,2	2,6	1,7

TABLICA 20 - % PREDMETA ZAHTJEVA OTPUŠTENOG U ODREĐENOM VREMENSKOM INTERVALU U 0,1 N HCl

Jedinica #	Tableta izuma od 4 mg							Volmax® tableta od 4 mg						
	Jedinična masa (mg)	1 sat	2 sata	4 sata	6 sati	8 sati	10 sati	Jedinična masa (mg)	1 sat	2 sata	4 sata	6 sati	8 sati	10 sati
Min.	113,3	2	9	53	72	84	90	89,2	8	21	43	62	84	92
Max	117,5	4	28	60	78	89	96	93,5	13	27	53	81	94	98
Prosjeck	115,1	3	19	56	75	87	93	91,3	11	24	49	72	90	95
% RSD	1,2	19,8	30,2	3,8	2,3	1,7	2,2	1,6	15,0	7,6	6,5	7,3	3,2	2,1

TABLICA 21 - % PREDMETA ZAHTJEVA OTPUŠTENOG U ODREĐENOM VREMENSKOM INTERVALU U PUFERU pH 4,5

Jedinica #	Tableta izuma od 4 mg							Volmax® tableta od 4 mg						
	Jedinična masa (mg)	1 sat	2 sata	4 sata	6 sati	8 sati	10 sati	Jedinična masa (mg)	1 sat	2 sata	4 sata	6 sati	8 sati	10 sati
Min.	114,0	1	5	44	66	79	87	85,9	10	22	44	63	86	90
Max	119,6	2	21	52	71	83	91	91,9	14	32	64	89	98	99
Prosjeak	116,5	2	15	49	68	81	89	89,7	12	26	52	77	91	94
% RSD	1,2	28,3	34,8	4,5	2,4	1,5	1,4	2,2	8,6	10,8	10,7	11,2	4,2	2,5

TABLICA 22 - % PREDMETA ZAHTJEVA OTPUŠTENOG U ODREĐENOM VREMENSKOM INTERVALU U PUFERU pH 6,8

Jedinica #	Tableta izuma od 4 mg							Volmax® tableta od 4 mg						
	Jedinična masa (mg)	1 sat	2 sata	4 sata	6 sati	8 sati	10 sati	Jedinična masa (mg)	1 sat	2 sata	4 sata	6 sati	8 sati	10 sati
Min.	113,2	1	3	37	58	72	81	87,5	9	20	39	57	75	87
Max	120,6	1	12	46	65	78	87	92,6	12	26	52	81	92	96
Prosjeak	115,6	1	6	42	62	75	85	90,3	11	23	46	68	87	92
% RSD	1,9	25,6	56,0	6,0	3,6	2,6	2,3	1,8	8,7	8,7	9,2	11,4	5,7	2,7

TABLICA 23 - % PREDMETA ZAHTJEVA OTPUŠTENOG U ODREĐENOM VREMENSKOM INTERVALU U DEIONIZIRANOJ VODI

Jedinica #	Tableta izuma od 8 mg							Volmax® tableta od 8 mg						
	Jedinična masa (mg)	1 sat	2 sata	4 sata	6 sati	8 sati	10 sati	Jedinična masa (mg)	1 sat	2 sata	4 sata	6 sati	8 sati	10 sati
Min.	108,8	3	29	58	77	88	94	162,0	12	28	56	77	84	82
Max.	113,6	13	36	66	85	95	99	175,3	15	37	72	94	99	99
Prosjeak	111,4	9	32	62	80	91	96	172,2	13	33	62	85	93	95
% RSD	1,3	32,2	6,3	3,6	2,8	2,2	1,7	2,2	8,6	9,9	8,1	6,1	4,2	4,9

TABLICA 24 - % PREDMETA ZAHTJEVA OTPUŠTENOG U ODREĐENOM VREMENSKOM INTERVALU U 0,1 N HCl

Jedinica #	Tableta izuma od 8 mg							Volmax® tableta od 8 mg						
	Jedinična masa (mg)	1 sat	2 sata	4 sata	6 sati	8 sati	10 sati	Jedinična masa (mg)	1 sat	2 sata	4 sata	6 sati	8 sati	10 sati
Min.	110,0	3	28	58	76	87	94	168,4	8	22	45	66	79	76
Max	115,2	11	37	66	84	94	99	182,8	14	30	61	87	96	99
Prosjeak	112,1	7	32	63	81	91	97	174,8	11	26	54	78	91	95
% RSD	1,2	38,8	7,5	4,2	3,0	2,2	1,6	2,2	16,2	11,1	8,5	7,2	5,0	6,6

**TABLICA 25 - % PREDMETA ZAHTJEVA OTPUŠTENOG U ODREĐENOM VREMENSKOM INTERVALU U PUFERU
pH 4,5**

Jedinica #	Tableta izuma od 8 mg							Volmax® tableta od 8 mg						
	Jedinična masa (mg)	1 sat	2 sata	4 sata	6 sati	8 sati	10 sati	Jedinična masa (mg)	1 sat	2 sata	4 sata	6 sati	8 sati	10 sati
Min.	107,6	2	24	52	70	84	91	166,9	11	22	46	67	88	91
Max	113,8	9	30	59	78	91	97	178,7	15	35	70	91	98	99
Prosjeck	111,1	5	27	55	74	86	94	173,5	13	30	59	82	92	95
% RSD	1,8	55,2	8,1	4,1	3,1	2,3	1,7	1,7	12,9	12,6	10,9	8,2	3,1	2,3

**TABLICA 26 - % PREDMETA ZAHTJEVA OTPUŠTENOG U ODREĐENOM VREMENSKOM INTERVALU U PUFERU
pH 6,8**

Jedinica #	Tableta izuma od 8 mg							Volmax® tableta od 8 mg						
	Jedinična masa (mg)	1 sat	2 sata	4 sata	6 sati	8 sati	10 sati	Jedinična masa (mg)	1 sat	2 sata	4 sata	6 sati	8 sati	10 sati
Min.	107,8	1	17	43	61	74	84	162,2	10	21	45	68	87	91
Max	116,0	6	27	53	71	83	91	181,9	15	34	68	89	96	100
Prosjeck	111,0	2	22	49	67	80	88	173,4	12	27	57	80	92	96
% RSD	2,1	54,6	11,9	5,2	3,9	3,2	2,3	3,0	12,8	12,3	9,5	6,3	2,7	2,8

Budući da je izum opisan u vezi s izvjesnim preferiranim ostvarenjima, tako da njegovi aspekti budu potpuno jasni i uvaženi, ne postoji namjera ograničiti izum na takva ostvarenja. Štoviše, namjera je pokriti sve alternative, modifikacije i ekvivalente tako da budu uključeni u područje izuma, kao što je definirano pridodanim zahtjevima.

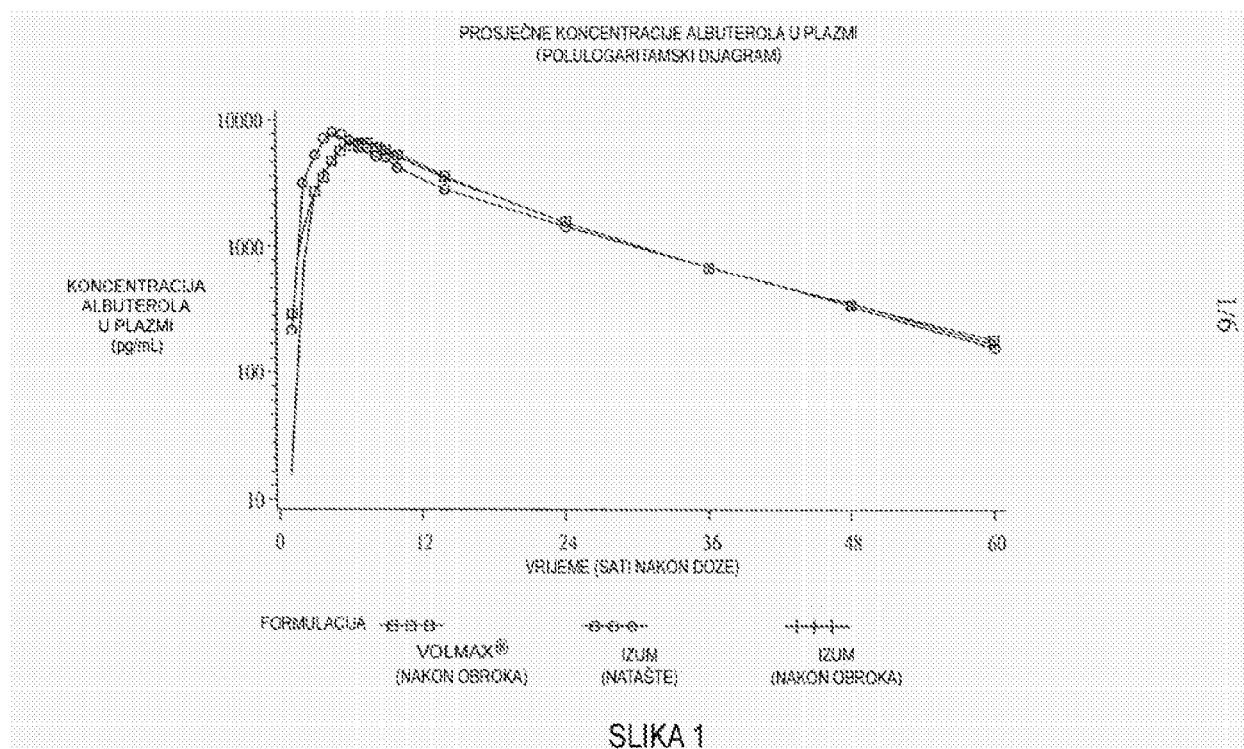
PATENTNI ZAHTJEVI

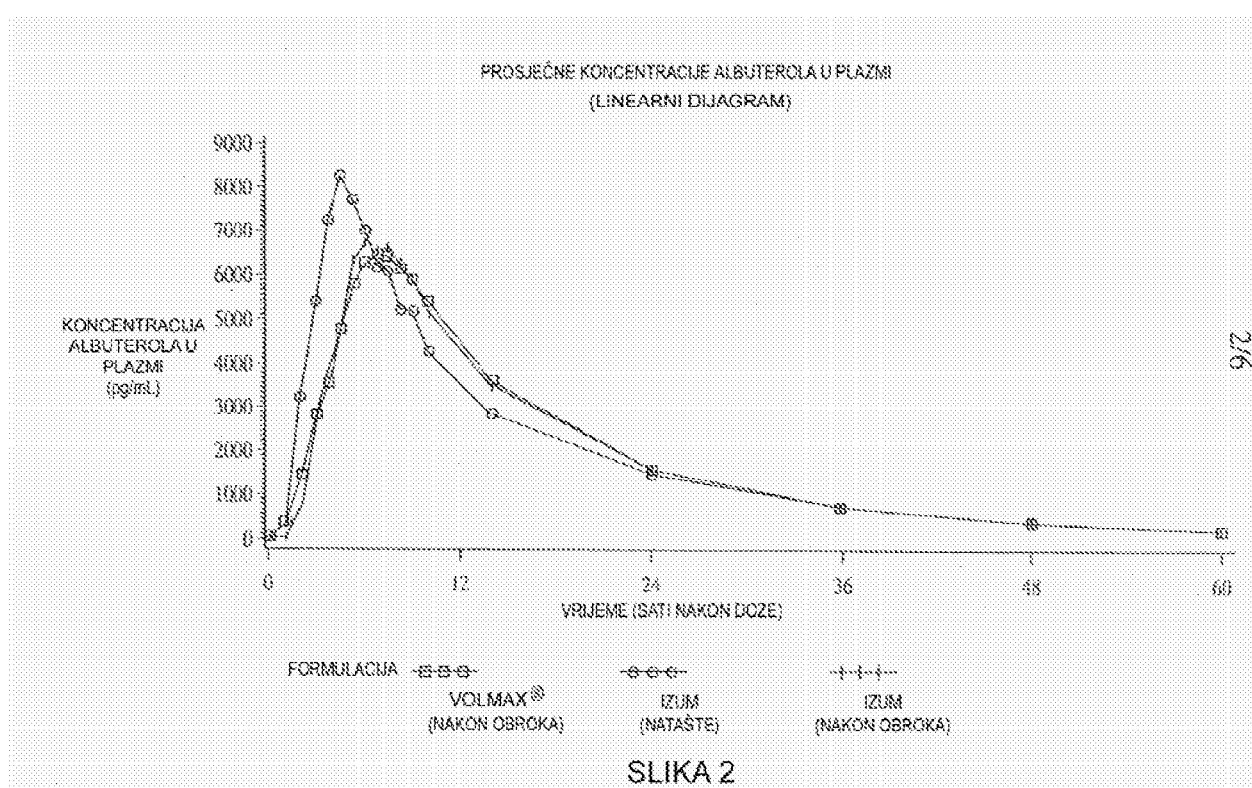
- Tableta s produženim otpuštanjem, **naznačena time**, da obuhvaća: jezgru koja uključuje albuterol sulfat i agens s produženim otpuštanjem; i oblagu s produženim otpuštanjem koja je vezana s jezgrom da se osigura produženo otpuštanje albuterol sulfata.
- Tableta s produženim otpuštanjem prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da agens s produženim otpuštanjem obuhvaća hidrofobni polimer.
- Tableta s produženim otpuštanjem prema zahtjevu 2, **naznačena time**, da hidrofobni polimer obuhvaća etilcelulozu.
- Tableta s produženim otpuštanjem prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da obloga s produženim otpuštanjem obuhvaća hidrofobni polimer i hidrofilni polimer.
- Tableta s produženim otpuštanjem prema zahtjevu 4, **naznačena time**, da hidrofobni polimer obuhvaća etilcelulozu, a hidrofilni polimer obuhvaća metilcelulozu.
- Tableta s produženim otpuštanjem prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da obloga s produženim otpuštanjem obuhvaća etilcelulozu i metilcelulozu, a agens s produženim otpuštanjem obuhvaća etilcelulozu.
- Tableta s produženim otpuštanjem prema zahtjevu 4, **naznačena time**, da su hidrofobni polimer i hidrofilni polimer navedene obloge s produženim otpuštanjem prisutni u masenom udjelu 55-65:45-35.
- Tableta s produženim otpuštanjem prema zahtjevu 4, **naznačena time**, da su hidrofobni polimer i hidrofilni polimer navedene obloge s produženim otpuštanjem prisutni u masenom udjelu 53:47.
- Tableta s produženim otpuštanjem prema zahtjevu 7, **naznačena time**, da hidrofobni polimer i hidrofilni polimer navedene obloge s produženim otpuštanjem obuhvaćaju etilcelulozu, odnosno metilcelulozu.
- Tableta s produženim otpuštanjem prema zahtjevu 8, **naznačena time**, da hidrofilni polimer i hidrofilni polimer navedene obloge s produženim otpuštanjem obuhvaćaju etilcelulozu, odnosno metilcelulozu.
- Tableta s produženim otpuštanjem prema zahtjevu 7, **naznačena time**, da masa obloge s produženim otpuštanjem iznosi od oko 5 do 25 mg.

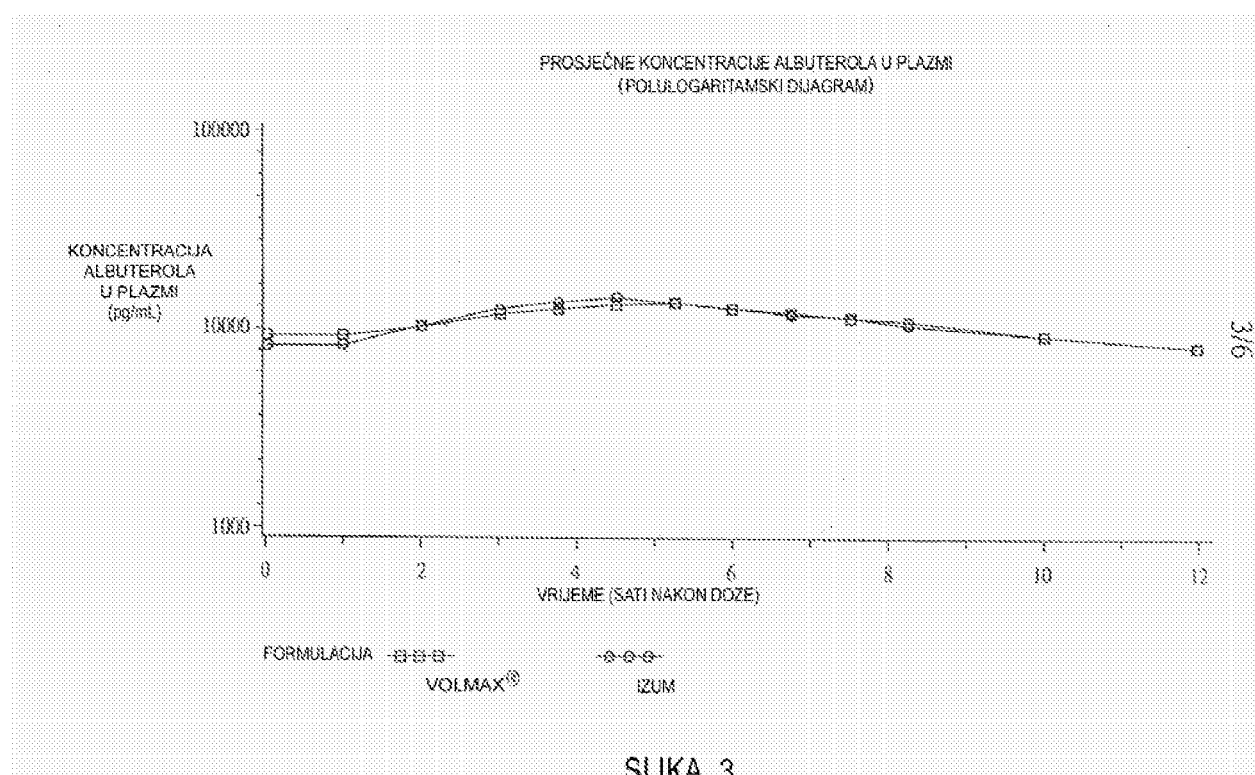
12. Tableta s produženim otpuštanjem prema zahtjevu 11, **naznačena time**, da masa oblage s produženim otpuštanjem iznosi od oko 8 do 13 mg.
13. Tableta s produženim otpuštanjem prema zahtjevu 4, **naznačena time**, da se kao otapalo u pripravi jezgre i oblage s produženim otpuštanjem koristi etanol.
14. Tableta s produženim otpuštanjem prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da jezgra uključuje bezvodni sulfat.
15. Tableta s produženim otpuštanjem prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da bezvodni sulfat obuhvaća kalcijev sulfat.
16. Tableta s produženim otpuštanjem prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da jezgra uključuje laktozu monohidrat.
17. Tableta s produženim otpuštanjem prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da obuhvaća slijedeći profil otapanja albuterola za formulaciju koja sadrži 8 mg albuterola:
 2. sat Ne više od 30%
 6. sat 50-75%
 10. sat Ne manje od 75%
18. Tableta s produženim otpuštanjem prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da obuhvaća slijedeći profil otapanja albuterola za formulaciju koja sadrži 4 mg albuterola:
 2. sat Ne više od 20%
 6. sat 45-70%
 10. sat Ne manje od 75%
19. Tableta s produženim otpuštanjem prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da je bioekvivalentna s formulacijom albuterol sulfata s osmotskom pumpom.
20. Tableta s kontroliranom difuzijom za produženo otpuštanje albuterol sulfata, **naznačena time**, da obuhvaća albuterol sulfat u formulaciji s kontroliranim otpuštanjem koja je strukturirana i uređena tako da se osigura slijedeći profil otapanja albuterola za formulaciju koja sadrži 8 mg albuterola:
 2. sat Ne više od 30%
 6. sat 50-75%
 10. sat Ne manje od 75%
21. Tableta s kontroliranom difuzijom za produženo otpuštanje albuterol sulfata, **naznačena time**, da obuhvaća albuterol sulfat u formulaciji s kontroliranim otpuštanjem koja je strukturirana i uređena tako da se osigura slijedeći profil otapanja albuterola za formulaciju koja sadrži 4 mg albuterola:
 2. sat Ne više od 20%
 6. sat 45-70%
 10. sat Ne manje od 75%
22. Formulacija s kontroliranom difuzijom za produženo otpuštanje albuterol sulfata, **naznačena time**, da obuhvaća albuterol sulfat u formulaciji s kontroliranim otpuštanjem koja je strukturirana i uređena tako da se osigura bioekvivalentnost s formulacijom albuterol sulfata s osmotskom pumpom.
23. Formulacija s kontroliranom difuzijom prema zahtjevu 22, **naznačena time**, da se bioekvivalentnost mjeri dvosmjernim unakrsnim ispitivanjem biodostupnosti pojedinačne, nasumično odabrane doze kod zdravih muškaraca natašte, koje se bazira na razinama albuterola u plazmi i 36 pojedinaca, za formulaciju koja sadrži 4 mg albuterola.
24. Formulacija s kontroliranom difuzijom prema zahtjevu 23, **naznačena time**, da je $\ln AUC_{0-t}$ unutar 80-125% 53074 pg.h/mL, $\ln AUC_{inf}$ je unutar 80-125% 55606 pg.h/mL, a $\ln C_{max}$ je unutar 80-125% 4383 pg/mL.
25. Formulacija s kontroliranom difuzijom prema zahtjevu 22, **naznačena time**, da se bioekvivalentnost mjeri trosmjernim unakrsnim ispitivanjem biodostupnosti pojedinačne, nasumično odabrane doze zdravih muškaraca nakon obroka i natašte, koje se bazira na razinama albuterola u plazmi i 16 pojedinaca, za formulaciju koja sadrži 8 mg albuterola.
26. Formulacija s kontroliranom difuzijom prema zahtjevu 25, **naznačena time**, da je kod muškaraca nakon obroka $\ln AUC_{0-t}$ unutar 80-125% 106139 pg.h/mL, $\ln AUC_{inf}$ je unutar 80-125% 109692 pg.h/mL, a $\ln C_{max}$ je unutar 80-125% 7149 pg/mL.
27. Formulacija s kontroliranom difuzijom prema zahtjevu 22, **naznačena time**, da se bioekvivalentnost mjeri dvosmjernim unakrsnim ispitivanjem biodostupnosti ravnotežnog stanja kod zdravih muškaraca natašte, koje se bazira na razinama albuterola u plazmi i 37 pojedinaca, za formulaciju koja sadrži 8 mg albuterola.
28. Formulacija s kontroliranom difuzijom prema zahtjevu 27, **naznačena time**, da je $\ln AUC_{0-t}$ unutar 80-125% 1125573 pg.h/mL, a $\ln C_{max}$ je unutar 80-125% 14522 pg/mL.

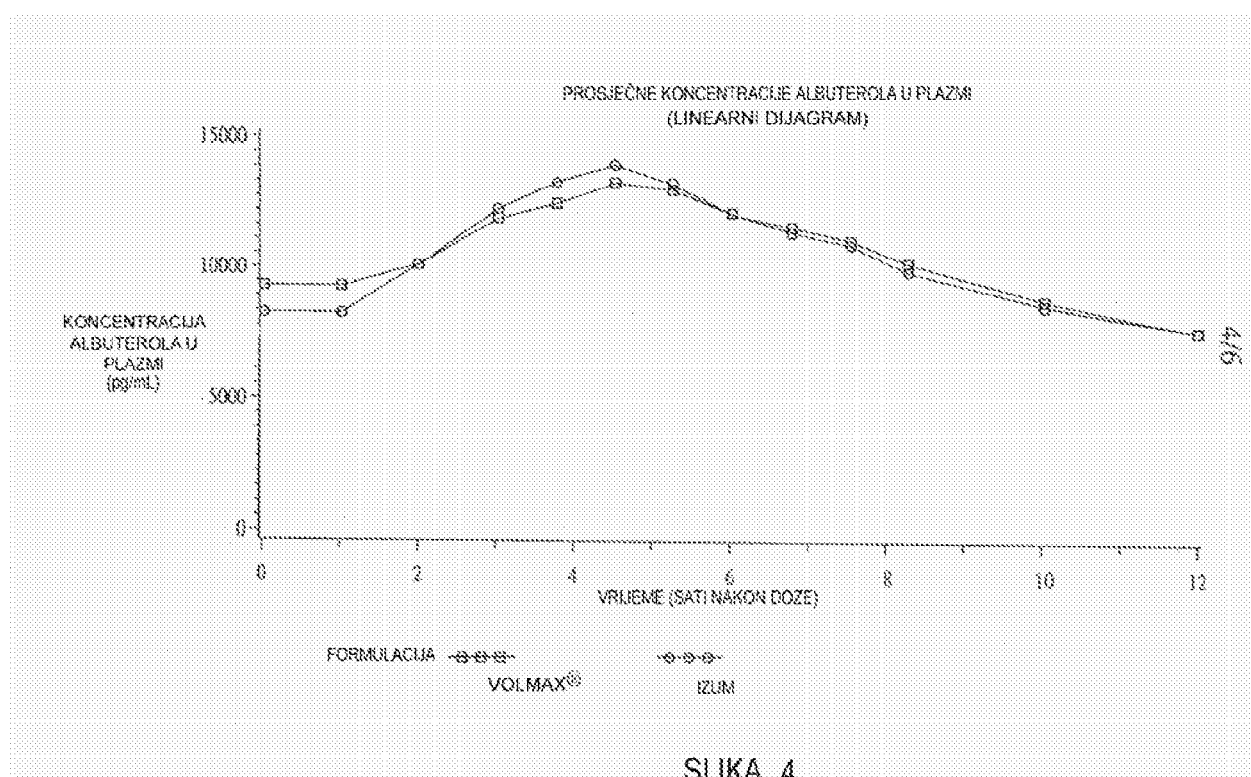
SAŽETAK

Tableta s produženim otpuštanjem koja obuhvaća jezgru koja uključuje albuterol sulfat i agens s produženim otpuštanjem; obloga s produženim otpuštanjem na jezgri osigurava produženo otpuštanje albuterol sulfata.









SLIKA 4

