

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 144 347

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 85 03 26 /P. 252614/

Pierwszeństwo: 84 03 26 Stany Zjednoczone
Ameryki

Int. Cl.⁴ A61K 9/22
A61K 47/00
C08L 1/26

Zgłoszenie ogłoszono: 85 12 17

Opis patentowy opublikowano: 89 08 31

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: FOREST LABORATORIES INC., Nowy Jork /Stany Zjednoczone
Ameryki/

SPOSÓB WYTWARZANIA TERAPEUTYCZNIE CZYNNEJ STAŁEJ DAWKI JEDNOSTKOWEJ WYKAZUJĄCEJ REGULARNY I PRZEDŁUŻONY SYSTEM UWALNIANIA PRZY PODANIU

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania terapeutycznie czynnej stałej dawki jednostkowej, wykazującej regularny i przedłużony system uwalniania substancji czynnej przy podawaniu.

Rozpuszczalne w wodzie niejonowe etery celulozy stosowane są jako środki wiążące, podłoża lub podstawy nośnikowe w stałych jednostkowych postaciach preparatów o przedłużonym uwalnianiu, zawierających terapeutycznie czynne substancje; stosuje się je w miarę potrzeby, razem ze środkami poślizgowymi, zaróbkami i wypełniaczami. Najpowszechniej, jako niejonowe etery celulozy stosuje się metylocelulozę i hydroksypropylometylocelulozę a zwłaszcza tę ostatnią.

Etery celulozy dostępne są w handlu w różnych gatunkach pod różnymi nazwami handlowymi. Gatunki dostępne w obrębie danej nazwy handlowej opodwiadają różnicom w składzie i w masie cząsteczkowej. Tak więc, rozpuszczalna w wodzie metyloceluloza /Methocel A, poprzednio oznaczana jako Methocel MC, produkcji The Dow Chemical Co., USA i Metalose SM, produkcji Shin-Etsu, Ltd, Japonia/, ma zawartość grup metoksyowych 27,5-31,5% wagowych i dostępna jest w różnych stopniach lepkości.

Hydroksy-propylometyloceluloza stanowi w rzeczywistości szereg związków /Methocel E, F, J i K, wszystkie poprzednio oznaczone jako wersje Methocel KG, produkcji The Dow Chemical Co., USA i Metalose SH, produkcji Shin-Etsu, Ltd., Japonia/, z których każdy ma inny skład chemiczny z zawartością grup metoksyowych w zakresie 16,5-30% wagowych i z zawartością grup hydroksypropoksyowych w zakresie 4-32% wagowych; każda z nich dostępna jest w różnych stopniach lepkości.

Handlowe oznaczenia różnych eterów celulozy są oparte na lepkościach 2% wodnych roztworów w 20°C. Lepkości wahają się w granicach 5-100 000 mPas i odpowiadają masom cząsteczkowym liczbowo średnim w zakresie od poniżej 10 000 do ponad 150 000, jak obliczono z danych w "Handbook of Methocel Cellulose Ether Products" /The Dow Chemical Co, 1974/. Lowey i Stafford /opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 870 790/ i Schor /opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 4 226 849/ opisali uzyskiwanie tabletek o skutecznym przedłużonym uwalnianiu leku przez zastosowanie jako podstawowego materiału nośnikowego zmodyfikowanej hydroksypropylometylocelulozy o niskiej lepkości, o zawartości grup hydroksypropoksylo- wych poniżej 9% wagowych i o masie cząsteczkowej liczbowo średniej 23000 np. Methocel E50. Modyfikację prowadzono przez poddawanie hydroksypropylometylocelulozy działaniu wysokiej wilgotności lub wilgoci i suszenie na powietrzu, co w efekcie powodowało wzrost ilości grup karboksylowych w polimerze.

Schor, Nigalaye i Gaylord /opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 4 369 172/ podali, że można wytwarzać środki terapeutyczne o skutecznym przedłużonym uwalnianiu leku, stosując jako podstawowy materiał nośnikowy niemodyfikowaną hydroksypropylometylocelulozę o masie cząsteczkowej liczbowo średniej poniżej 50 000, gdy zawartość grup hydroksypropoksylo- wych wynosi 9-12% wagowych.

Christenson i Dale /opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 065 143/ oraz Huber, Dale i Christenson /J. Pharm. Sci., 55, 974 /1966/ opisali wytwarzanie tabletek o przedłużonym uwalnianiu leku, w których zastosowano hydroksypropylometylocelulozę o wysokiej lepkości, czyli o wysokiej masie cząsteczkowej, jako środek wiążący w ilości co najmniej jednej trzeciej ciężaru tabletki. Środki wiążące obejmowały Methocel 60 HG, o lepkości 4000 mPas, obecnie znaną jako Methocel EHM, o zawartości grup metoksylo- wych 28-30% wagowych, grup hydroksypropoksylo- wych 7.5-12% wagowych oraz o masie cząsteczkowej liczbowo średniej 93 000 oraz Methocel 90 HG, o lepkościach 4000 mPas i 15 000 mPas, obecnie znaną odpowiednio jako Methocel K 4M i Methocel K 15M, o zawartości grup metoksylo- wych 19-24% wagowych i grup hydroksypropoksylo- wych 4-12% wagowych oraz o masie cząsteczkowej liczbowo średniej 89 000 i 124 000.

Christenson i in. zaproponowali teorię, że woda zostaje gwałtownie zaabsorbowana i tworzy barierę żelową na powierzchni tabletki. Uwalnianie leku regulowane jest przez dyfuzję leku przez barierę i przez ścieranie się bariery żelowej.

Lapidus / Dissertation, Rutgers State University, 1967/ oraz Lapidus i Lordi /J. Pharm. Sci., 55, 840, /1966/; 57, 1292 /1968/ badali zastosowanie metylocelulozy o wysokiej lepkości /4000 mPas Methocel MC obecnie oznaczona jako Methocel A 4M/ i/lub hydroksypropylometylocelulo- zy o niskiej i wysokiej lepkości /Methocel 90 HG o lepkości 25 MPas i 15 000 mPas, obecnie ozna- czone jako Methocel K 25 i Methocel K 15M, odpowiednio/, w prasowanych tabletkach farmaceu- tycznych i potwierdzili zaproponowaną przez Christensona i in. teorię, że dyfuzja leku i ścieranie się uwodnionej warstwy determinuje prędkość uwalniania leku.

Schor, Nigalaye i Gaylord opisali w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 4 389 393 stałe jednostkowe postaci o przedłużonym uwalnianiu leku, w których podstawowy materiał nośnikowy stanowił mniej niż jedną trzecią ciężaru dawki jednostkowej i stanowił hydroksypropylometylocelulozę o lepkości co najmniej 4000 mPas o zawartości grup metoksylo- wych 16-14% wagowych, grup hydroksypropoksylo- wych 4-32% wagowych i masie cząsteczkowej liczbowo średniej co najmniej 50000, czyli Methocel J, Methocel K lub Metalose 90SH.

Salomon, Doelker i Buri opisali w Pharm. Acta Helv., 54 /3/, 82 /1979/ zastosowanie Methocel 90 HG o lepkości 15 000 mPas /obecnie nazywanego Methocel K1 5M/ w tabletkach zawierających chlorek potasu.

Sheth i Tossuonian opisali w opisach patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki nr nr 4 126 672, 4 140 755 i 4 167 558 stałe postaci jednostkowe, zawierające metylocelulozę lub hydroksypropylometylocelulozę o lepkości 4000 mPas w połączeniu z różnymi dodatkami, obejmującymi związki wydzielające gazy np. węglan wapnia oraz obojętne materiały tłuszczowe, tak

aby były one zrównoważone hydrodynamicznie i miały ciężar objętościowy poniżej jedności przy kontakcie z płynem żołądkowym.

Zastosowanie metylocelulozy Methocel A i hydroksypropylometylocelulozy Methocel E, Methocel F i Methocel K w stałych postaciach leków o przedłużonym uwalnianiu są również opisane w biuletynie technicznym "Formulating Sustained Release Pharmaceutical Products with Methocel" /The Dow Chemical Co., 1982/.

Lowey opisał w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 4 259 314 zastosowanie hydroksypropylometylocelulozy o lepkości w zakresie 50-4000 mPas i hydroksypropylometylocelulozy do wytwarzania preparatów farmaceutycznych o kontrolowanym uwalnianiu.

Niniejszy wynalazek ma na celu dalsze ulepszenie w dziedzinie podstawowych materiałów nośnikowych, zawierających niejonowe etery celulozy, stosowanych do wytwarzania stałych jednostkowych dawek farmaceutycznych o przedłużonym uwalnianiu. Ulepszenie to wynika z obecności anionowego środka powierzchniowo czynnego.

Dodanie 1% pewnych anionowych soli alkilosiarczanów, alkilosulfonianów lub alkilarylosulfonianów do 1% wodnych roztworów metylocelulozy /Methocel A/ lub hydroksypropylometylocelulozy /Methocel E, Methocel F i Methocel K/ daje zwiększenie lepkości roztworu eteru celulozy /"Handbook on Methocel Cellulose Ether Products", The Dow Chemical CO. 1975/.

Zwiększenie prędkości rozpuszczania się leku wynika z obecności anionowych środków powierzchniowo czynnych, takich jak dioktylosulfobursztynian sodu i/lub laurylosiarczan sodowy, w środowisku rozpuszczającym lub wprowadzonym do sprasowanych tabletek z lekiem, zawierających nierozpuszczalne w wodzie środki wiążące, takie jak np. polietylen [Desai i in. J. Pharm. Sci, 54, 1459 /1965/, 55, 1224, 1230 /1966/], polichlorek winylu [Desai i in. J. Pharm. Sci, 55, 1235 /1966/] oraz воск [Dakkuri i in. J. Pharm. Sci, 67, 354 /1978/; Chambliss, J. Pharm. Sci, 70, 1248 /1981/]. Obecność laurylosiarczanu sodowego w tabletkach siarczanu chininy zawierających poliamidowy środek wiążący obniża tę prędkość rozpuszczania leku przez pH=1,5, ale miała mały wpływ przy pH=7,5 [Choulis i in., Pharmazie, 30, 233 /1975/].

Celem niniejszego wynalazku jest opracowanie podstawowego materiału nośnikowego do wytwarzania romboidalnych pastylek i tabletek do podawania doustnego, policzkowego, podjęzykowego itp., oraz czopków i innych stałych jednostkowych dawek, o regulowanym i przedłużonym systemie uwalniania absorbowlanych systemicznie substancji czynnych zawartych w nich.

Dalszym celem niniejszego wynalazku jest opracowanie podstawowego materiału nośnikowego, który opóźnia gwałtowne początkowe uwalnianie aktywnej substancji ze stałej postaci dawki jednostkowej, zawierającej rozpuszczalne w wodzie niejonowe etery celulozy.

Dalszym celem niniejszego wynalazku jest opracowanie podstawowego materiału nośnikowego wykazującego bardziej przedłużone uwalnianie substancji czynnej z rozpuszczalnych w wodzie niejonowych eterów celulozy.

Stwierdzono, że ulepszenia te dotyczące podstawowego materiału nośnikowego, można uzyskać przez połączenie anionowego środka powierzchniowo czynnego oraz rozpuszczalnego, niejonowego eteru celulozy o wysokiej lepkości.

Stwierdzono, że dzięki takiemu połączeniu uzyskano bardzo istotne ulepszenia i korzyści w stosunku do znanych produktów, zawierających rozpuszczalne w wodzie, niejonowe etery celulozy jako podstawowe materiały nośnikowe.

Niejonowe etery celulozy, występujące w niniejszym wynalazku obejmują, lecz nie są ograniczone do nich, handlowo dostępne gatunki metylocelulozy o wysokiej lepkości, obejmujące gatunki Methocel A i Metalose SM o lepkości 1500 i 4000 mPas, oraz gatunki hydroksypropylometylocelulozy o wysokiej lepkości obejmujące Methocel E i Metalose 60 SH o lepkości 4000 mPas, Methocel F i Metalose 65 SH o lepkości 4000 mPas, Methocel J o lepkościach 5000, 12 000 i 20 000 i 75 000 mPas, Methocel K o lepkościach 4000, 15 000 i 100 000 mPas, oraz Metalose 90 SH o lepkościach 4000, 15 000 i 39 000 mPas.

Zastosowanie jednego lub więcej niejonowych eterów celulozy o wysokiej lepkości jako podstawowych materiałów nośnikowych w stałej jednostkowej dawce opisane było w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 065 143; 4 389 393 itp. oraz w różnych artykułach /loc.cit./. Pomimo, że te stałe dawki jednostkowe np. tabletki, charakteryzują się przedłużonym lub przetrzymanym uwalnianiem substancji czynnej, często uwalnianie substancji czynnej podczas początkowego okresu po podaniu dawki jest znacznie szybsze niż w późniejszych okresach. To szybkie uwalnianie oznacza szybkie wprowadzenie leku do przewodu pokarmowego, zwłaszcza jeżeli nośnik obecny jest w niskich stężeniach. Daje to w efekcie zbyt duże początkowe stężenie leku i obniża ilość leku do uwalniania w późniejszych okresach, a więc skraca całkowity czas uwalniania.

Stwierdzono nieoczekiwanie, że można uzyskać kontrolowane uwalnianie, z obniżoną tendencją do szybkiego uwalniania substancji czynnej w pierwszym okresie uwalniania oraz przedłużone uwalnianie ze stałych dawek jednostkowych, w których podstawowy materiał nośnikowy stanowi mieszaninę anionowego środka powierzchniowo czynnego i rozpuszczalnego w wodzie, niejonowego eteru celulozy takiego jak metyloceluloza lub hydroksypropylometyloceluloza o masie cząsteczkowej liczbowo średniej co najmniej 50 000.

Anionowe środki powierzchniowo czynne stosowane w niniejszym wynalazku obejmują siarczany metali alkalicznych prostych i rozgałęzionych alkoholi, etoksylogowanych alkoholi, etoksylogowanych alkilofenoli, etoksylogowanych kwasów, etoksylogowanych amidów, olejów, estrów tłuszczowych itp., sole metali alkalicznych sulfonianów naftalenu, alkilonaftalenów, naftalenowych kondensatów, alkilo-podstawionych benzenów, pochodnych difenylu, α -olefin, ropy naftowej, olejów, kwasów tłuszczowych itp. oraz sole metali alkalicznych dialkile sulfobursztynianów.

Reprezentatywne anionowe środki powierzchniowo czynne obejmują dodecylosiarczany sodu lub potasu, okta-decylosiarczany sodu, sole sodowe siarczanowanego oleju rycynowego, dodecylobenzenosulfonianu sodu, liniowe alkilosulfoniany sodu, sole sodowe sulfonowanych olejów mineralnych, sole sodowe produktów sulfonowania ropy naftowej, kondensaty naftalenosulfonianów i formaldehydu, dioktylosulfobursztynian sodu itp.

Stosunek wagowy anionowego środka powierzchniowo czynnego do niejonowego eteru celulozy w stałej dawce jednostkowej może wynosić 0,005:1-3:1. Stałe dawki jednostkowe mogą zawierać 5-95% wagowych niejonowego eteru celulozy.

Niejonowe etery celulozy w niniejszym wynalazku mogą być stosowane ewentualnie po uprzednim zwilżeniu lub podobnej obróbce. Po zmieszaniu ich z anionowym środkiem powierzchniowo czynnym i z substancją czynną mieszanina ma doskonałą zdolność do prasowania. Otrzymane z niej tabletki są trwałe i gęste, o małej kruchości i wykazują kontrolowane i przedłużone uwalnianie w ciągu długiego okresu czasu. Stałe postaci leku zawierające mieszaninę anionowego środka powierzchniowo czynnego i niejonowego eteru celulozy według wynalazku są trwałe i prędkość uwalniania nie zmienia się w ciągu długiego czasu składowania.

Niejonowy eter celulozy o masie cząsteczkowej liczbowo średniej co najmniej 50 000 można stosować jako jedyny eter celulozy, w mieszaninie z anionowym środkiem powierzchniowo czynnym w podstawowym materiale nośnikowym albo też można stosować go w mieszaninie w dowolnych stosunkach z innymi niejonowymi eterami celulozy o tej samej lub innej budowie i o masie cząsteczkowej liczbowo średniej co najmniej 50 000.

Niejonowy eter celulozy stosowany w niniejszym wynalazku może być ewentualnie zmieszany z 0-30% wagowych mieszaniny eteru celulozy o tej samej lub innej budowie i o masie cząsteczkowej liczbowo średniej poniżej 50 000 lub karboksymetylocelulozy sodu lub innego eteru celulozy.

Substancja czynna może być dowolnego typu lekiem, który działa miejscowo w ustach lub systemicznie, przy czym w tym ostatnim przypadku może być podana doustnie w celu przeniesienia leku do przewodu pokarmowego i do krwi, płynów i tkanek ciała bez występowania nadmiernych szczytowych stężeń. Alternatywnie, substancja czynna może być dowolnego typu lekiem, który działa przez tkanki policzka w ustach w celu przeniesienia

substancji czynnej bezpośrednio do obiegu krwi, w celu uniknięcia przejścia przez metabolizm wątroby i ominięcia płynów żołądkowych i jelitowych, które mają niekorzystne dezaktywujące lub destrukcyjne działanie na wiele substancji czynnych, chyba że są one specjalnie chronione przed działaniem tych płynów np. przez powłoki jelitowe itp. Substancja czynna może być również typem leku, który można przenosić do obiegu krwi przez tkankę odbytniczą. Wynalazek więc można stosować do romboidalnych pastylek podjęzykowych, tabletek policzkowych, czopków i prasowanych tabletek. Te ostatnie przeznaczone są do połykania w postaci dawek jednostkowych i przy spożyciu ich według przepisu dają kontrolowane i powolne uwalnianie aktywnego leku, będąc jednocześnie zabezpieczona przeciw dezaktywacji przez płyny żołądkowe.

Jako reprezentatywne leki można wymienić środki zobojętniające kwasy, substancje przeciw-zapalne, środki rozszerzające naczynia wieńcowe, mózgowe, obwodowe, środki przeciwinfekcyjne, psychotropowe, antymaniczne, pobudzające, przeciw-histaminowe, przeczyszczające, zmniejszające przekrwienie, witaminy, środki uspakajające żołądkowo-jelitowe, preparaty przeciwbiegunkowe, przeciw-anginowe, przeciw-arytmii, przeciw nadciśnieniu, środki zwężające naczynia i środki przeciw migrenie, antykoagulanty i leki antytrombinowe, środki znieczulające, środki przeciwgorączkowe, hipnotyczne, uspakajające, przeciwwymiotne, przeciw nudnościom, przeciw drgawkom, leki nerwowo-mięśniowe, środki przeciw przecukrzeniu i niedocukrzeniu, preparaty tarczycowe i antytarczycowe, moczopędne, przeciwkurczowe, rozluźniające macicę, dodatki mineralne i odżywcze, środki przeciw otyłości, środki na przemianę materii, wytwarzające czerwone krwinki, przeciw astmie, wykrztuśne, przeciw kaszlowi, mukolityczne, przeciw nadmiarowi kwasu moczowego i inne leki lub substancje działające miejscowo w ustach, takie jak środki znieczulające miejscowo itd.

Mieszanina anionowego środka powierzchniowo czynnego i niejonowego eteru celulozy o masie cząsteczkowej liczbowo średniej co najmniej 50 000 tworzy tak zwany długo działający, powoli rozpuszczający się nośnik, który ma działanie ochronne, łagodzące i buforujące w ciele i powoduje, że lek czynny wywiera swoje optymalne działanie terapeutyczne natychmiast i w sposób zwiększający się w ciągu długiego okresu czasu, tak, że jest możliwe uzyskanie pełnej korzyści terapeutycznej z całej lub zasadniczo całej ilości podanego czynnego leku.

Ten nieoczekiwanie wysoki stopień skuteczności stanowi szczególnie korzystny efekt wynalazku i zmniejsza działanie uboczne leku.

Przy wytwarzaniu tabletek zawierających substancję czynną, nadającą się do podawania doustnego i absorbowalną systemicznie, taką jak jeden z wyżej wymienionych leków, niejonowy eter celulozy i anionowy środek powierzchniowo czynny miesza się dokładnie z lekiem, który jest w postaci proszku, granulek lub roztworu i z dowolnym potrzebnym składnikiem, stosowanym zwykle do tabletek jak np. stearynian magnezu, kwas stearynowy, laktoza, skrobia, krzemionka, uwodorniony olej roślinny i ogólnie środki wiążące, wypełniające, środki ułatwiające rozpad itp. Niejonowy eter celulozy i środek powierzchniowo czynny mogą być zmieszane w wodzie, alkoholu lub innym znanym środowisku i mogą być wysuszone do granulek przed zmieszaniem ich z lekiem i innymi składnikami. Alternatywnie, lek może być zgranulowany z niejonowym eterem celulozy i środkiem powierzchniowo czynnym przed zmieszaniem z innymi składnikami.

Kompletną mieszaninę, w ilości wystarczającej do otrzymania jednolitej partii tabletek, np. 50 000, z których każda zawiera skuteczną ilość aktywnego leku, poddaje się następnie tabletkowaniu w konwencjonalnych tabletkarkach pod ciśnieniem $137,3 \times 10^5$ - $1098,3 \times 10^5$ Pa. Dzięki zastosowaniu specyficznego materiału nośnikowego według wynalazku do produkcji tabletek, mają one żądaną twardość, niską kruchość i z góry określone i kontrolowane i przedłużone działanie oraz regularny opóźniony system uwalniania, tak że lek jest dostępny w ciągu 0,25-36 godz., w zależności od dokładnego rozmiaru tabletki, twardości i konkretnego składu nośnika. W ten sposób można wytwarzać tabletki o kontrolowanym i powolnym, ciągłym uwalnianiu, w stosunkowo prosty i ekonomiczny sposób w skali handlowej. Stanowi to przeciwieństwo do bardziej pracochłonnych i wymagających więcej materiałów sposobów znanych dotychczas.

Sposobem według wynalazku wytwarza się dawkę jednostkową zawierającą substancję terapeutycznie czynną lub ich mieszaninę oraz rozpuszczalny w wodzie niejonowy eter celulozy, wybrany z grupy obejmującej metylocelulozę i hydroksypropylometylocelulozę i mający masę cząsteczkową liczbowo średnią co najmniej 50 000.

Sposób ten polega na tym, że nastawia się zawartość wilgoci eteru celulozy na 0,1-10%, następnie miesza się go z substancją terapeutycznie czynną oraz z anionowym środkiem powierzchniowo czynnym, którego dodanie stanowi istotną nowość sposobu, po czym mieszaninę prasuje się i kształtuje pod ciśnieniem $137,3 \times 10^5 - 1098,3 \times 10^5$ Pa.

Jako anionowy środek powierzchniowo czynny stosuje się środek wybrany z grupy obejmującej sole metali alkalicznych siarczanów i sulfonianów organicznych. Dodaje się go w takiej ilości, aby stosunek jego do eteru celulozy wynosił 0,005:3:1.

Korzystnie stosuje się jako środek powierzchniowo czynny sól metalu alkalicznego siarczynu organicznego wybranego z grupy obejmującej siarczyny alkoholi o 8-24 atomach węgla i siarczyny związków etoksylogowanych lub sól metalu alkalicznego sulfonianu organicznego wybranego z grupy obejmującej arylosulfoniany i dialkylsulfobursztyniany. W sposobie według wynalazku można stosować odpowiednie urządzenia np. komory statyczne, konwekcyjne z wymuszonym obiegiem lub próżniowe lub inne znane urządzenia.

System uwalniania czynnego leku z nośnika według wynalazku można kontrolować w zależności od rodzaju leku i zamierzonego działania. Dla podjęzykowych romboidalnych pastylek lub tabletek systemy uwalniania można zmieniać od 0,25 do 4 godz. Dla tabletek policzkowych - 0,25 do 24 godz. Dla tabletek doustnych czas uwalniania może być 2-4 godz. 4-8 godz. 8-10 godz., 10-12 godz., 15-18 godz. 20-24 godz. itd. zależnie od potrzeby. Dla czopków dopochwowych i doodbytniczych uwalnianie bywa 2-36 godz. albo może być dłuższe lub krótsze. Można zapewnić z góry określone systemy uwalniania o bardzo pewnych charakterystykach. Wynalazek umożliwia bardzo szeroki zakres zastosowania dzięki dużej możliwości zmian i adaptacji.

Poniższe przykłady bliżej ilustrują wynalazek bez ograniczania jego zakresu. Wszelkie modyfikacje są oczywiste dla fachowca.

P r z y k ł a d I-II. Tabletki kwasu askorbinowego o kontrolowanym uwalnianiu wytwarza się z 90% granulowanego kwasu askorbinowego /90% kwasu askorbinowego, 9% laktozy i 1% skrobi spożywczej/ i hydroksypropylometylocelulozy o lepkości 50 mPas /Methocel E50 o zawartości 28-30% wagowych grup metoksylogowanych, 7,5-12% wagowych grup hydroksypropoksylogowanych i o średnim ciężarze cząsteczkowym 23.000/. Tabletki wytwarza się w obecności i w nieobecności granulowanego dwuoktylosulfobursztynianu sodu/ granulowany DSS-USP zawierający 85% DSS i 15% benzoesu sodu/.

Tabletki 576 mg kwasu askorbinowego wytwarza się z następujących składników:

Składniki	Przykład I mg/tabletkę	Przykład II mg/tabletkę
1. Kwas askorbinowy /90% granulacja/	640	640
2. Hydroksypropylometyloceluloza /Methocel E 50/	50	50
3. Uwodorniony olej roślinny /Zubritab/	10	10
4. Dwuoktylosulfobursztynian sodu /DSS granulowany-USP/	0	50

Składniki 1 i 2 miesza się, do mieszaniny dodaje się składnik 3, a następnie, po zmieszaniu, składnik 4. Mieszaninę miesza się w ciągu 20 minut, po czym prasuje w tabletkarce Parra, stosuje tłocznik 12,7 mm. Twardość tabletek określa się na testerze twardości Penwalt Stokes.

Stopień uwalniania określa się za pomocą obrotowego bębnowego urządzenia do rozpuszczania opisanego w USP XX, str. 959. Bęben obraca się z prędkością 100 obrotów na minutę. Jako środowisko rozpuszczania stosuje się odpowietrzoną wodę destylowaną, przez którą przepuszcza się azot w czasie trwania testu w celu zapobieżenia utlenianiu się kwasu askorbinowego uwalnianego do środowiska. Środowisko utrzymuje się w temperaturze 37°C. Stężenie kwasu askorbinowego uwalnianego do wodnego środowiska rozpuszczania o wartości pH=7 oznacza się jodometrycznie według USP.

Tabletki 576 mg kwasu askorbinowego mają następujące właściwości:

	Przykład I		Przykład II	
DSS	nieobecny		obecny	
ciężar, mg	700		750	
grubość, mm	4,3		4,5	
twardość, kg	4,0		5,0	
Stopień uwalniania	%	łącznie	%	łącznie
godziny		%		%
1	76,8	76,8	53,2	53,2
2	14,2	91,0	34,4	87,6
3	9,0	100,0	9,7	97,3

Obecność dwuoktylosulfobursztynianu sodu wyraźnie zmniejsza ilość kwasu askorbinowego wydzielanego w czasie pierwszej godziny, lecz ma mały wpływ na przedłużenie czasu uwalniania.

P r z y k ł a d y III-IV. Tabletki kwasu askorbinowego o kontrolowanym uwalnianiu wytwarza się z granulatu 90/10 kwasu askorbinowego /etylocelulozy i hydroksypropylometylocelulozy o lepkości 4000 mPas/Methocel E4M o zawartości 28-30% wagowych grup metoksyloowych, 7,5-12% wagowych grup hydroksypropoksyloowych i o średnim ciężarze cząsteczkowym 93.000/. Tabletki wytwarza się w nieobecności i w obecności soli sodowej produktu kondensacji kwasu naftalenosulfonowego i formaldehydu/Tamol N/.

Tabletki 612 mg kwasu askorbinowego wytwarza się z następujących składników:

Składniki	Przykład III mg/tabletkę	Przykład IV mg/tabletkę
1. Kwas askorbinowy	612	612
2. Etyloceluloza	68	68
3. Hydroksypropylometyloceluloza /Methocel E4M/	63	63
4. Uwodorniony olej roślinny	7	7
5. Sól sodowa produktu kondensacji kwasu naftalenosulfonowego i formaldehydu	0	7

Składniki 1 i 2 granulują się w 95% wodnym izopropanolu. Granulat i składnik 3 miesza się, do mieszaniny dodaje się składnik 4, a następnie po zmieszaniu, składnik 5. Mieszaninę miesza się w ciągu 20 minut, po czym prasuje w tabletkarce Parra, stosując tłocznik 12,7 mm.

Stopień uwalniania określa się stosując obrotowe bębnowe urządzenie do rozpuszczania z bębnem obracającym się z prędkością 100 obrotów na minutę. Jako środowisko rozpuszczania stosuje się wodny roztwór HCL o wartości pH=1,5, o temperaturze 37°C.

Tabletki 612 mg kwasu askorbinowego mają następujące właściwości:

Przykład III					Przykład IV				
Tamol N					nieobecny				
ciężar, mg					750				
grubość, mm					4,5				
twardość, kg					6,0				
Stopień uwalniania					%				
godziny					%				
1					95,3				
2					2,1				
3					-				
4					-				
5					-				

Obecność soli sodowej produktu kondensacji kwasu naftalenosulfonowego i formaldehydu wpływa na znaczne zmniejszenie początkowej ilości uwalnianego kwasu askorbinowego. Ponadto tabletka zawierająca substancję powierzchniowo czynną pozostaje nienaruszona po upływie 5 godzin, gdy zasadniczo cały lek już wydzielił się, podczas gdy tabletka nie zawierająca substancji powierzchniowo czynnej rozpada się w czasie 2 godzin.

Przykłady V-VI. Tabletki hematynowego siarcznanu żelazawego o kontrolowanym uwalnianiu wytwarza się z bezwodnego siarcznanu żelazawego i hydroksypropylometylocelulozy /Methocel E4M/. Tabletki wytwarza się w nieobecności i w obecności dodecylosiarcznanu sodu /SDS/.

Tabletki 250 mg siarcznanu żelazawego wytwarza się z następujących składników:

Składniki	Przykład V mg/tabletkę	Przykład VI mg/tabletkę
1. Siarczan żelazawy, bezwodny	250	250
2. Hydroksypropylometyloceluloza /Methocel E4M/	200	200
3. Uwodorniony olej roślinny	5	5
4. Dodecylosiarczan sodu /99% /SDS/	0	12,5

Składniki miesza się analogicznie jak w przykładach I-II. Mieszaninę prasuje się w tabletkarce Parra, stosując tłocznik 9,525 mm.

Stopień uwalniania określa się za pomocą obrotowego bębnowego urządzenia do rozpuszczania z bębniem obracającym się z prędkością 100 obrotów na minutę. Jako środowisko rozpuszczania stosuje się wodny roztwór HCL o wartości pH=1,5 o temperaturze 37°C.

Tabletki 250 mg siarcznanu żelazawego mają następujące właściwości:

Przykład V					Przykład VI				
SDS					nieobecny				
ciężar, mg					455				
grubość, mm					4,2				
twardość, kg					9,0				
Stopień uwalniania					%				
godziny					%				
1					48,5				
2					20,8				
3					34,1				
4					-				
5					-				
6					-				

Tabletka nie zawierająca substancji powierzchniowo czynnych rozpada się w trzeciej godzinie, podczas gdy tabletka zawierająca substancję czynną jest jeszcze zasadniczo nie-naruszona, choć, zdeformowana, po upływie 6 godzin.

P r z y k ł a d y VII-VIII. Hematynowe tabletki o kontrolowanym uwalnianiu wytwarza się z bezwodnego siarczanu żelazowego i hydroksypropylometylocelulozy o lepkości 4000 mPas /Methocel E4M/. Tabletki wytwarza się w nieobecności i w obecności soli sodowej produktu kondensacji kwasu naftalenosulfonowego i formaldehydu /Tamol N/.

Tabletki 250 mg siarczanu żelazowego wytwarza się z następujących składników:

Składniki	Przykład VII mg/tabletkę	Przykład VIII mg/tabletkę
1. Siarczan żelazowy, bezwodny	250	250
2. Hydroksypropylometyloceluloza /Methocel E4M/	225	225
3. Uwodorniony olej roślinny	5	5
4. Sól sodowa produktu kondensacji kwasu naftalenosulfonowego i formaldehydu /Tamol N/	0	25

Składniki 1 i 2 miesza się, dodaje się składnik 3, a następnie, po zmieszaniu, składnik 4. Mieszaninę miesza się w ciągu 20 minut, po czym prasuje w tabletkarce Parra, stosując tłocznik 9,525 mm.

Stopień uwalniania oznacza się w wodnym roztworze HCl o wartości pH=1,5, w temperaturze 37°C w sposób opisany w przykładach V-VI.

Tabletki 250 mg siarczanu żelazowego mają następujące właściwości:

		Przykład VII	Przykład VIII
Tamol N		nieobecny	obecny
ciężar, mg		480	505
grubość, mm		4,5	4,8
twardość, kg		9,5	9,5
Stopień uwalniania godziny	%	% łącznie	% % łącznie
1	37,5	37,5	34,5 34,5
2	13,7	51,2	16,3 50,8
3	43,1	94,3	25,3 76,1
4	-	-	10,6 86,7
5	-	-	5,8 92,5
6	-	-	4,6 97,1

P r z y k ł a d y IX i X. Tabletki o kontrolowanym uwalnianiu wytwarza się z bezwodnego siarczanu żelazowego i metylocelulozy o lepkości 4.000 mPas /Methocel A4M o zawartości 27,5-31,5% wagowych grup metoksylowych i średnim ciężarze wagowym 86.000/.

Tabletki wytwarza się pod nieobecność i w obecności liniowego alkilosulfonianu sodu /Ultrawet 40Ds, 40% roztwór wodny/.

Tabletki o zawartości 250 mg siarczanu żelazowego wytwarza się z następujących składników:

Składniki	Przykład IX mg/tabletkę	Przykład X mg/tabletkę
1. Bezwodny siarczan żelazawy	250	250
2. Metyloceluloza	210	210
3. Uwodorniony olej roślinny	5	5
4. Liniowy alkilosulfonian sodu /Ultrawet 40DS/	0	40

Składniki 2 i 4 granulują się przez mieszanie 40% wodnego roztworu składnika 4 ze składnikiem 2 i suszenie. Granulat albo składnik 2 i składnik 1 miesza się i do mieszaniny dodaje się składnik 3, po czym miesza w czasie 20 minut. Mieszaninę poddaje się sprasowywaniu w prasie Parra do wytwarzania tabletek i zastosowaniem matrycy 9,525 mm.

Stopień uwalniania oceniano w wodnym roztworze HCl o wartości pH 1,5 w temperaturze 37°C w sposób analogiczny do opisanego w przykładach V-VI.

Tabletki o zawartości 250 mg siarcznanu żelazawego mają następujące właściwości:

	Przykład IX			Przykład X
Ultrawet 40DS	nieobecny			obecny
ciężar wagowy, mg	465			481
grubość, mm	4,8			4,3
twardość, kg	9,5			9,0
stopień uwalniania	K u m u l a c y j n y			Kumulacyjny
Czas, h	%	%	%	%
1	96,0	96,0	69,5	69,5
2	-	-	32,2	101,7

Tabletka nie zawierająca substancji powierzchniowo czynnej rozpadała się w czasie 30 minut.

Przykłady XI i XII. Tabletki o kontrolowanym zwalnianiu wytwarza się z bezwodnego siarcznanu żelazawego i hydroksypropylometylocelulozy /Methocel E4M/ o lepkości 4000 mPas. Tabletki wytwarza się pod nieobecność i w obecności dodecylobenzenosulfonianu sodu o wysokiej czystości /Siponate DS-10/.

Tabletki o zawartości 250 mg siarcznanu żelazawego wytwarza się z następujących składników:

Składniki	Przykład XI mg/tabletkę	Przykład XII mg/tabletkę
1. Bezwodny siarczan żelazawy	250	250
2. Hydroksypropylometyloceluloza /Methocel E4M/		
3. Uwodorniony olej roślinny	5	5
4. Dodecylobenzenosulfonian sodu /Siponate DS-10/	0	50

Składniki 2 i 4 granulują się w 95% wodnym roztworze izopropanolu. Granulat lub składnik 2 i składnik 1 miesza się i dodaje do mieszaniny składnik 3. Po mieszananiu w czasie 20 minut, mieszaninę poddaje się sprasowywaniu w prasie Parra do wytwarzania tabletek z zastosowaniem matrycy 9,525 mm.

Stopień uwalniania oceniano w wodnym roztworze HCl o wartości pH 1,5 w sposób analogiczny do opisanego w przykładach V-VI.

Tabletki o zawartości 250 mg siarczanu żelazawego miały następujące właściwości:

P r z y k ł a d n r				
		XI	XII	
Siponate DS-10		nieobecny	obecny	
ciężar wagowy, mg		455	505	
grubość, mm		4,1	4,7	
twardość, kg		10,5	10,0	
czas		kumulacyjny		kumulacyjny
czas, h	%	%	%	%
1	47,5	47,5	35,0	35,0
2	10,8	58,3	15,8	50,8
3	13,4	71,7	14,2	65,0
4	13,2	84,9	13,7	78,7
5	11,5	96,4	4,1	82,8
6	-	-	13,2	96,0

P r z y k ł a d y XIII i XIV. Tabletki o kontrolowanym uwalnianiu o zawartości 300 mg teofiliny wytwarza się z granulowanej, bezwodnej teofiliny i hydroksypropylometylocelulozy o 15 000 mPas /Methocel K15M o zawartości 19-24% wagowych przy metoksyłowych i o średnim ciężarze wagowym 124 000/. Tabletki wytwarza się pod nieobecność i w obecności granulowanego dioktylosulfobursztynianu sodu /DSS granulki - USP zawierające 85% DSS i 15% wagowych benzoenu sodu.

Tabletki o zawartości 300 mg teofiliny wytwarza się z następujących składników:

		Przykład XIII	Przykład XIV
Składniki	g	mg/tabletkę	mg/tabletkę
1. Bezwodna teofilina	61,2	306	306
2. Hydroksymetyloceluloza /Methocel K15M/	7,2	36	36
3. Dioktylosulfobursztynian sodu /DSS granulki-USP/	7,2	0	36
4. Krzemionka w postaci pyłu /Cab-O-Sil-M-5/	0,3	1,5	1,5
5. Kwas stearynowy	0,7	3,5	3,5

Składniki 1 i 2 miesza się i do mieszaniny dodaje się składnik 3, a po zmieszaniu składniki 4 i 5. Mieszaninę miesza się w czasie 20 minut, po czym poddaje sprasowywaniu w urządzeniu do wytwarzania tabletek posiadającym stempel formy o wymiarach 13.84 x 7.62 mm pod ciśnieniem /280 kg/cm²/ 274.586 x 10² kPa z wytworzeniem 200 tabletek w kształcie kapsułki przeciętnej na połowę na jednej stronie.

Stopień uwalniania oceniano w odpowietrzonej wodzie w temperaturze 37°C przy 100 obrotach na minutę z zastosowaniem obrotowej aparatury łopatkowej przedstawionej w USPXX, na stronie 959.

Tabletki o zawartości 300 mg teofiliny mają następujące właściwości:

	P r z y k ł a d nr			
	XIII		XIV	
DSS	nieobecny		obecny	
ciężar wagowy, mg	347		383	
stopień uwalniania czas, h	kumulacyjny		kumulacyjny	
1	27,1	27,1	17,2	17,2
2	18,4	45,5	13,6	30,8
3	20,6	66,1	16,6	47,4
4	17,0	83,1	23,2	70,6
5	10,2	93,3	17,9	88,5
6	7,6	100,9	8,7	97,2
7	-	-	4,6	101,8

P r z y k ł a d y XV i XVI. Tabletki o kontrolowanym uwalnianiu o zawartości 160 mg propranololu wytwarza się z chlorowodorku propranololu oraz hydroksypropylocelulozy o lepkości 4000 mPas /Methocel K4M zawierający 9-24% wagowych grup metoksyloowych i 4-12% wagowych grup hydroksypropoksyloowych i średnim ciężarze wagowym 89.000/. Tabletki wytwarza się pod nieobecność i w obecności dodecylobenzenosulfonianu sodu /SDBS/.

Tabletki o zawartości 160 mg propranololu wytwarza się z następujących składników:

Składniki	P r z y k ł a d nr			
	g	XV mg/tabletkę	g	XVI mg/tabletkę
1. Chlorowodorek propanolu	48	160	12,8	160
2. Hydroksypropylometyloceluloza /Methocel K4M/	45	150	12	150
3. Dodecylobenzenosulfonian /SDBS/	0	0	4	50
4. Krzemionka w postaci pyłu /Cab-O-Sil-M-5/	0,5	1,5	0,12	1,5
5. Kwas stearynowy	1,1	3,5	0,28	3,5

Składnik 3 rozpuszcza się w 10 ml wody, dodaje jedną trzecią składnika 2 i miesza do wytworzenia pasty. Następnie suszy się w temperaturze 60°C w czasie 1 h i umieszcza na noc w eksykatorze. Granulat przesiewa się przez sita o wymiarze oczka 420 m. Granulat miesza się z pozostałą ilością składnika 2, dodaje składnik 1 i po mieszaniu składniki 4 i 5. Mieszaninę miesza się w czasie 20 minut, po czym poddaje sprasowywaniu w urządzeniu do wytwarzania tabletek o średnicy stempla formy wynoszącej 10,32 mm pod ciśnieniem /280 kg/cm²/ 274,586 . 10² kPa z wytworzeniem 300 okrągłych tabletek nie zawierających substancji powierzchniowo-czynnej i 80 okrągłych talbetek zawierających substancję powierzchniowo-czynną.

Stopień uwalniania oceniano w odpowietrzonej wodzie w temperaturze 37°C w sposób analogiczny do opisanego w przykładach XIII i XIV.

Tabletki o zawartości 160 mg propranololu miały następujące właściwości:

P r z y k ł a d n r				
		XV		XVI
SDBS		nieobecny		obecny
ciężar wagowy, mg		315		363
stopień uwalniania		kumulacyjny		kumulacyjny
czas, h		%	%	%
1		13,1	13,1	11,2
2		15,8	28,9	8,5
3		12,9	41,8	7,7
4		10,3	52,1	5,7
5		13,1	65,2	6,3
6		9,7	74,9	3,7
7		6,8	81,7	4,1
8		7,7	89,4	5,2
10		9,7	99,1	12,0
12		-	-	5,4
14		-	-	5,1
16		-	-	5,6
18		-	-	1,2

Powyższy opis jest przykładem i ilustracją środków i produktów wchodzących w zakres wynalazku i nie należy go rozumieć jako ograniczenie, ponieważ wiele aktywnych leków różnego rodzaju można zastosować w nowym nośniku o regulowanym i długim czasie uwalniania jako takie, które są absorbowalne w krwi lub komórkach zasadniczo z przewodu jelitowego, oraz innych powierzchni i układów ciała. Leki wskazane w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 4 369 172 można zastosować w praktyce według wynalazki i są one w niniejszym opisie wprowadzone na zasadzie odnośnika. Wynalazek obejmuje również inne postacie dawek lub postacie stosowane do kontrolowanego uwalniania składników, takie jak czopki dopochwowe i doodbytnicze oraz tabletki policzkowe. Pastylki romboidalnego kształtu i sprasowane tabletki działają doustnie, nosogardzielowo, gardłowo oraz jelitowo. Całkowita dawka zależy od danego leku lub stanu pacjenta i jeżeli odpowiednio duże dawki aktywnego leku wprowadzi się do postaci jednostkowej, wówczas można otrzymać działanie systemiczne jak również lokalne podczas zwalczania lub leczenia stanów patologicznych lub zaburzeń.

Z a s t r z e ż e n i a p a t e n t o w e

1. Sposób wytwarzania terapeutycznie czynnej stałej dawki jednostkowej wykazującej regularny i przedłużony system uwalniania przy podaniu, przy czym wymieniona dawka zawiera terapeutycznie czynną substancję lub ich mieszaninę oraz rozpuszczalny w wodzie niejonowy eter celulozy, wybrany z grupy obejmującej metylocelulozę i hydroksypropylometylocelulozę i mający masę cząsteczkową liczbowo średnią wynoszącą co najmniej 50 000, przez nastawienie zawartości wilgoci eteru celulozy na 0,1-10% następne zmieszanie go z substancją terapeutycznie czynną i dalsze prasowanie i kształtowanie mieszaniny pod ciśnieniem $137,3 \times 10^5$ - $1098,3 \times 10^5$ Pa, z n a m i e n n y t y m, że do mieszaniny substancji terapeutycznej czynnej i eteru celulozy przed prasowaniem i kształtowaniem dodaje się anionowy środek powierzchniowo czynny

wybrany z grupy obejmującej sole metali alkalicznych siarczanów i sulfonianów organicznych, w takiej ilości, aby stosunek wagowy środka powierzchniowego czynnego do eteru celulozy wynosił 0,005-3:1.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako anionowy środek powierzchniowo czynny stosuje się sól metalu alkalicznego siarczanu organicznego wybranego z grupy obejmującej siarczany alkoholi o 8-24 atomach węgla i siarczany związków etoksy-lowanych.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako anionowy środek powierzchniowo czynny stosuje się sól metalu alkalicznego sulfonianu organicznego wybranego z grupy obejmującej arylosulfoniany i dialkylsulfobursztyniany.