



(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator  
dokumenta:

HR P920377 A2

HR P920377 A2

## (12) PRIJAVA PATENTA

(51) MKP: **A61K 9/22 (2006.01)** (21) Broj prijave: P920377A  
(22) Datum podnošenja prijave patenta: 21.09.1992.  
(43) Datum objave prijave patenta: 31.08.1995.  
(31) Broj prve prijave: 135,667 (32) Datum podnošenja prve prijave: 21.12.1987. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US  
284,931 15.12.1988. US  
(60) Podaci iz bivšeg SZP-a: <sup>(21)</sup>P-2308/88; <sup>(22)</sup>20.12.1988.

(71) Podnositelj prijave: **Forest Laboratories, Inc., 150 East 58th Street, New York 10155-0015, NY, US**  
(72) Izumitelj: **Norman G. Gaydord, 28 Newcomb Drive, 07947 New Providence, NJ, US**  
**Ashok Nigalaye, 70 Lawson Avenue East Rockaway, 11518 New York, NY, US**  
(74) Zastupnik: **Hraste & Partneri odvjetničko društvo, Zagreb, HR**

(54) Naziv izuma: **POSTUPAK ZA DOBIVANJE OSNOVNOG NOSIVOG MATERIJALA ZA DOZNE OBLIKE LIJEKOVA S PRODUŽENIM IZDVAJANJEM AKTIVNE TVARI**

(57) Sažetak: Opisan je postupak za dobivanje osnovnog nosivog materijala za dozne oblike lijekova s produženim izdvajanjem aktivne tvari. Osnovni nosivi materijal sadržava smjesu jednog ili više neionskih celuloznih etera i karboksilata alkalnog metala. Barem jedan od celuloznih etera je hidroksipropilmetilceluloza prosječne molekularne težine od najmanje 50000.

HR P920377 A2

**Područje tehnike**

Izum je iz područja farmaceutske industrije. Oznaka izuma prema Međunarodnoj klasifikaciji patenata je A61K 9/22; A61K 9/26.

**Tehnički problem**

Izumom je riješen tehnički problem osnovnog nosivog materijala koji se, u doznim oblicima lijekova s produženim izdvajanjem kombinira s aktivnom supstancijom. Poboľšane karakteristike izdvajanja u odnosu na materijale iz dosadašnje nauke rezultat su prisutnosti karboksilata alkalnih metala u nosivom materijalu.

**Stanje tehnike**

Davanje lijekova koji, da bi bili efikasni, zahtijevaju visoku dozu, može se vršiti u obliku pojedinačne, potencijalno toksične doze ili u obliku više doza. Drugo rješenje je da se jednim davanjem postigne kontinuirano doziranje, i to kontroliranim i produženim izdvajanjem lijeka iz krute pojedinačne doze.

Da bi se, međutim, u pojedinačnu dozu smjestila dovoljna količina ljekovite supstancije čije efikasno djelovanje zahtijeva visoku dozu, a da se u isto vrijeme ne bi značajnije povećala veličina pojedinačne doze, potrebno je koristiti osnovni nosivi materijal koji u malim koncentracijama efikasno usporava izdvajanje lijeka.

Hidroksipropilmetilceluloze se široko koriste kao vezivni materijal, kao matrice ili kao osnovni nosači u krutim doznim oblicima za produženo izdvajanje aktivnih supstancija. Po potrebi im se dodaju i sredstva za podmazivanje i ekscipijenti. Komercijalno dostupna hidroksipropilmetilceluloza zapravo predstavlja niz kemijskih spojeva od kojih svaki ima različitu kemijsku strukturu i sastav pri čemu je metoksilni sadržaj u opsegu od 16.5 do 30 mas.%, a hidroksipropoksilni sadržaj u opsegu od 4 do 32 mas.%. Sve hidroksipropilmetilceluloze su također, dostupne u više viskozitetnih nivoa.

Komercijalne oznake različitih hidroksipropilmetilceluloza daju se na osnovi viskoziteta 2% vodene otopine na 20°C. Viskoziteti se kreću u rasponu od 5 do 100.000 mPa.sec i odgovaraju prosječnim molekularnim težinama od ispod 10.000 do preko 150.000, izračunano na osnovu podataka danih u "Handbook of Methocel Cellulose Ether Products" (The Dow Chemical Co., 1974).

Christenson i Dale (U.S. Patent 3,065,143) i Huber, Dale i Christenson (J.Pharm. Sci., 55, 974 (1966)) opisuju dobivanje tablete s produženim izdvajanjem za koju se kao vezivno sredstvo koristi hidroksipropilmetilceluloza visokog viskoziteta, tj. visoke molekularne težine i to u količini od barem jedne trećine ukupne mase tablete. Vezivna sredstva uključuju i hidroksipropilmetilcelulozu viskoziteta 4.000 mPa-sec, danas poznatu kao Methocel E4M, koja ima metoksilni sadržaj od 28-30 mas.% i hidroksipropoksilni sadržaj od 7.5-12 mas.% i prosječnu molekularnu težinu od 93.000. Također su opisane hidroksipropilmetilceluloze s viskozitetom 4.000 odnosno 15.000 mPa-sec, danas poznate kao Methocel K4M odnosno K15M koje imaju metoksilni sadržaj od 19-24 mas.%, hidroksipropoksilni sadržaj od 4-12 mas.% i prosječnu molekularnu težinu od 89.000 odnosno 124.000.

Christenson i njegovi suradnici su pretpostavili da se voda brzo apsorbira i stvara gel barijeru na površini tablete. Kontrola izdvajanja lijeka postiže se njegovom difuzijom kroz gel barijeru, kao i laganim raspadanjem ove barijere.

Christenson i Huber (U.S. patent 3,590,117) su izvjestili da ni hidroksipropilmetilceluloza niskog, niti hidroksipropilmetilceluloza visokog viskoziteta ne omogućavaju izradu dugotrajnih pastila.

Lapidus (Disertacija, Rutgers State University, 1967) i Lapidus i Lordi (J. Pharm. Sci., 55, 840 (1966); 57, 1292 (1968)) izvještavaju o korištenju hidroksipropilmetilceluloza s viskozitetom od 25 i 15.000 mPa-sec, koje imaju metoksilni sadržaj od 19-24 mas.% i hidroksipropoksilni sadržaj od 4-12 mas.%, odnosno Methocel-a K25 i K15M, u komprimiranim farmaceutskim tabletama.

Salomon, Doelker i Buri (Pharm. Acta Helv., 54 (3), 82 (1979)) su opisali potrebu za prisustvom više od 30 mas.% hidroksipropilmetilceluloze viskoziteta od 15.000 mPa-sec, s metoksilnim sadržajem od 19-24 mas.% i hidroksipropoksilnim sadržajem od 4-12 mas.% (Methocel K15M) u tabletama koje sadržavaju kalijev klorid, kako bi se izdvajanje lijeka produžilo na više od nekoliko sati.

Sheth i Tossounian (U.S. patenti 4,126,672; 4,140,755; i 4,167,558) su opisali krute dozne oblike koji sadrže 20-75% hidroklorida, kao stoje hidroksipropilmetilceluloza s viskozitetom od 4000 mPa-sec, u kombinaciji s različitim aditivima uključujući spojeve koji stvaraju plinove, npr. kalcijev karbonat i inertne masne materije, što dovodi do hidrodinamički

uravnoteženog proizvoda čija je gustoća, u dodiru sa želučanom tekućinom, manja od jedan tako da on pliva i izdvaja lijek iz svog sastava.

5 Schor, Nigalaye i Gaylord (U.S. patent 4,389,393) opisuju krute pojedinačne dozne oblike s produženim izdvajanjem u kojima osnovni nosivi materijal čini manje od jedne trećine mase doznog oblika i sastoji se od hidroksipropilmetilceluloze viskoziteta od najmanje 4.000 mPa-sec, prosječnom molekularnom težinom od najmanje 50.000, metoksilnim sadržajem od 16-24 mas.% i hidroksipropoksilnim sadržajem od 4-32 mas.%, odnosno od Methocel-a J i Methocel-a K.

10 Uporaba hidroksipropilmetilceluloza visokog viskoziteta - Methocel-a E, F i K - u krutim doznim oblicima lijekova s produženim izdvajanjem, opisano je i u tehničkom biltenu "Formulating Sustained Release Pharmaceutical Products with Methocel" (The Dow Chemical Co., 1982).

15 Do sada navedeno stanje tehnike opisuje da su hidroksipropilmetilceluloze visokih viskoziteta i različitih kemijskih sastava korisne za dobivanje krutih doznih oblika lijekova s produženim izdvajanjem. Nasuprot tome, Schor, Nigalaye i Gaylord (U.S. patent 4,369,172) opisuju da se terapijski preparati s produženim izdvajanjem mogu dobiti i kada se kao osnovni nosivi materijal upotrijebi hidroksipropilmetilceluloza niskog viskoziteta, s hidroksipropoksilnim sadržajem od 9-15 mas.% i prosječnom molekularnom težinom manjom od 50.000.

20 Lowey i Stafford (U.S. patent 3,870,790) i Schor (U.S. patent 4,226,844) opisali su da se efikasne tablete s produženim izdvajanjem mogu dobiti kada se kao osnovni nosivi materijal koristi modificirana hidroksipropilmetilceluloza niskog viskoziteta s hidroksipropoksilnim sadržajem manjim od 9 mas.% i s prosječnom molekularnom težinom od 23000, na primjer Methocel E50. Modifikacija je vršena izlaganjem 1-hidroksipropilmetilceluloze niskog viskoziteta u visokoj vlažnosti zraka i zatim njenim sušenjem na zraku. To je dovelo do povećanja karboksilnog sadržaja u polimeru.

25 Davis i Gaylord (L.S. patent 4,540,566) i Daly, Davis i Kennerley (International J. Pharmaceutics, 18, 201 (1984)) opisuju da prisutnost sulfata ili sulfonat alkalnog metala produžava oblik izdvajanja lijeka iz tableta koje kao osnovni nosivi materijal sadrže modificiranu hidroksipropilmetilcelulozu niskog viskoziteta.

30 Lowey (U.S. patent 4,259,314) opisuje uporabu smjese sušene hidroksipropilmetilceluloze viskoziteta u opsegu od 50 do 4.000 mPa-sec s hidroksipropilcelulozom u dobivanju farmaceutskih preparata s kontroliranim izdvajanjem ljekovite supstancije.

35 Sadašnji izum se odnosi na daljnja poboljšanja u osnovnom nosivom materijalu koji sadržava hidroksipropilmetilcelulozu visoke molekularne težine, kao i na krute farmaceutske pojedinačne dozne oblike s produženim izdvajanjem koji sadrže takav poboljšani nosivi materijal. Poboljšanja su rezultat prisutnosti karboksilata alkalnog metala u osnovnom nosivom materijalu.

#### **Opis rješenja tehničkog problema s primjerima izvođenja**

40 Cilj sadašnjeg izuma je da osigura postupak za dobivanje osnovnog nosivog materijala koji sadržava hidroksipropilmetilcelulozu i karboksilate alkalnih metala i koji se može koristiti u proizvodnji terapijski aktivnih krutih doznih oblika lijekova s produženim izdvajanjem, koji ga sadržavaju u kombinaciji s terapijski aktivnim medikamentom. Takvi preparati mogu se dati oralno, bukalno, sublingvalno, itd., u obliku lozengi i tableta, kao i u obliku supozitorija i drugih krutih pojedinačnih doznih oblika.

Još jedan cilj izuma je da se osigura poboljšani osnovni nosivi materijal za uporabu u krutim farmaceutskim pojedinačnim doznim oblicima koji sadrže visoku dozu aktivne supstancije.

50 Sadašnji izum se odnosi na postupak za dobivanje osnovnog nosivog materijala koji se može koristiti u proizvodnji terapijski aktivnih krutih doznih oblika koji, nakon davanja, pokazuju kontrolirano i produženo izdvajanje lijeka koji sadrže smjesu medikamenta i navedenog materijala, pri čemu se osnovni nosivi materijal sastoji od (a) jednog ili više u vodi topivih neionskih celuloznih etera, pri čemu je barem jedan od ovih celuloznih etera hidroksipropilmetilceluloza s prosječnom molekularnom težinom od najmanje 50.000, i (b) od karboksilata alkalnog metala, pri čemu nosiva osnova čini manje od 30 mas.% ukupne mase doznog oblika.

Osnovni nosivi materijal dobiven postupkom iz izuma može se koristiti u proizvodnji terapijski aktivnih krutih doznih oblika koji ga sadrže u smjesi s medikamentom pri čemu smjesa od bitnih sastojaka sadrži (a) jedan ili više u vodi topivih neionskih celuloznih etera, pri čemu je bar jedan od celuloznih etera hidroksipropilmetilceluloza s prosječnom molekularnom težinom od najmanje 50.000, i (b) karboksilat alkalnog metala.

Poželjno je da odnos celuloznog etera prema karboksilatu alkalnog metala u nosivoj osnovi bude u opsegu od 1/0.05 do

1/3. Sadržaj hidroksipropilmetilceluloze u preparatu poželjno čini od 3 do 25 mas.% doznog oblika, a terapijski će aktivan lijek poželjno činiti najmanje 70 mas.% doznog oblika.

Hidroksipropilmetilcelulozne materijale koji su osobito poželjni za uporabu u nosivoj osnovi predstavljaju materijali koji (a) imaju metoksilni sadržaj od 28-30 mas.% i hidroksipropoksilni sadržaj od 7.5-12 mas.%, i (b) imaju metoksilni sadržaj od 19-24 mas.% i hidroksipropoksilni sadržaj od 4-12 mas.%.

Karboksilat alkalnog metala koji se koristi u postupku poželjno će predstavljati sol karboksilne kiseline s 8-40 ugljikovih atoma. Najpoželjnije je da se koriste natrijev stearat ili natrijev laurat.

Osnovni nosivi materijali i terapijski aktivni lijekovi mogu se homogeno smiješati bilo kojom prikladnom tehnikom miješanja. Za dobivanje krutih pojedinačnih doznih oblika, prikladne količine sastojaka se miješaju, oblikuju i komprimiraju pod uvjetima koji su prikladni za dobivanje krutog pojedinačnog doznog oblika željene veličine i željenih karakteristika produženog izdavanja.

U skladu sa sadašnjim izumom, sada je ustanovljeno da se, miješanjem hidroksipropilmetilceluloze s karboksilatima alkalnog metala, mogu ostvariti značajne prednosti i poboljšanja u odnosu na proizvode iz prijašnje nauke koji sadrže u vodi topive neionske celulozne etere, naročito hidroksipropilmetilcelulozu visoke molekularne težine, kao osnovne nosive materijale.

Hidroksipropilmetilceluloze koje su efikasne u sadašnjem izumu uključuju, ali bez ograničenja, komercijalno dostupne hidroksipropilmetilceluloze visokih viskozitetata, tj. visokih molekularnih težina. Uključeni su materijali različitih viskozitetata koji imaju prosječnu molekularnu težinu od najmanje 50.000, bez obzira na kemijsku strukturu. Tako će, ukoliko je viskozitet najmanje oko 500 mPa.sec, efikasne biti hidroksipropilmetilceluloze koje imaju sljedeće metoksilne i hidroksipropoksilne sadržaje:

Methocel	Metoksilni sadržaj (mas.%)	Hidroksipropoksilni sadržaj (mas.%)
E	28-30	7.5-12
F	27-30	4.0-7.5
J	6.5-20	23-32
K	19-24	4-12

Uporaba niskih koncentracija hidroksipropilmetilceluloze visokog viskoziteta kao osnovnog nosivog materijala u krutim pojedinačnim doznim oblicima opisano je u U.S. patentu 4,389,393. Sada je neočekivano otkriveno da prisustvo karboksilata alkalnog metala dovodi do još više odloženog i produženog vremena izdavanja nego što je to moguće osigurati korištenjem hidroksipropilmetilceluloze u istim koncentracijama u doznom obliku, ali u odsutnosti karboksilata alkalnog metala. Ovo dopušta da se pripremaju pojedinačni dozni oblici s većom koncentracijom aktivnog lijeka, a da se istodobno održe željene karakteristike odloženog i produženog izdavanja.

Karboksilati alkalnog metala koji su efikasni u sadašnjem izumu uključuju alkalne soli karboksilnih kiselina s 8 do 40 ugljikovih atoma. Kiseline mogu imati pravu ili račvastu strukturu ugljikovodičnog niza, mogu sadržavati aliciklične i/ili aromatične skupine i mogu biti zasićene ili nezasićene. Primjeri karboksilata alkalnih metala uključuju natrijev kaprilat, natrijev pelargonat, kalijev palmitat, natrijev stearat, natrijev arhidat, natrijev behenat, kalijev lignocerat, natrijev oleat, kalijev oleat, natrijev ricinoleat, natrijev linoleat i slične.

Maseni odnos hidroksipropilmetilceluloze prema karboksilatu alkalnog metala u krutim doznim oblicima je poželjno od 1/0.05 do 1/3, a njihova kombinirana masa poželjno ne čini više od 30 mas.% ukupne mase krutog doznog oblika. Kruti dozni oblici mogu poželjno sadržavati od 3 do 25 mas.% hidroksipropilmetilceluloze. Poželjno je da terapijski aktivni lijek čini barem 70 mas. % ukupne mase doznog oblika.

Iako se točna priroda interakcije između karboksilata alkalnog metala i hidroksipropilmetilceluloze ne zna, niti bismo se željeli vezati za bilo koju teoriju, vjeruje se da miješanje ove dvije komponente dovodi do ionsko-dipolne interakcije. Kada se kruti pojedinačni dozni oblik postavi u vodenu sredinu, ugljikovodikov dio u vezanom karboksilatu alkalnog metala potpomaže hidrofobno vezanje između hidroksipropilmetilceluloznih lanaca, čime se usporava izdavanje lijeka koji je inkorporiran među njih do još većeg stupnja nego što je slučaj kada je u pitanju sama nabubrila hidroksipropilmetilceluloza.

Hidroksipropilmetilceluloza iz sadašnjeg izuma može se koristiti sa ili bez prethodnog vlaženja ili sličnog tretmana. Njena smjesa s karboksilatima alkalnog metala i s aktivnim lijekom ima odličnu sposobnost komprimiranja. Tablete koje se pripreme od ovakve smjese su krute i imaju veliku gustoću, teško se lome i tijekom dužih perioda osiguravaju kontrolirano i produženo izdavanje ljekovite supstance. Kruti oblici lijeka iz sadašnjeg izuma su stabilni i njihova brzina izdavanja se tijekom dugih perioda skladištenja ne mijenja ni u kakvoj značajnoj mjeri (ukoliko se uopće

mijenja).

Hidroksipropilmetilceluloza prosječne molekularne težine od najmanje 50.000 može se u osnovnom nosivom materijalu, zajedno s karboksilatima alkalnog metala, koristiti sama ili u smjesi s drugim neionskim celuloznim eterima. Poželjno je da hidroksipropilmetilcelulozu prosječne molekularne težine od najmanje 50.000 čini najmanje 3 mas. % ukupne mase krutog doznog oblika.

Aktivni sastojak može biti bilo koja vrsta lijeka koji djeluje lokalno u usnoj šupljini ili sustavno. Jedinični dozni oblik koji sadržava sustavni lijek može se davati oralno, kako bi se aktivni lijek prenio u gastrointestinalni trakt i iz njega u krv, tjelesne tekućine i tkiva, bez pojave pretjeranog maksimuma koncentracije. Alternativno, aktivni medikament može biti bilo koja vrsta lijeka koji djeluje kroz bukalna tkiva usne šupljine, kako bi se aktivni sastojak prenio direktno u krv, čime se izbjegava metaboliziranje kroz jetru i kontakt sa želučanom i intestinalnom tekućinom koja ima nepoželjno inaktivirajuće djelovanje, ili razara mnoge aktivne sastojke osim ukoliko su posebno zaštićeni protiv djelovanja ovih tekućina (npr. enterološkim oblaganjem ili slično). Aktivni medikament može također pripadati tipu lijekova koji se u krv mogu prenijeti kroz rektalna tkiva. Tako je izum primjenljiv na sublingvalne lozenge, bukalne tablete, supozitorije i komprimite. Ovi potonji su namijenjeni tome da budu progutani u obliku pojedinačne doze i daju, nakon unošenja u gastrointestinalni trakt u skladu s propisanim režimom, kontrolirano i sporo izdvajanje aktivnog medikamenta, a istodobno su zaštićeni protiv inaktivirajuće želučane tekućine.

Primjeri aktivnih medikamenata uključuju antacide, antiinflamatorne supstancije, koronarne vazodilatatore, cerebralne vazodilatatore, perifernu vazodilatatoru antiinfektivna sredstva, psihotropna sredstva, antipsihotike, stimulativna sredstva, antihistaminike, laksative, dekongestante, vitamine, gastrointestinalne sedative, sredstva protiv dijareje, antanginalne lijekove, antiaritmike, antihipertenzivne lijekove, vazokonstriktore i sredstva protiv migrene, antikoagulate i antitrombotska sredstva, analgetike, antipiretike, hipnotike, sedative, antiemetike, sredstva protiv morske bolesti, antikonvulzante, neuromuskularne lijekove, hiper i hipoglikemijska sredstva, tiroidne i antitiroidne preparate, diuretike, antispazmotike, relaksante maternice, minerale i dodatke za prehranu, sredstva protiv pretilosti, anaboličke, eritropoetske lijekove, antiastmatike, ekspektorante, sredstva za suzbijanje kašlja, mukolitike, antiuricemske lijekove, kao i druge lijekove i supstancije koje djeluju lokalno u ustima, kao što su lokalni analgetici, lokalni anestetici itd.

Smjesa karboksilata alkalnog metala i hidroksipropilmetilceluloze s prosječnom molekularnom težinom od najmanje 50 000 tvori ono što bi se moglo nazvati sporootapajućim nosačem dugog djelovanja. Nosač po svojoj prirodi ima zaštitno, ublažavajuće i pufersko djelovanje u organizmu i omogućuje aktivnom medikamentu da pokaže svoje optimalno terapijsko djelovanje i to kako trenutačno, tako i tijekom dužeg vremenskog perioda, čime se ostvaruje potpun terapijski efekt cijele ili gotovo cijele količine danog lijeka. Ovaj neočekivano visok stupanj efikasnosti predstavlja osobitu prednost ostvarenu izumom i smanjuje na minimum sporedno djelovanje lijeka.

U pripremi tableta koje sadrže aktivnu komponentu koja se može davati oralno i koja se kasnije može sistemski apsorbirati, kao što su medikamenti navedeni u prijašnjem tekstu, hidroksipropilmetilceluloza i karboksilat alkalnog metala se potpuno izmiješavaju s medikamentom, koji može biti u obliku praha, granula ili u otopini, kao i s bilo kakvim dodatnim sastojcima koji su konvencionalni u proizvodnji tableta, kao što su magnezijev stearat, laktoza, škrob, dimljeni silicijev dioksid, hidrogenizirano biljno ulje i, uopće vezivna sredstva, punitelji, sredstva za dezintegraciju i slično. Hidroksipropilmetilceluloza i karboksilat alkalnog metala mogu se miješati u vodi, alkoholu ili drugoj sredini koja je poznata u nauci, zatim se mogu sušiti da bi se dobile granule, i da bi se tek onda pomiješale s medikamentom ili drugim sastojcima. Alternativno, medikament se može granulirati zajedno s hidroksipropilmetil-celulozom i karboksilatima alkalnog metala prije miješanja s drugim sastojcima.

Cijela smjesa se zatim, u količini dovoljnoj da bi se dobila uniformna partija tableta, npr. 50 000, od kojih će svaka sadržavati efikasnu količinu aktivnog sastojka, podvrgava tabletiranju u konvencionalnim aparatima za tabletiranje na pritisku komprimiranja od  $135 \times 10^5$  do  $1100 \times 10^5$  Pa. S obzirom na korištenje specifičnog nosivog materijala iz sadašnjeg izuma u proizvodnji tableta, dobiva se proizvod koji ima željenu tvrdoću, niski stupanj lomljivosti i unaprijed određeno kontrolirano i produženo djelovanje, kao i regularno odloženo izdvajanje lijekovite supstancije tijekom perioda od 0.25-36 sati ovisno o točnoj veličini tablete, tvrdoće i konkretnog sastava nosača. Na taj način je moguće dobiti tablete s kontroliranim i laganim kontinuiranim izdvajanjem i to na relativno jednostavan i ekonomičan način u industrijskim razmjerima, nasuprot ranije upotrebljivim i predlaganim kompliciranijim i kompleksnijim materijalima i postupcima.

Sadržaj vlage u nosaču koji se koristi u dobivanju tableta s kontroliranim izdvajanjem lijeka, može biti u opsegu od 0.1-10%, pri čemu je niži kraj ovog opsega poželjan kada se radi s medikamentima osjetljivim na vlagu. Ukoliko je sadržaj vlage izvan ovog opsega, moguće ga je podesiti korištenjem suhog ili vlažnog zraka sobne ili povišene temperature. Koristi se prikladna oprema, kao što su statične ili konveksne komore, komore s forsiranim upuhivanjem zraka, vakuumske komore i druga oprema koja je poznata stručnjacima u ovom području. Za vrijeme tabletiranja, sadržaj vlage u nosaču ima utjecaj na kompaktnost tableta dobivenih pod danim pritiskom komprimiranja. Međutim, sadržaj vlage ima manji utjecaj na karakteristike kontroliranog izdvajanja od sastava nosača i njegove koncentracije.

Oblik izdvajanja aktivnog medikamenta iz nosača prema sadašnjem izumu može se kontrolirati u skladu s konkretnim lijekom i njegovim planiranim terapeutskim učinkom. Za sublingvalne lozenge ili tablete, vrijeme izdvajanja može varirati od 0.25 do 4 sata. Za bukalne tablete, vrijeme izdvajanja može biti od 0.25 do 24 sata. Za oralno dane tablete, vrijeme izdvajanja može biti 2-4 sata, 4-8 sati, 8-10 sati, 15-18 sati, 20-24 sata, itd., već prema potrebi. Za vaginalne i rektalne supozitorije, vrijeme izdvajanja se kreće od 2 do 36 sati premda, ukoliko je indicirano, može biti i kraće ili duže. Moguće je osigurati kontrolirano izdvajanje s neuobičajeno pouzdanim karakteristikama. Izum je veoma svestrane i prilagodljive prirode, što omogućuje širok spektar primjena i krajnjih potreba.

Ilustrativne primjere koji opisuju sadašnji izum u daljnjem tekstu ne treba shvatiti kao ograničavajuće. Stručnjacima u ovom području će varijacije u njegovoj primjeni biti sasvim jasne.

#### PRIMJERI 1-2

Teofilinske tablete s kontroliranim izdvajanjem pripremljene su od granuliranog, bezvodnog teofilina i od hidroksipropilmetilceluloze (HPMC) viskoziteta 4 000 mPa.sec s metoksilnim sadržajem od 19-24 mas %, hidroksipropoksilnim sadržajem od 4-12 mas.% i prosječnom molekularnom težinom od 89 000, koja se komercijalno dobiva pod nazivom Methocel K4M. Tablete su proizvedene sa ili bez natrijevog stearata.

Teofilinske tablete od 306 mg su dobivene od sljedećih sastojaka:

Primjer broj	1	2
Sastojci	mg po tableti	mg po tableti
1. Teofilin, bezvodni	306	306
2. HPMC K4M	36	36
3. Natrijev stearat	0	36
4. Dimljeni silicijev dioksid	1.5	1.5
5. Stearinska kiselina	3.5	3.5

Sastojci 1 i 2 su izmiješani, smjesi je dodan sastojak 3 i zatim, nakon miješanja, sastojci 4 i 5. Smjesa je miješana 20 minuta i zatim je podvrgnuta komprimiranju u Parr-ovoj preši za tablete sa sitom od 9.525. Tvrdoća tableta je određivana na Penwalt Stokes-ovom uređaju za testiranje tvrdoće.

Brzine izdvajanja su određivane pri pH 7.0 uz uporabu uređaja za otapanje s rotacijskom košarom, opisanog u U.S. Pharmacopeia, poglavlje XX, str. 959. Lopatica je rotirala brzinom od 100 obrtaja u minuti, a temperatura vodene sredine je održavana na 37°C. Rezultati su dani u sljedećoj tablici:

		Primjer broj			
		1	2		
Natrijev stearat		odsutan	prisutan		
Masa, mg		347	383		
Debljina, mm		4.00	4.00		
Tvrdoća, kg		4.0	4.0		
Izdvojena količina	%	Kumulativni	%	Kumulativni	
1	50,0	50,0	27,0	27,0	
2	12.1	62.1	9.6	36.6	
3	12.9	75.0	11.5	48.1	
4	9.7	84.7	7.0	55.1	
5	8.6	93.3	6.9	62.0	
6	8.6	101.9	6.4	68.4	
7	-	-	5.8	74.2	

Izdvojene količine su također određivane pri pH 7.0 uz uporabu uređaja za otapanje s rotacijskom lopaticom, opisanog u U.S. Pharmacopeia, vol. XX, str. 959. Lopatica je rotirala brzinom od 50 obrtaja u minuti, a temperatura vodene sredine je održavana na 37°C. Rezultati su dani u sljedećoj tablici:

				Primjer broj	
				1	2
Natrijev stearat				odsutan	prisutan
Izdvojena	količina	%	Kumulativni %	%	Kumulativni %
(po satu)					

HR P920377 A2

1	33,2	33,2	15.4	15.4
2	14.1	47.3	7.9	23.3
3	10.3	57.6	6.2	29.5
4	8.1	65.7	4.6	34.1
5	6.7	72.4	4.0	38.1
6	5.1	77.5	3.7	41.8
7	4.3	81.8	3.2	48.3
8	2.8	84.6	3.2	48.3
9	2.2	86.8	3.2	51.5
10	1.3	88.1	3.1	54.6
12	0.9	89.0	5.4	60.0
14	0.3	89.3	5.0	65.0
16	0.3	89.6	4.4	69.4
18	0.4	90.0	4.0	73.4

PRIMJERI 3-4

5 Teofilinske tablete s kontroliranim izdvajanjem pripremljene su od bezvodnog teofilina i hidroksipropilmetilcel uložne (HPMC) viskoziteta 4000 mPa.sec s metoksilnim sadržajem 28-30 mas. %, hidroksipropoksilnim sadržajem 7,5-12 mas. % i prosječnom molekularnom težinom od 93 000, koja se komercijalno dobiva pod nazivom Methocel E4M. Tablete su pripremljene sa i bez natrij laurata.

Dobivene su teofilinske tablete od 306 mg od sljedećih sastojaka:

Sastojci	Primjer broj	
	3	4
	mg po tableti	mg po tableti
1. Teofilin, bezvodni	306	306
2. HPMC K4M	36	36
3. Natrijev stearat	0	36
4. Dimljeni silicijev dioksid	1.5	1.5
5. Stearinska kiselina	3.5	3.5

10

Sastojci su izmiješani na isti način kao u Primjerima 1-2 i komprimirani su u preši za peletiranje uz korištenje sita od 9.525 mm.

Brzine izdvajanja su određivane pri pH na 37°C u korištenju metoda s rotacijskom košarom pri 100 okretaja u minuti. Teofilinske tablete od 306 mg imale su sljedeće osobine:

15

	Primjer broj	
	3	4
Natrijev laurat	odsutan	prisutan
Masa, mg	347	383
Debljina, mm	3.80	4.50
Tvrdoća, kg	4.0	4.0

  

Izdvojena količina (po satu)	%	Kumulativni %	%	Kumulativni %
1	32,3	32,3	29,4	29,4
2	14.8	47.1	12.1	41.5
3	14.3	61.4	9.5	51.0
4	15.3	77.7	11.3	62.3
5	11.6	89.3	9.1	71.4
6	2.2	91.5	8.3	79.7
7	3.9	95.4	8.0	87.7

Izdvojene količine su također određivane na pH 7.0 na 37°C uz uporabu metoda s rotacijskom lopaticom pri 50 obrtaja u minuti. Dobiveni su sljedeći rezultati:

Natrijev laurat	Primjer broj			
	3	4	3	4
	odsutan	prisutan		
Izdvojena količina (po satu)	%	Kumulativni %	%	Kumulativni %
1	33,5	33,5	24,6	24,6
2	14,2	47,7	11,0	35,6
3	10,5	58,2	7,9	43,5
4	8,1	66,3	7,2	50,7
5	7,6	73,9	7,0	57,7
6	6,8	80,7	7,6	65,3
7	6,0	86,7	7,5	72,8
8	4,9	91,6	7,2	80,0
9	3,8	95,4	6,4	86,4
10	2,4	97,8	5,1	91,5
12	0,9	99,7	6,6	98,1
14	0,7	100,4	3,3	101,4

**PRIMJER 5**

5 Teofilinske tablete s kontroliranim izdvajanjem dobivene su od bezvodnog teofilina i hidroksipropilmetilceluloze (HPMC) viskoziteta 4 000 mPa.sec (Methocel E4M) korištene u Primjerima 3-4, u prisustvu natrijevog stearata.

Teofilinske tablete od 306 mg dobivene su iz sljedećih sastojaka:

Sastojci	mg po tableti
1. Teofilin, bezvodni	306
2. HPMCE4M	36
3. Natrijev stearat	36
4. Dimljeni silicij dioksid	1,5
5. Stearinska kiselina	3,5

10 Sastojci su izmiješani kako je opisano u Primjeru 4, a tablete su dobivene uporabom sita od 9.525 mm. Tvrdća i brzine izdvajanja teofilinskih tableta od 306 mg su određivane kako je opisano u prethodnim primjerima, da bi se dobili sljedeći rezultati:

Masa, mg.	383
Debljina, mm	4.30
Tvrdoća, kg	4.0

Izdvojene količine:		Košara		Lopatica	
Metoda:		1.5		7.0	
pH:					
Sati	%	Kumulativni%	%	Kumulativni%	
1	23.5	23.5	14.9	14.9	
2	12.1	35.6	10.0	24.9	
3	8.9	44.5	7.3	32.2	
4	11.1	55.6	5.9	38.1	
5	10.8	66.4	5.0	43.1	
6	9.1	75.5	4.2	47.3	
7	8.9	84.4	3.9	51.2	
8	-	-	3.8	55.0	
9	-	-	3.4	58.4	
10	-	-	3.3	61.7	
12	-	-	5.5	67.2	
14	-	-	5.4	72.6	
16	-	-	4.4	77.0	
18	-	-	4.0	81.0	

PRIMJERI 6-7

5 Teofilinske tablete s kontroliranim izdvajanjem dobivene su od bezvodnog teofilina i HPMC viskoziteta 15000 mPa.sec s metoksilnim sadržajem od 19-24 mas.%, hidroksipropoksilnim sadržajem od 4-12 mas.% i prosječnom molekularnom težinom od 124 000, dobivene pod komercijalnim nazivom Methocel K15M. Tablete su pripravljene sa i bez natrij laurata.

Teofilinske tablete od 306 mg dobivene su od sljedećih sastojaka:

Sastojci	Primjer broj	
	6	7
	mg po tableti	mg po tableti
1. Teofilin, bezvodni	306	306
2. HPMC K15M	18	18
3. Natrijev stearat	0	36
4. Dimljeni silicijev dioksid	1.5	1.5
5. Stearinska kiselina	3.5	3.5

10 Sastojci su izmiješani kao stoje opisano u Primjerima 1-2 i komprimirani su u preši za palete uz korištenje sita od 9.525 mm.

15 Brzine izdvajanja su određivane pri pH 1.5, na 37°C, uz uporabu metoda s košarom koja rotira pri 100 obrtaja u minuti. Teofilinske tablete od 306 mg su imale sljedeće osobine:

	Primjer broj	
	6	7
Natrijev laurat	odsutan	prisutan
Masa, mg	329	365
Debljina, mm	3.70	4.30
Tvrdoća, kg	4.0	4.0

  

Izdvojene količine(po satu)	%	Kumulativni%	%	Kumulativni%
1	48.2	48.2	28.2	28.2
2	20.7	68.9	13.7	41.9
3	10.6	79.5	12.6	54.5
4	15.7	95.2	9.9	64.4
5	3.1	98.3	6.3	70.7
6	-	-	5.8	76.5
7	-	-	7.6	84.1

PRIMJERI 8-9

20 Ibuprofenske tablete s kontroliranim izdvajanjem dobivene su od ibuprofena i HPMC viskoziteta 4000 mPa.sec (Methocel K4M) korištene u Primjerima 1-2. Tablete su pripravljene sa i bez natrijum stearata.

25 Ibuprofenske tablete od 700 mg su dobivene iz sljedećih sastojaka:

Sastojci	Primjer broj	
	8	9
	mg po tableti	mg po tableti
1. Ibuprofen	700	700
2. HPMC E4M	90	90
3. Natrijev stearat	0	15.6
4. Hidrogenizirano biljno ulje	15	15.3
5. Dimljeni silicij dioksid	6.5	6.5

Sastojci su izmiješani kao stoje opisano u Primjerima 1-2 i komprimirani u preši za pelete uz korištenje sita od 9.525 mm.

Brzine izdvajanja su određene na pH 7.2 na 37°C uz korištenje metoda s košarom koja rotira pri 100 obrtaja u minuti.

Ibuprofenske tablete od 700 mg su imale sljedeće osobine:

		Primjer broj		
		8	9	
		odsutan	prisutan	
Natrijum laurat				
Masa, mg		812	827	
Debljina, mm		6.0	6.1	
Tvrdoća, kg		9.0	8.5	
Izdvojene količine (po satu)	%	Kumulativni%	%	Kumulativni%
1	60.9	60.9	29.0	29.0
2	11.8	72.7	6.4	35.4
3	8.3	81.0	5.6	41.0
4	5.0	86.0	4.9	45.9
5	3.2	89.2	4.3	50.2
6	3.0	92.2	4.5	54.7
7	1.5	93.7	4.2	58.9
8	1.3	95.0	1.6	60.7
9	0.7	95.7	3.3	64.0
10	0.3	96.0	3.5	67.5

#### 5 PRIMJERI 10-11

Aspirinske tablete s kontroliranim izdvajanjem pripremljene su od U.S.P. aspirina i HPMC viskoziteta 4 000 mPa.sec (Methocel K4M) korištene u Primjerima 1-2. Tablete su pripremljene sa i bez natrij stearata.

10 Tablete aspirina od 650 mg pripremljene su od sljedećih sastojaka:

Sastojci	Primjer broj	
	10	11
	mg po tableti	mg po tableti
1. Aspirin	650	650
2. HPMC E4M	65	65
3. Natrijev stearat	0	30
4. Hidrogenizirano biljno ulje	7	7
5. Dimljeni silicijev dioksid	0.5	0.5

15 Sastojci su izmiješani kao što je opisano u Primjerima 1-2. Smjesa je podvrgnuta komprimiranju u stroju za tabletiranje s kalupom od 7.13×15.88 mm pod pritiskom komprimiranja od 27.45 mPa, kako bi se dobilo 1 000 tableta u obliku kapsule zarezanih preko pola s jedne strane.

Brzine izdvajanja su određivane na pH na 37°C uz korištenje metoda s lopaticom koja rotira pri 100 obrtaja u minuti, a rezultati su bili sljedeći:

		Primjer broj		
		11		
		odsutan	prisutan	
Natrijev laurat				
Masa, mg		722	750	
Debljina, mm		6.35	6.60	
Izdvojene količine (po satu)	%	Kumulativni%	%	Kumulativni%
1	15.7	15.7	21.8	21.8
2	23.6	39.3	12.2	34.0
3	19.6	58.9	11.5	45.5
4	16.4	75.3	10.4	55.9
5	4.7	88.0	8.3	64.2
6	9.7	97.7	9.2	73.4
7	-	-	8.0	81.4
8	-	-	8.0	88.0

20

**PATENTNI ZAHTEJEVI**

- 5 1. Postupak za dobivanje osnovnog nosivog materijala za dozne oblike lijekova s produženim izdvajanjem aktivne supstancije, **naznačen time**, što se priprema smjesa koja, od bitnih komponenata, sadržava karboksilat alkalnog metala i jedan ili više u vodi topivih neionskih celuloznih etera od kojih je barem jedan hidroksipropilmetilceluloza prosječne molekularne težine od najmanje 50.000.
- 10 2. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, što smjesa sadržava hidroksipropilmetilcelulozu i karboksilat alkalnog metala u masenom odnosu od 1/0.05 do 1/3.
- 15 3. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, što karboksilat alkalnog metala predstavlja sol karboksilne kiseline s 8 do 40 ugljikovih atoma.
- 20 4. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, stoje karboksilat alkalnog metala natrij stearat ili natrij laurat.
- 5 5. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, što hidroksipropilmetilceluloza ima metoksilni sadržaj od 28-30 mas.% i hidroksipropoksilni sadržaj od 7.5 - 12 mas. %.
- 6 6. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, što hidroksipropilmetilceluloza, ima metoksilni sadržaj od 19-24 mas.% i hidroksipropoksilni sadržaj od 4 - 12.

**SAŽETAK**

- 25 Opisan je postupak za dobivanje osnovnog nosivog materijala za dozne oblike lijekova s produženim izdvajanjem aktivne tvari. Osnovni nosivi materijal sadržava smjesu jednog ili više neionskih celuloznih etera i karboksilata alkalnog metala. Barem jedan od celuloznih etera je hidroksipropilmetilceluloza prosječne molekularne težine od najmanje 50000.