



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **99-00963**

(22) Data de depozit: **13.03.1998**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30.05.2006** BOPI nr. 5/2006

(30) Prioritate:
14.03.1997 BE 9700225

(86) Cerere internațională PCT:
Nr. **BE 98/00033 13.03.1998**

(87) Publicare internațională:
Nr. **WO 98/41194 24.09.1998**

(73) Titular:
• **UCB S.A.**
ALLEE DE LA RECHERCHE 60,
BRUXELLES, BE

(72) Inventatori:
• **FANARA DOMENICO,**
PONT DE SOLEIL 2/A, WANZE, BE;

• **BERWAER MONIQUE,**
RUE SAINT-JEAN(CSH),
HAM-SUR- HEURE-NALINNES, BE;
• **BOUQUELLE ANNE,**
RUE DES HAUTS ARBRES 10,
JURBIE, BE;
• **DELEERS MICHAEL,**
SQUARE DES BRAVES 12,
LINKEBEEK, BE

(74) Mandatar:
ROMINVENT S.A.,
STR. ERMIL PANGRATTI NR. 35,
SECTOR 1, BUCUREȘTI

(56) Documente din stadiul tehnicii:
WO 9409761; EP 0396404

(54) **COMPOZIȚIE FARMACEUTICĂ PENTRU ELIBERAREA CONTROLATĂ A SUBSTANȚELOR ACTIVE ȘI PROCEDEU PENTRU PREPARAREA ACESTEIA**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o compoziție farmaceutică pentru eliberarea controlată a substanțelor active și la un procedeu pentru prepararea acesteia. Compoziție farmaceutică pentru eliberarea controlată a substanțelor, care conține cel puțin un excipient selectat dintre matrice inerte, matrice hidrofile, matrice lipidice, amestecuri de matrice inerte și matrice lipidice, amestecuri de matrice hidrofile și matrice inerte, cu excepția amestecurilor cuprinzând un acid poliacrilic și cel puțin o matrice hidrofilă de tip celuloză și între 5 și 50% în greutate, față de greutatea totală a compoziției, din cel puțin un agent de alcalinizare solubil într-o fază apoasă, în condiții de pH fiziologic, ales de la hidroxizi, carbonați,

bicarbonați și fosfați de metal alcalin sau alcalino-pământos, borat de sodiu, la fel ca și sărurile bazice ale acizilor organici, opțional unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic, precum și la procedeul pentru prepararea compoziției, care cuprinde următoarele etape succesive:

- i) prepararea unui amestec omogen, conținând componentele a, b și c și alți excipienți prezenți opțional;
- ii) tablețarea amestecului omogen, obținut în etapa i), opțional după granulare.

Revendicări: 5
Figuri: 5



1 Prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică pentru eliberarea controlată
a substanțelor active și la procedeul pentru prepararea acesteia.

3 În prezent, unul dintre obiectivele curente, al compozițiilor farmaceutice care pot fi ad-
ministrare oral, este de a controla eliberarea substanțelor active farmaceutic, astfel încât ele
5 să poată fi administrate în câteva doze zilnice, în mod ideal, într-o singură doză zilnică.

Eliberarea substanțelor active, în timpul administrării orale, poate fi controlată prin in-
7 termediul compozițiilor farmaceutice de tip matrice. În funcție de excipienții folosiți, este po-
sibil să se identifice trei tipuri de matrice: inerte, hidrofile și lipofile. Pot fi create matrice mixte
9 prin combinarea excipienților pentru aceste tipuri diferite de matrice.

Matricele inerte cuprind excipienți aparținând în principal clasei de polimeri termo-
11 plastici. Ele sunt inerte față de țesuturile biologice, alți excipienți din compoziție și substanța
activă. Ele sunt insolubile și indigeste în lichidele tractului gastrointestinal. Dintre acestea,
13 se pot menționa clorura de polivinil, polietilena, copolimeri acetat de vinil/clorură de vinil, po-
limetilmacrolați, poliamide, siliconi, etilceluloza, polistiren și altele de felul acesta. În gene-
15 ral, ele se folosesc la o concentrație variind de la 20 până la 95%.

Matricele hidrofile cuprind excipienți de gelatinizare care se pot împărți în trei clase:
17 derivați de celuloză (hidroxipropilmetilceluloza, hidroximetilceluloza, metilceluloza și altele
de felul acesta), polizaharide necelulozice (galactomanani, guma guar, guma carob, guma
19 arabică, guma sterculia, agar, algați și altele de felul acesta) și polimerii acidului acrilic
(carbopoli 934P și 974P, și alții de felul acesta). În general, se folosesc la o concentrație de
21 la 20 până la 70%.

Matricele lipofile cuprind patru tipuri de excipienți grași: gliceride (mono-, di- sau
23 trigliceride: uleiuri de stearină, palmitină, miristin, uleiuri hidrogenate de ricin sau din semințe
de bumbac, preciorol și alții de felul acesta), acizi și alcooli grași (acizi stearic, palmitic sau
25 lauric; alcooli de stearil, cetil sau cetostearil, și alții de felul acesta), esterii acizilor grași
(monostearați de propilenglicol sau sucroză, distearat de sucroză și alții de felul acesta) și
27 ceruri (ceară albă, ceară de cașalot și altele de felul acesta). În general, ele se folosesc la
o concentrație de la 10 până la 50%.

29 Într-un număr de cazuri, prezența excipienților de tip matrice în compozițiile far-
maceutice face posibilă încetinirea eliberării substanțelor active prin prinderea în matrice. To-
31 tuși, nu întotdeauna, acești excipienți de tip matrice fac posibilă eliberarea suficient de lentă
a substanțelor active sau obținerea profilurilor de eliberare ideale.

33 De exemplu, când compoziția farmaceutică de tip matrice conține o substanță care
trebuie urgent eliberată în stomac, eliberarea substanței active pe durata unor perioade su-
35 ficient de lungi nu depinde numai de tipul de excipienți folosiți în compoziție, dar de
asemenea de timpul de reținere a compoziției farmaceutice în stomac. În consecință, câteva
37 documente menționează folosirea tabletelor cu matrice tampon.

În special, **EP 205336** descrie compoziții farmaceutice pentru eliberarea controlată
39 a substanțelor active cuprinzând o matrice, care conține un amestec de esterii ai celulozei
și un acid poliacrilic, unul dintre derivații săi sau sărurile sale acceptabile farmaceutic și care
41 cuprind, în plus, de la 10 până la 50% în greutate, față de greutatea totală a excipienților ma-
trice, un agent de spumare efervescent. Agentul de spumare efervescent permite com-
43 poziției farmaceutice să se tamponeze în fluidul gastric, în acest mod crescând timpul de re-
ținere în stomac. Agentul de spumare efervescent este un bicarbonat de metal alcalin sau
45 alcalino-pământos care se folosește de preferință în combinație cu un acid organic.

47 Cu toate acestea, tamponarea în lichidul gastric nu permite rezolvarea altor probleme
observate în contextul controlului eliberării substanțelor active din matricea compoziției far-
maceutice.

Într-adevăr, cantitățile de excipient matrice necesare pentru eliberarea prelungită co- 1
respunzătoare a ingredientului activ se pot dovedi a fi foarte ridicate și pot face producerea 3
forme de dozaj imposibilă sau foarte costisitoare.

Mai mult, eliberarea unor substanțe active depinde foarte mult de pH. De exemplu, 5
unele substanțe active nu se eliberează total în stomac, dar se eliberează în alte zone ale 7
tractului gastrointestinal. În plus, pentru aceeași zonă a tractului gastrointestinal, modul de 9
eliberare va depinde diferit, dacă compoziția se administrează sau nu împreună cu mân- 11
carea. Pentru substanțele active a căror eliberare depinde de pH-ul mediului înconjurător, 13
este de dorit, de aceea să se găsească compoziții matrice noi care fac posibil să se regleze 15
viteza de eliberare, astfel încât substanța activă să poată fi eliberată la aceeași viteză indi- 17
ferent de pH-ul mediului.

În cele din urmă, este foarte obișnuit pentru modul eliberării unui ingredient activ 19
dintr-o formă matrice să fie neregulat în timp, astfel încât se presupune că cinetica eliberării 21
nu este de ordin zero, dar este o funcție de rădăcină pătrată a timpului. O cinetică de ordin 23
zero a eliberării corespunde la o eliberare regulată și constantă în timp și este foarte de dorit 25
în scopul asigurării unui efect terapeutic regulat și de durată.

În paralel, este din ce în ce mai mult avantajos terapeutic, să se poată administra si- 27
multan, pe cale orală, o substanță activă, eliberată imediat după administrare și aceeași sau 29
o a doua substanță activă, eliberată gradat și regulat, după administrare. În cazul în care 31
aceeași substanță activă se administrează simultan, pentru eliberare imediată și pentru eli- 33
berare prelungită, aceasta face posibilă eliberarea rapidă a unei doze din substanța activă, 35
suficientă, pentru a impulsiona efectul dorit și pentru a menține acest efect printr-o eliberare 37
gradată și prelungită a aceleiași substanțe active. În cazul în care o substanță activă se eli- 39
berează imediat și altă substanță activă se eliberează gradat, aceasta face posibilă obținerea 41
de efecte terapeutice combinate, prin intermediul a două substanțe active având profiluri far- 43
macocinetice foarte diferite.

În acest context, **WO 94/09761** descrie o compoziție orală cu eliberarea lentă, care 45
cuprinde:

a) un miez de matrice care cuprinde: 47

- sulfat de pseudoefedrină, 49
- hidroxiprolimetilceluloză, 51
- etilceluloză, 53
- fosfat bibazic de calciu, 55
- povidonă, 57
- dioxid de siliciu, 59
- stearat de magneziu, 61

și 63

b) un înveliș al miezului de matrice care cuprinde:

- loratadină, 65
- hidroxipropilmetilceluloză, 67
- polietilenglicol 400, 69
- polietilenglicol 3350. 71

Cererea **EP-A-0396404** descrie o compoziție orală cu eliberare lentă, care cuprinde: 73

a) un miez de matrice care cuprinde:

- ibuprofen, 75
- pseudoefedrină 77
- polimeri hidrofilii gonflabili, cum ar fi hidroxipropilmetilceluloza, 79

- 1 - excipient, cum ar fi fosfat bibazic de calciu,
- lubrifiant cum ar fi stearat de magneziu,

3 și

b) un înveliș pentru miez care cuprinde:

- 5 - loratidină,
- polimer hidrofilic,
7 - alți excipienți.

În acest context, au fost descrise compoziții farmaceutice solide, administrabile oral, care combină, într-o singură unitate, o parte care prezintă eliberare imediată și o parte care prezintă eliberare întârziată. Totuși, aceste compoziții necesită procedee pentru preparare, care au tehnologie foarte sofisticată și/sau nu permit obținerea profilurilor de eliberare dorite, pentru toate substanțele active.

Problema, pe care o rezolvă invenția, este obținerea unui efect terapeutic satisfăcător, pe perioade de timp extrem de lungi, de exemplu, în numai una sau chiar două doze zilnice.

În particular, compozițiile conform prezentei invenții nu necesită cantități excesive de excipienți matrice și permit eliberarea regulată și continuă a substanțelor active în decursul perioadelor de cel puțin 12 h.

În plus, noi abia am descoperit că aceste noi compoziții farmaceutice cu eliberare controlată pot fi folosite în combinație cu o compoziție farmaceutică cu eliberare imediată, pentru aceeași sau altă substanță activă, într-o singură unitate, care se intenționează să fie administrată oral.

Invenția se referă la o compoziție farmaceutică pentru eliberarea controlată a substanțelor active, care cuprinde:

25 a) cel puțin o substanță activă,

27 b) între 5 și 60% în greutate, față de greutatea totală a compoziției, din cel puțin un excipient ales de la matrice inerte, matrice hidrofile, matrice lipidice, amestecuri de matrice inerte și matrice lipidice, amestecuri de matrice hidrofile și matrice lipidice, amestecuri de matrice hidrofile și matrice inerte, cu excepția amestecurilor care cuprind un acid poliacrilic și cel puțin o matrice hidrofilă de tip celuloză;

31 c) între 5 și 50% în greutate, față de greutatea totală a compoziției, cel puțin un agent de alcalinizare solubil într-o fază apoasă, în condiții de pH fiziologic, de la hidroxizi, carbonați, bicarbonați și fosfați de metal alcalin sau alcalino-pământos, borat de sodiu, la fel ca și sărurile bazice ale acizilor organici.

35 Procedul de preparare a compoziției cuprinde următoarele etape succesive:

37 i. prepararea unui amestec omogen conținând componentele a, b și c și alți excipienți prezenți opțional;

39 ii. tablețarea amestecului omogen obținut în etapa i, opțional, după granulare.

Avantajul invenției este acela că datorită componenței acestei compoziții și datorită procedului de preparare a acesteia, are loc reglarea vitezei de eliberare a substanțelor active.

43 Compozițiile farmaceutice, conform prezentei invenții, cuprind excipienți de matrice aleși dintre matrice inerte, hidrofile și lipofile.

45 Exemple de matrice inerte care pot fi folosite conform prezentei invenții sunt: clorură de polivinil, polietilenă, copolimeri de acetat de vinil/clorură de vinil, polimetilmetacriilați, poliamide, siliconi, etilceluloză, polistiren și altele de felul acesta.

Exemple de matrice hidrofilice care se pot folosi conform prezentei invenții sunt: derivați de celuloză (hidroxipropilmetilceluloza, hidroxietilceluloza, hidroxipropilceluloză, metilceluloza și altele asemenea), polizaharide necelulozice (galactomanani, guma guar, guma carob, guma arabică, guma sterculia, agar, algi și alții de felul acesta) și polimeri de acid acrilic (carbopoli 934P și 974P și altele de felul acesta). Matrice hidrofile preferate, folosite conform prezentei invenții, sunt hidroxipropil celuloze, cum ar fi METHOCEL K sau E. Conținutul de excipienți de tip hidroxipropilmetilceluloză în compoziții conform prezentei invenții este, de preferință între 5 și 60% în greutate față de greutatea totală a compoziției.

Exemple de matrice lipidice care pot fi folosite conform prezentei invenții sunt: gliceride (mon-, di- sau trigliceride: uleiuri de stearină, palmitină, laurin, miristin, uleiuri hidrogenate de ricin sau din semințe de bumbac, preciorol și altele de felul acesta), acizi și alcooli grași (acid stearic, acid palmitic, acid lauric; alcool stearil, alcool cetil, alcooli cetostearil, și alții de felul acesta), esterii de acid gras (monostearați de propilen glicol și sucroză, distearat de sucroză și alții de felul acesta) și ceruri (ceară albă, ceară de cașalot și altele de felul acesta).

De asemenea, excipienții de matrice pot fi sub forma unui amestec. Cu toate acestea, compozițiile farmaceutice ale invenției nu cuprind amestecuri conținând un acid poliacrilic și cel puțin o matrice hidrofilă de tipul celulozei.

Agentul de alcalinizare care poate fi folosit conform prezentei invenții trebuie să fie solubil în faza apoasă, în condiții de pH fiziologic, astfel încât să producă efectul dorit. Agentul de alcalinizare poate fi ales dintre hidroxizi, carbonați, bicarbonați și fosfați de metal alcalin sau alcalino-pământos, borat de sodiu, precum și săruri bazice ale acizilor organici (exemplu: citrat de sodiu). Pe de altă parte, sărurile insolubile în apă, în condiții de pH fiziologic, cum ar fi stearat de magneziu sau fosfat bibazic de calciu, nu sunt corespunzătoare conform prezentei invenții.

Cantitatea agentului de alcalinizare prezent în compoziții farmaceutice conform prezentei invenții este în mod ideal de la 5 până la 50% în greutate față de greutatea totală a compoziției.

Substanțele active care pot fi prezente în compozițiile conform invenției pot fi de tipuri diferite.

Ele pot fi alese dintre vasoconstrictoare, antihistaminice, analgezice, antitusive și altele de felul acesta. Solicitantul a observat, în special, că invenția este în principal corespunzătoare pentru substanțe active a căror bază liberă este mai puțin solubilă în apă decât sărurile sale acceptabile farmaceutic. Exemple nelimitative de astfel de substanțe active sunt pseudoefedrină, efedrină, fenilefedrină, fenilpropanolamină, trapidil, hidrocodon, cetirizină, efletirizină, hidroxizină, meclozină, buclizină, pentoxiverină, codeină, morfină, izomerii lor optici sau sărurile lor acceptabile farmaceutic.

Doza de substanță activă folosită depinde de doza eficientă și, în consecință, poate varia în limite foarte largi, depinzând de substanța activă.

În plus, la componentele menționate mai sus, compozițiile farmaceutice, conform prezentei invenții, pot conține, de asemenea, alți excipienți, cum ar fi diluanți (exemplu: emcompress, lactoză și altele de felul acesta), lianți (avicel, amidon, polivinilpirolidonă și altele de felul acesta), agenți de dezintegrare (amidon și amidon modificat, derivați de celuloză, derivați alginici, pectine și altele de felul acesta), lubrifianți (talc, stearat de magneziu, silice coloidală și altele de felul acesta), agenți pentru marcarea gustului (α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrină și derivații lor alchilați), condimente și substanțe colorante

1 precum agenți de acoperire (exemplu: derivați de celuloză, rășini metacrilice, clorură de
polivinil, nailon și altele de felul acesta).

3 Compozițiile farmaceutice, conform prezentei invenții, sunt asigurate, în general, într-o
formă solidă. Este important de subliniat că efectele benefice ale invenției se observă in-
5 diferent de forma galenică. Compozițiile farmaceutice, conform prezentei invenții, sunt asi-
gurate sub formă de tablete, granule, microgranule și altele de felul acesta, aceste forme
7 fiind sau nu acoperite.

Compozițiile farmaceutice cu eliberare controlată, conform prezentei invenții, pot fi
9 preparate prin diferite procedee convenționale, cunoscute specialiștilor în domeniu.

În general, compozițiile farmaceutice, conform prezentei invenții, sunt preparate
11 printr-un procedeu cuprinzând următoarele etape succesive:

i. prepararea unui amestec omogen conținând componente a, b și c și alți excipienți
13 prezenți opțional;

ii. tabletarea amestecului omogen obținut în etapa 1, opțional, după granulare.

15 Tabletarea poate fi de diferite tipuri și, în mod ideal, se realizează prin tabletare
directă. Granularea opțională în etapa ii se poate realiza fie pe cale umedă, fie pe cale
17 uscată sau alternativ prin topire-granulare.

Conform unei realizări specifice a invenției, compozițiile farmaceutice cu eliberare
19 controlată, conform invenției, se folosesc în combinație cu una sau mai multe compoziții far-
maceutice care permit eliberarea imediată a substanțelor active. Când aceste două tipuri de
21 compoziții sunt prezente în aceeași unitate, aceasta face posibilă obținerea, într-o singură
administrare, atât a eliberării imediate a primei substanțe active, cât și eliberarea prelungită
23 a aceleiași sau a unei a doua substanțe active.

În conformitate, prezenta invenție se referă de asemenea la compoziții farmaceutice
25 care pot fi administrate oral, care conțin:

A. cel puțin un strat care conține o substanță activă și excipienți care permit eliberarea
27 imediată a numitei substanțe active după administrare și

B. cel puțin un al doilea strat care permite eliberarea controlată a aceleiași sau a unei
29 a doua substanțe active, cel puțin un excipient de tip matrice și cel puțin un agent de
alcalinizare.

31 Considerând stratul A, excipienții care permit eliberarea imediată a substanței active
pot fi aleși dintre diluanți (emcompress, lactoză și altele de felul acesta), lianți (Avicel,
33 amidon, polivinilpirolidonă și altele de felul acesta), agenți de dezintegrare (amidon și amidon
modificat, derivați de celuloză, derivați alginici, pectine și altele de felul acesta), lubrifianti
35 (talc, stearat de magneziu, silice coloidală și altele de felul acesta), agenți pentru marcarea
gustului (α -ciclodextrină, β -ciclodextrină, Y-ciclodextrină și derivații lor alchilați), condimente
37 sau substanțe colorante.

Astfel de compoziții farmaceutice combinate pot fi preparate conform diferitelor pro-
39 cedee cunoscute de specialiștii în domeniu.

Mai special, aceste compoziții farmaceutice combinate pot fi asigurate sub forma unei
41 tablete, în care cel puțin un strat A este lipist la cel puțin un strat B. În acest caz, astfel de
compoziții farmaceutice pot fi preparate printr-un procedeu care cuprinde următoarele etape
43 succesive:

- 1) prepararea de amestecuri omogene, separate din componentele straturilor A și B și
- 45 2) tabletarea amestecurilor omogene obținute în etapa 1), într-o mașină de tabletare
multistrat.

RO 120602 B1

Opțional, etapa 2) de tabletare poate fi precedată de o etapă de granulare a amestecurilor omogene obținute în etapa 1).

Mașinile de tabletare multistrat care fac posibilă prepararea acestor tipuri de tablete sunt mașini de tabletare multistrat de tip Courtoy, Manesty, Hata, Fette, Killian.

Tabletele multistrat sunt foarte potrivite, în special, cazurilor combinațiilor de substanțe active, pentru care efecte terapeutice benefice foarte specifice s-au obținut recent, de exemplu, pseudoefedrină/citirizină, hidrocodon/acetaminofen, hidrocodon cu eliberare imediată/hidrocodon cu eliberare prelungită.

Exemplele următoare ilustrează prezenta invenție, totuși fără limitarea ei. În exemplele care urmează, procente sunt exprimate în greutate față de greutatea totală a compozițiilor.

Prezenta invenție este ilustrată prin fig. 1 la 5, în legătură cu exemplele 1...12 de realizare:

- fig.1, profiluri de pseudoefedrină biodisponibile, obținute cu tablete bistrat din cetirizină (eliberare imediată)/pseudoefedrină (eliberare controlată);
- fig.2, cinetica eliberării *in vitro* a trapidil; tablete matrice fără agent de alcalinizare;
- fig.3, cinetica eliberării *in vitro* a trapidil; tablete matrice cu agent de alcalinizare;
- fig.4, cinetica eliberării *in vitro* a hidrocodonilor; tablete matrice fără agent de alcalinizare;
- fig.5, profiluri ale biodisponibilității trapidil în tablete matrice învelite.

Exemplul 1. Reducerea cantității excipientului de matrice.

Tablete A, B și C de pseudoefedrină cu eliberare controlată care conțin 120 mg se prepară prin tabletarea directă din amestcuri omogene având, respectiv, compozițiile prezentate în tabelul 1.

Tabletele A conțin 16% excipient matrice și 14,25% agent de alcalinizare. Ele au o greutate medie de 281,03 mg și o duritate de 104 N.

Tabletele B și C, pentru partea lor, nu conțin agent de alcalinizare și conțin 40% și, respectiv, 50% excipient matrice. Ele au o greutate medie de 298,3 mg și, respectiv, 402,25 mg și, respectiv, gradul lor de duritate este 118 N și 137 N.

Tabelul 1

Compoziția tabletelor A, B și C

Constituenți	mg/tabletă		
	A	B	C
Pseudoefedrină · HCl	120	120	120
Methocel K15M CR	45	120	-
Methocel K100M CR	-	-	200
Na ₂ CO ₃ , anhidru	40	-	-
Avicel pH=102	70,8	55,5	74
Aerosil 200	1,4	1,5	2
Stearat de magneziu	2,8	3	4

Cinetica eliberării pseudoefedrinei de la aceste 3 tipuri de tabletă se determină *in vitro* cu ajutorul aparatului de dizolvare nr.1 USP 23 (Farmacopeea Americană, ediția 23). Tabletele se plasează în cupa care se supune la 50 rotații pe minut. Mediul de dizolvare este constituit din 500 ml apă distilată păstrată la 37°C. La fiecare oră, timp de 12 h, se ia o probă din mediul de dizolvare și pseudoefedrina se testează prin HPLC. Rezultatele acestor teste sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2

Procentul eliberării pseudoefedrinei

Timp (h)	A	B	C
0			
1	0	0	0
2	31,87	41,56	38,81
3	46,04	57,89	51,69
4	56,4	71,4	62,42
5	65,07	81,43	72,02
6	75,41	86,34	77,65
7	75,95	90,44	83,53
8	77,7	93,01	85,21
9	79,6	94,16	88,48
10	82,82	96,21	92,16
12	85,36	94,05	93,07

Rezultatele din tabelul 2 arată că la moduri de eliberare, cât se poate de similare, se observă în cele trei cazuri, eliberarea cea mai lentă pentru tabletele A. Aceasta arată că un foarte bun control al eliberării se poate obține cu mai puțin excipient matrice când în compoziție este prezent un agent de alcalinizare.

Tabletele A, B și C sunt de asemenea subiectul testului asupra biodisponibilității la om, pe durata unei perioade de 32 h. În acest test, profilurile biodisponibilității obținute cu tabletele A, B și C se compară cu profilul biodisponibilității obținut prin administrarea capsulelor de gelatină cu eliberare imediată a pseudoefedrinei, care conțin doze de 60 mg, administrate după un interval de 6 h.

Opt subiecți sănătoși (bărbați în vârstă de la 18 până la 54 ani) au participat la acest studiu încrucișat, fiecare subiect primind 4 forme cu o perioadă de "wash-out" ("erodare") de 7 zile între două administrări. S-au luat probe de sânge de la subiecți pe durata a 32 h, conform schemelor următoare:

tablete matrice 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 16, 24 și 32 h.

capsule de gelatină 0, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 10, 12, 16, 24 și 32 h.

Nivelurile de pseudofedrină se determină printr-o metodă HPLC confirmată (detecție UV).

Rezultatele acestui studiu asupra biodisponibilității sunt prezentate în fig. 1 și în tabelul 3, în care AUC reprezintă suprafața sub curbă, C_{max} reprezintă concentrația maximă detectată și T_{max} reprezintă timpul necesar obținerii C_{max} .

Tabelul 3

Biodisponibilitatea pseudoefedrinei la om

Capsule de gelatină (2 x 60 mg)		Tablete (120 mg)		
		A	B	C
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	3672	4019	4028	3683
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	391	276	295	259
T_{max} (h)	1,5	4,5	5,0	5,0

Rezultatele acestui studiu asupra biodisponibilității arată că mult mai multe profiluri de eliberare regulată se obțin cu compoziții farmaceutice care cuprind excipienți matrice conținând doze de 120 mg, comparativ cu cele obținute cu două administrări ale tabletelor care conțin doze de 60 mg.

Mai mult, substanța activă se eliberează în mod comparabil pentru tabletele A, B și C. Acest exemplu ilustrează faptul că pentru a obține o eliberare prelungită corespunzătoare a substanței active, o cantitate mult mai mică din excipientul matrice (16 în loc de 40 sau 50%) este suficientă când acest excipient se combină cu un agent de alcalinizare.

Exemplul 2. Tablete de pseudoefedrină cu eliberare controlată conținând doze de 120 mg și care conțin 15,4% Methocel K15M CR și 13,7% carbonat de sodiu se prepară prin tabletarea directă dintr-un amestec omogen care are compoziția prezentată în tabelul 4 (tablete D).

Tabelul 4

Tablete D

Constituenți	mg/tabletă
Pseudoefedrină · HCl	120
Methocel K15 CR	45
Na_2CO_3 , anhidru	40
Avicel pH=102	82,5
Aerosil 200	1,4
Stearat de magneziu	2,8

Tabletele D au o greutate medie de 292,5 mg. O parte din aceste tablete se acoperă cu Opafray OY-B-28920 (alcool polivinilic, lecitină, gumă xantan, dioxid de titan, talc). Cinetica eliberării *in vitro* a pseudoefedrinei de la tabletele D acoperite și neacoperite se determină în același mod prezentat în exemplul 1. Rezultatele se redau în tabelul 5.

Tabelul 5

Procentul eliberării pseudoefedrinei

Timp (h)	Neacoperit	Acoperit
0	0	0
1	33,7	30,4

Tabelul 5 (continuare)

Timp (h)	Neacoperit	Acoperit
2	47,5	45,6
3	57,9	56,5
4	65,8	65,7
5	71,9	72,0
6	77,1	76,8
7	80,7	80,2
8	83,4	83,1

Rezultatele prezentate în tabelul 5 arată că acoperirea nu afectează cinetica eliberării substanței active.

Exemplul 3. Efectul diferiților agenți de alcalinizare.

Tablete de pseudoefedrină cu eliberare controlată conținând doze de 180 mg și care conțin 30% Methocel K15M CR și 20% carbonat de sodiu (E), bicarbonat de sodiu (F) sau fosfat acid de potasiu (G), se prepară prin tabletarea directă din amestecuri omogene având compoziția prezentată în tabelul 6.

Tabelul 6

Tablete E, F și G

Constituenți	mg/tabletă		
	E	F	G
Pseudoefedrină · HCl	180	180	180
Methocel K15M CR	180	180	180
Na ₂ CO ₃ , anhidru	180	-	-
NaHCO	-	180	-
K ₂ HPO ₄	-	-	180
Avicel pH=102	51	51	51
Aerosil 200	3	3	3
Stearat de magneziu	6	6	6

Cinetica eliberării *in vitro* a pseudoefedrinei pentru tabletele E, F și G, obținută în același mod prezentat în exemplul 1, cu cupele de rotație la 100 rpm, este cuprinsă în tabelul 7.

Tabelul 7

Procentul eliberării pseudoefedrinei

Timp (h)	E	F	G
0	0	0	0
1	17,1	29,2	28,9

Tabelul 7 (continuare)

Timp (h)	E	F	G
2	23,3	45,6	45,2
3	28,9	57,7	56,2
4	34,5	67,3	65,1
5	39,1	74,9	73,3
6	44,1	81,6	79,8
7	49,2	86,1	85,2

Rezultatele din tabelul 7 arată că o eliberare prelungită se obține cu trei agenți de alcalinizare, efectul fiind mai marcat cu carbonat de sodiu.

Exemplul 4. Tablete cu strat dublu pseudoefedrină/cetirizină.

Tabletele cu strat dublu care conțin doze de 120 mg pseudoefedrină cu eliberare controlată și 5 mg cetirizină cu eliberare imediată, se prepară în modul următor (tablete H):

Se prepară două amestecuri (H_A și H_B) omogene din compozițiile prezentate în tablele 8 și 9.

Amestecurile H_A și H_B se tablează apoi într-o mașină de tabletare multistrat, pentru a obține tablete cu strat dublu, în care straturile sunt lipite fiecare de celălalt. Apoi, aceste tablete se acoperă cu Opadry OY-28920 (alcool polivinilic, lecitină, gumă xantan, dioxid de titan, talc).

În aceste tablete, stratul cu eliberare prelungită conține 16,1% din excipient matrice și 14,3% carbonat de sodiu.

Tabelul 8

Amestec H_A

Constituenți	mg/tabletă
Cetirizină · 2 HCl	5
Excipienți de tabletare	41,3
Avicel pH=102	22,65
Aerosil 200	0,35
Stearat de magneziu	0,7

Tabelul 9

Amestec H_B

Constituenți	mg/tabletă
Pseudoefedrină · 2 HCl	120
Methocel K15M CR	45
Na_2CO_3 , anhidru	40
Aerosil 200	2,4
Stearat de magneziu	2,8

RO 120602 B1

Cinetica eliberării *in vitro* a pseudoefedrinei și a cetirizinei pentru tabletele H care se obțin în același mod prezentat în exemplul 1, cu cuvele de rotire la 100 rpm, este cuprinsă în tabelul 10.

Tabelul 10

Procentul eliberării pseudoefedrinei și cetirizinei

Timp (h)	Pseudoefedrină	Cetirizină
0	0	0
0,25	11,2	80,2
0,5	21,4	82,7
0,75	32,0	86,0
1	37,8	86,6
2	58,2	89,7
4	83,7	92,4
6	97,9	97,5
8	102,4	99,5
10	104,6	101,2
12	105,8	101,8

Exemplul 5. Efectul pH-ului.

Tabletele I și J cu trapidil cu eliberare controlată care conțin doze de 300 mg se prepară prin tabletare directă din amestecuri omogene având compozițiile cuprinse în tabelul 11.

Tabletele I și J conțin 33,3% excipient matrice; tabletele I nu conțin agent de alcalinizare și tabletele J conțin 12,5% agent de alcalinizare.

Tabelul 11

Compozițiile tabletelor I și J

Constituenți	mg/tabletă	
	I	J
Trapidil	300	300
Methocel K100M CR	200	200
Na ₂ CO ₃ , anhidru	-	75
Avicel pH=102	91	16
Aerosil 200	3	3
Stearat de magneziu	6	6

Greutățile medii și gradele de duritate ale tabletelor I și J sunt 605,3 mg și 125 N (I) și, respectiv, 597,7 mg și 79 N (K). Cinetica eliberării *in vitro* a trapidilului se determină conform metodei descrisă în exemplul 1, folosind mediu de dizolvare: o soluție 0,1N de acid clorhidric și o soluție tampon de fosfat la pH=7,5. Viteza de rotație a cuvelor este de 100 rpm. Rezultatele acestui studiu se prezintă în tabelul 12, precum și în fig. 2 și 3.

Procentul eliberării rapide în funcție
de pH-ul mediului înconjurător

Timp (h)	0,1 N HCl		Tampon pH=7,5	
	I	J	I	J
0	0	0	0	0
1	26,7	12,5	13,5	13,8
2	39,5	21,4	20,8	21,9
3	49,6	29,3	26,6	28,4
4	58,2	36,3	31,6	33,8
5	64,9	42,3	35,9	38,7
6	71,2	47,8	40,1	43,1
7	76,8	53,2	43,3	46,9
8	83,1	59,1	45,7	50,5
10	90,4	67,7	53,5	57,2
12	94,6	74,6	59,1	62,6
15	100,5	86,3	67,0	70,2
17	100,0	89,9	70,9	73,8

Fig. 2 și rezultatele prezentate în tabelul 12 pentru tabletele I arată că aceste tablete prezintă cinetică de eliberare foarte diferită în funcție de pH. Aceste rezultate arată că o eliberare controlată și prelungită nu poate fi obținută într-un mediu puternic acid când în compoziția farmaceutică nu există un agent de alcalinizare.

Fig. 3 și rezultatele prezentate în tabelul 12 pentru tabletele J arată că o eliberare prelungită a substanței active poate fi obținută foarte bine într-un mediu puternic acid când în compoziția farmaceutică este prezent un agent de alcalinizare.

Exemplul 6. Liniarizarea cineticii de eliberare.

Tablete K și L cu hidrocodon cu eliberare controlată conținând doze de 15 mg se prepară prin tabletare directă din amestecuri omogene având compozițiile cuprinse în tabelul 13. Tabletele K conțin 56,7% excipient matrice și nu conțin agent de alcalinizare; tabletele L conțin 43,3% excipient matrice și 13,5% agent de alcalinizare.

Tabelul 13

Compozițiile tabletelor K și L

Constituenți	mg/tabletă	
	K	L
Bitartrat de hidrocodon	15	15
Methocel K100M CR	85	65

Tabelul 13(continuare)

Constituenți	mg/tabletă	
	K	L
Na ₂ CO ₃ , anhidru	-	20
Avicel pH=102	48	48
Aerosil 200	0,5	0,5
Stearat de magneziu	1,5	1,5

Cinetica eliberării *in vitro* a hidrocodonului de la tabletele K și L se determină cu ajutorul aparatului de dizolvare nr. 2 USP23. Tabletele se plasează în recipientul de dizolvare. Viteza de rotație a paletelor este de 100 rotații pe minut. Mediul de dizolvare constă din 500 ml soluție tampon fosfat la pH=5,8. Probele se reiau după 12 h din mediul de dizolvare și hidrocodonul se testează prin HPLC. Rezultatele acestui studiu se prezintă în tabelul 14 și fig. 4.

Tabelul 14

Procentul eliberării hidrocodonului

Timp (h)	K	L
0	0	0
1	24,9	5,4
2	41,8	9,2
4	65,0	17,7
6	80,7	31,5
8	91,5	45,8
10	97,8	57,6
12	103,7	63,1

Rezultatele prezentate în tabelul 14 arată că prezența agentului de alcalinizare în compoziție încetinește eliberarea substanței active. În plus, așa cum se arată în fig. 4, cinetica eliberării se liniarizează ceea ce înseamnă că viteza eliberării rămâne constantă în timp.

Alt test realizat în condiții similare și prin testarea hidrocodonului prin spectroscopie UV arată o viteză constantă a eliberării pe durata a 18 h. Mai mult, eliberarea substanței active se termină după 18 h.

Exemplul 7. Tablete cu strat dublu hidrocodon/hidrocodon.

Tabletele cu strat dublu conținând doze de 15 mg hidrocodon, care cuprind un strat cu eliberare controlată, se prepară în modul următor (tablete M):

Se prepară două amestecuri omogene separate (M_A și M_B) din compozițiile prezentate în tabelele 15 și 16.

Amestecurile M_A și M_B se tablează apoi într-o mașină de tabletare multistrat, pentru a obține tablete cu strat dublu, în care cele două straturi sunt lipite fiecare de celălalt. În aceste tablete, stratul cu eliberare prelungită conține 43,3% Methocel K100M CR și 13,3% carbonat de sodiu.

RO 120602 B1

Tabelul 15

Amestec M_A

Constituenți	mg/tabletă
Bitartrat de hidrocodon	5
Excipienți de tabletare	28,2
Avicel pH=102	16,1
Aerosil 200	0,3
Stearat de magneziu	0,4

Tabelul 16

Amestec M_B

Constituenți	mg/tabletă
Bitartrat de hidrocodon	10
Methocel K100M CR	43,3
Na_2CO_3 , anhidru	13,3
Avicel pH=102	32,1
Aerosil 200	0,3
Stearat de magneziu	1

Cinetica eliberării *in vitro* a hidrocodonului de la tabletele M se determină cu ajutorul aparatului de dizolvare nr.1 USP23. Viteza de rotație a cupelor este de 100 rotații pe minut. Mediul de dizolvare constă din 500 ml soluție tampon fosfat la pH=5,8. Hidrocodonul se testează cum se prezintă în exemplul 6. Rezultatele se prezintă în tabelul 17.

Tabelul 17

Procentul eliberării hidrocodonului

Timp (h)	Hidrocodon
0	0
1	35,0
2	41,0
4	62,6
6	82,2
8	89,1
10	94,3
12	101,0

Rezultatele prezentate în tabelul 17 arată că 35% hidrocodon se eliberează deja după 1 h, care corespunde conținutului de hidrocodon în stratul cu eliberare imediată (33,3%)

din doza totală). După aceea, eliberarea hidrocodonului continuă gradat și regulat, conform cineticii, comparativ celei observate în exemplul 6.

Exemplul 8. Tablete cu matrice inertă - hidrocodon.

Tablete N și O cu hidrocodon cu eliberare controlată, conținând doze de 15 mg și cuprinzând acetat de celuloză ca excipient matrice inertă, se prepară prin tabletare directă din amestecuri omogene având compozițiile cuprinse în tabelul 18. Tabletele N conțin 54% excipient matrice inertă și 13,3% agent de alcalinizare și tabletele O conțin 54% excipient matrice inertă și nu conțin agent de alcalinizare.

Tabelul 18

Compozițiile tabletelor N și O

Constituenți	mg/tabletă	
	K	L
Bitartrat de hidrocon	15	15
Acetat de celuloză CA398-10NF	81	81
Emcompass	32	52
Carbonat de sodiu	20	0
Aerosil 200	0,5	0,5
Stearat de magneziu	1,5	1,5

Cinetica eliberării hidrocodonului de la aceste două tipuri de tablete se determină *in vitro*, cu ajutorul aparatului de dizolvare nr.1 USP23. Tabletele se plasează în cupă, care se supune la 100 rotații pe minut. Mediul de dizolvare constă din 500 ml soluție tampon fosfat la pH=5,8. Hidrocodonul se testează la fel ca în exemplul 6. Rezultatele se prezintă în tabelul 19.

Tabelul 19

Procentul eliberării hidrocodonului

Timp(h)	Hidrocodon	
0	0	0
1	9,57	48,88
2	21,44	78,24
4	27,61	91,24
6	34,05	100,94
8	51,93	101,07
10	58,44	95,60
12	81,21	99,64

Rezultatele prezentate în tabelul 19 arată că prezența agentului de alcalinizare în compoziție încetinește eliberarea substanței active. În plus, așa cum se arată în exemplul 6, cinetica eliberării se uniformizează.

RO 120602 B1

Exemplul 9. Tablete cu matrice lipidică -hidrocodon.

Tablete P și Q cu hidrocodon cu eliberare controlată conținând doze de 15 mg și cuprinzând CUTINA HR ca excipient matrice lipidică, se prepară prin tabletare directă din amestecuri omogene având compozițiile cuprinse în tabelul 20. Tabletele P conțin 30,2% excipient matrice lipidică și 13,3% agent de alcalinizare și tabletele Q conțin 30,2% excipient matrice lipidică și nu conțin agent de alcalinizare.

Tabelul 20

Compozițiile tabletelor P și Q

Constituenți	mg/tabletă	
	P	Q
Bitartrat de hidrocodon	15	15
CUTINA HR	45,3	45,3
Avicel pH=102	67,8	87,7
Carbonat de sodiu	20	0
Aerosil 200	0,5	0,5
Stearat de magneziu	1,5	1,5

Cinetica eliberării hidrocodonului de la aceste două tipuri de tablete se determină *in vitro*, cu ajutorul aparatului de dizolvare nr.1 USP23. Tabletele se plasează în cupă, care se supune la 100 rotații pe minut. Mediul de dizolvare constă din 500 ml soluție tampon fosfat la pH=5,8. Hidrocodonul se testează la fel ca în exemplul 6. Rezultatele se prezintă în tabelul 21.

Tabelul 21

Timp (h)	P	Q
0	0	0
1	5,91	58,76
2	12,50	84,46
4	23,05	91,96
6	52,07	101,84
8	68,96	102,63
10	80,92	103,37
12	90,73	104,92

Rezultatele prezentate în tabelul 21 arată că prezența agentului de alcalinizare în compoziție încetinește eliberarea substanței active. În plus, așa cum se arată în exemplul 6, cinetica eliberării se uniformizează.

Exemplul 10. Tablete cu matrice mixtă - hidrogen.

Tablete R și S cu hidrocodon cu eliberare controlată conținând doze de 15 mg și cuprinzând un amestec de METHOCEL K100M CR și EUDRAGIT RSPM cu excipienți matrice, se prepară prin tabletare directă din amestecuri omogene având compozițiile

RO 120602 B1

cuprinse în tabelul 22. Tabletele R conțin 43,3% excipient matrice și 13,3% agent de alcalinizare și tabletele S conțin 43,3% excipient matrice și nu conțin agent de alcalinizare.

Tabelul 22

Compozițiile tabletelor R și S

Constituenți	mg/tabletă	
	R	S
Bitartrat de hidrocodon	15	15
Methocel K100 CR	52,5	52,5
Eudragit RSPM	12,5	12,5
Avicel pH=102	48	68
Carbonat de sodiu	20	0
Aerosil 200	0,5	0,5
Stearat de magneziu	1,5	1,5

Cinetica eliberării hidrocodonului de la aceste două tipuri de tablete se determină *in vitro*, cu ajutorul aparatului de dizolvare nr.1 USP23. Tabletele se plasează în cupă, care se supune la 100 rotații pe minut. Mediul de dizolvare constă din 500 ml soluție tampon fosfat la pH=5,8. Hidrocodonul se testează la fel ca în exemplul 6. Rezultatele se prezintă în tabelul 23.

Tabelul 23

Procentul eliberării hidrocodonului

Timp (h)	Hidrocodon	
	R	S
0	0	0
1	9,10	26,05
2	18,12	42,80
3	27,81	49,76
4	38,13	59,32
6	63,41	70,16
8	81,76	78,13
10	88,12	83,22
12	101,69	88,73

Exemplul 11. Tablete de efletirizină cu matrice acoperită.

Tablete T, U și V cu efletirizină cu eliberare controlată conținând doze de 30 mg, se prepară prin granulare umedă a ingredientului activ cu emcompress. Compozițiile lor sunt cuprinse în tabelul 24.

Compozițiile tabletelor T, U și V

Constituenți	mg/tabletă		
	T	U	V
Efetrizin	30	30	30
Methocel K15M CR	70	40	33,3
Emcompress	77	36,3	35
Bicarbonat de sodiu	20	12	0
Aerosil 200	1	0,7	0,7
Stearat de magneziu	2	1	1
Opadry Y1-7000	6	3,6	3

3

5

7

9

11

Cinetica eliberării substanței active din aceste trei tipuri de tablete se determină *in vitro*, cu ajutorul aparatului de dizolvare nr.1 USP23. Tabletele se plasează în cupă, care se supune la 100 rotații pe minut. Se testează trei medii de dizolvare: apă și soluții tamponate la pH=4,5 și 7,5. Efetrizina se testează prin HPLC pentru soluția tampon la pH=4,5 și prin spectroscopie UV pentru cealaltă soluție. Rezultatele se prezintă în tabelul 25.

13

15

17

RO 120602 B1

1

Tabelul 25

Procentul eliberării hidrocodonului

Timp (h)	Eftirizină									
	KT					U				
	pH=4,5	Apă	pH=7,5	pH=4,5	Apă	pH=7,5	pH=4,5	Apă	pH=7,5	pH=4,5
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	11,79	10,35	15,70	25,97	17,97	36,82	17,67	20,07	13,12	13,12
2	20,18	18,83	25,77	35,36	29,32	48,33	18,04	36,15	22,04	22,04
4	35,47	33,07	41,47	51,97	48,38	63,88	29,47	54,13	37,40	37,40
6	47,82	44,88	53,80	65,44	62,62	75,90	39,18	71,23	50,82	50,82
8	59,05	54,95	64,10	75,70	74,68	84,48	49,17	85,08	62,16	62,16
12	75,84	70,97	80,37	91,40	90,25	96,57	67,55	97,37	80,69	80,69
16	87,23	82,88	91,73	100,64	100,32	104,03	89,74	102,45	93,58	93,58
24	102,62	98,08	104,72	106,47	104,95	109,42	105,35	102,27	104,21	104,21

3

5

7

9

11

13

15

RO 120602 B1

Rezultatele prezentate în tabelul 25 arată că pentru tableta V care nu conține agent de alcalinizare, cinetica eliberării este puternic dependentă de pH. Pentru celelalte două tipuri de tabletă, această diferență este mult redusă.

Exemplul 12. Tablete de trapidil cu matrice acoperită.

Matricele hidrofile W, X și Y conținând doze de 300 mg trapidil, care conțin agent de alcalinizare, se prepară prin granularea umedă a bicarbonatului de sodiu, lactozei și povidinei; compoziția lor este cuprinsă în tabelul 26.

Tabelul 26

Compoziția tabletelor W, X și Y

Constituenți	mg/tabletă		
	W	X	Y
Trapidil	300	300	300
Methocel K15M CR	0	0	200
Methocel E4M CR	150	-	0
Natrosol 250 HHX	0	150	0
Bicarbonat de sodiu	60	60	60
Avicel pH=101	50	100,8	0
Lactoză 100 mesh	32	32	32
Aerosil standard	3	3,25	3
Stearat de magneziu	3	1,95	3
Povidone K30	2	2	2
Opadry Y1-7000	18	20	18

Tabletele W, X și Y se supun testului biodisponibilității la om pe durata unei perioade de 24 h, fiecare voluntar primind 2 tablete odată. Profilurile biodisponibilității obținute cu tabletele W, X și Y se compară cu profilul biodisponibilității obținut prin 3 administrări la intervale de 6 h a capsulelor din gelatină de 200 mg cu eliberare imediată (referință).

Opt subiecți sănătoși (bărbați în vârstă de la 18 până la 54 ani) au participat la acest studiu încrucișat, fiecare subiect primind 5 forme cu o perioadă de "wash-out" ("erodare") de 7 zile între două administrări.

S-au luat probe de sânge de la subiecți pe durata a 24 h, conform schemelor următoare:

soluție orală 0, 0,33, 0,5, 0,67, 0,83, 1, 1,5, 2, 3, 4 și 6 h,

capsule de gelatină 0, 0,33, 0,67, 1, 2, 4 și 6 h, după fiecare din cele 3 administrări,

tablete matrice 0, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 și 24 h.

Rezultatele acestui studiu sunt prezentate în fig. 5 și în tabelul 27, în care AUC reprezintă suprafața sub curbă, C_{max} reprezintă concentrația maximă detectată și t_{max} reprezintă timpul necesar obținerii C_{max} .

Biodisponibilitatea trapidilului la om

Capsule de gelatină		Tablete		
		W	X	Y
AUC ₆₋₁₄ (μg/h/ml)	74,3	64,9	69,4	55,7
C _{max} (μg/ml)	7,55	5,05	5,07	4,34
T _{max} (h)	1	4	10	3

Rezultatele acestui studiu arată că tableta cu matrice asigură eliberarea prelungită a substanței active. Comparativ cu administrarea multiplă a capsulelor de gelatină cu eliberare rapidă, tableta X oferă rezultate deosebit de avantajoase cu un t_{max} prelungit. C_{max} se reduce cu aproximativ 30%, evitând astfel maxime de concentrație în sânge, dar prezentând un platou care se extinde pe durata a mai mult de 12 h, pentru o absorbție practic echivalentă a ingredientului activ.

Revendicări

1. Compoziție farmaceutică pentru eliberarea controlată, **caracterizată prin aceea că aceasta cuprinde:**

- cel puțin o substanță activă, aleasă dintre pseudoefedrină, efedrină, fenilefrină, fenilpropanolamină, trapidil, hidrocodonă, cetirizină, efletirizină, hidroxizină, meclozină, buclizină, pentoxiverină, codeină, morfină, izomerii lor optici sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora;
- între 5 și 60% în greutate, față de greutatea totală a compoziției, din cel puțin un excipient selectat dintre matrice inerte, matrice hidrofile, matrice lipidice, amestecuri de matrice inerte și matrice lipidice, amestecuri de matrice hidrofile și matrice inerte, cu excepția amestecurilor cuprinzând un acid poliacrilic și cel puțin o matrice hidrofilă de tip celuloză;
- între 5 și 50% în greutate, față de greutatea totală a compoziției, din cel puțin un agent de alcalinizare solubil într-o fază apoasă în condiții de pH fiziologic, ales de la hidroxizi, carbonați, bicarbonați și fosfați de metal alcalin sau alcalino-pământos, borat de sodiu la fel ca și sărurile bazice ale acizilor organici; și
- opțional, unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic.

2. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** substanța activă este aleasă dintre pseudoefedrină, efletirizină, trapidil și hidrocodonă, izomerii lor optici sau sărurile lor acceptabile farmaceutic.

3. Compoziție farmaceutică, conform oricăreia dintre revendicările 1 și 2, **caracterizată prin aceea că** excipientul matrice este de tip hidroxipropilmetilceluloză.

4. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 3, **caracterizată prin aceea că** excipienții acceptabili farmaceutic se aleg dintre diluanți, lianți, agenți de dezintegrare, lubrifianți, agenți pentru mascarea gustului, agenți de aromatizare, agenți de colorare sau agenți de acoperire.

5. Procedeu pentru prepararea unei compoziții farmaceutice definită în revendicările 1...5, **caracterizat prin aceea că** acesta cuprinde următoarele etape succesive:

- prepararea unui amestec omogen conținând componentele a, b și c și alți excipienți prezenți opțional;
- tablețarea amestecului omogen obținut în etapa i, opțional, după granulare.

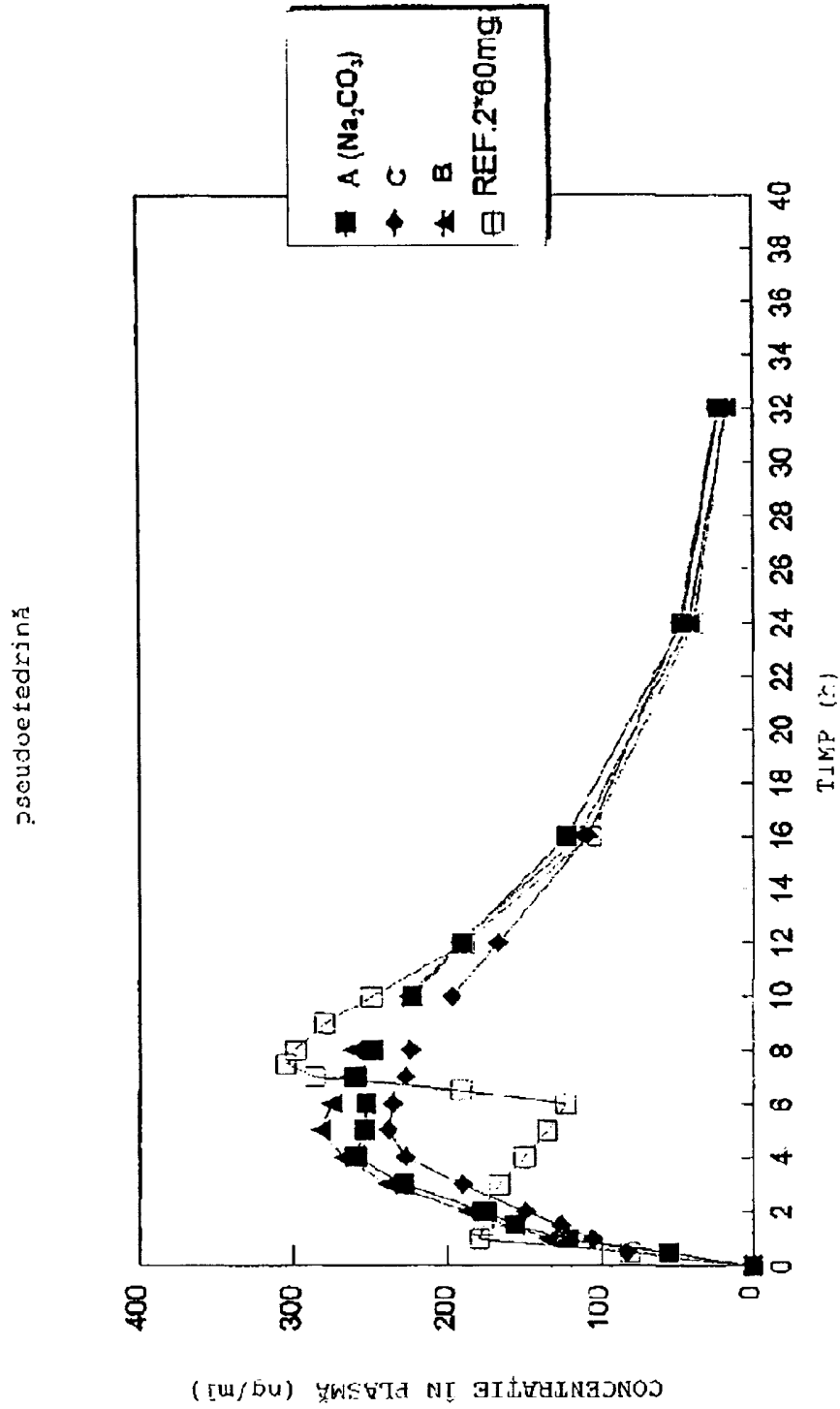


Fig. 1

trapidil - tablete I fără agent alcalin

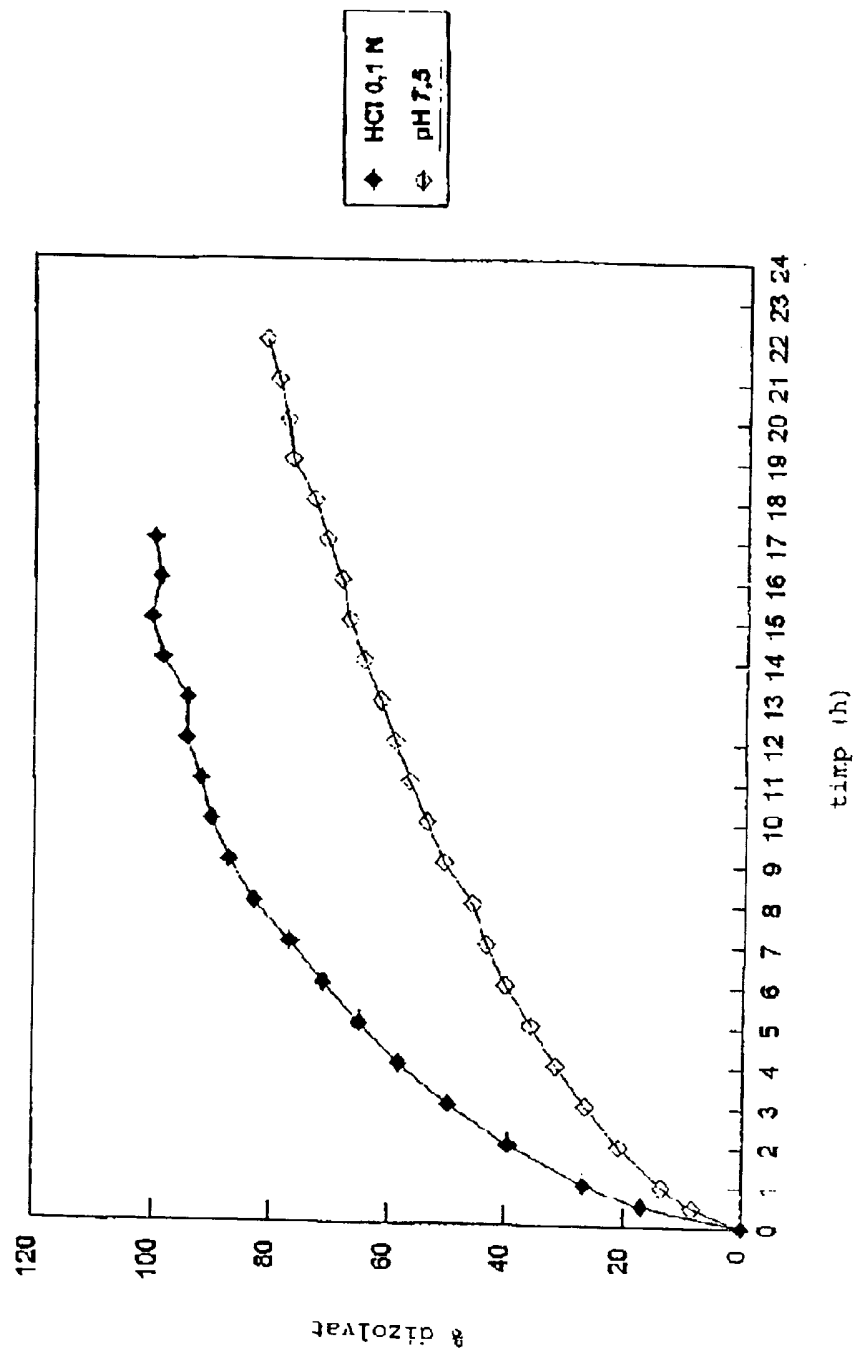


Fig. 2

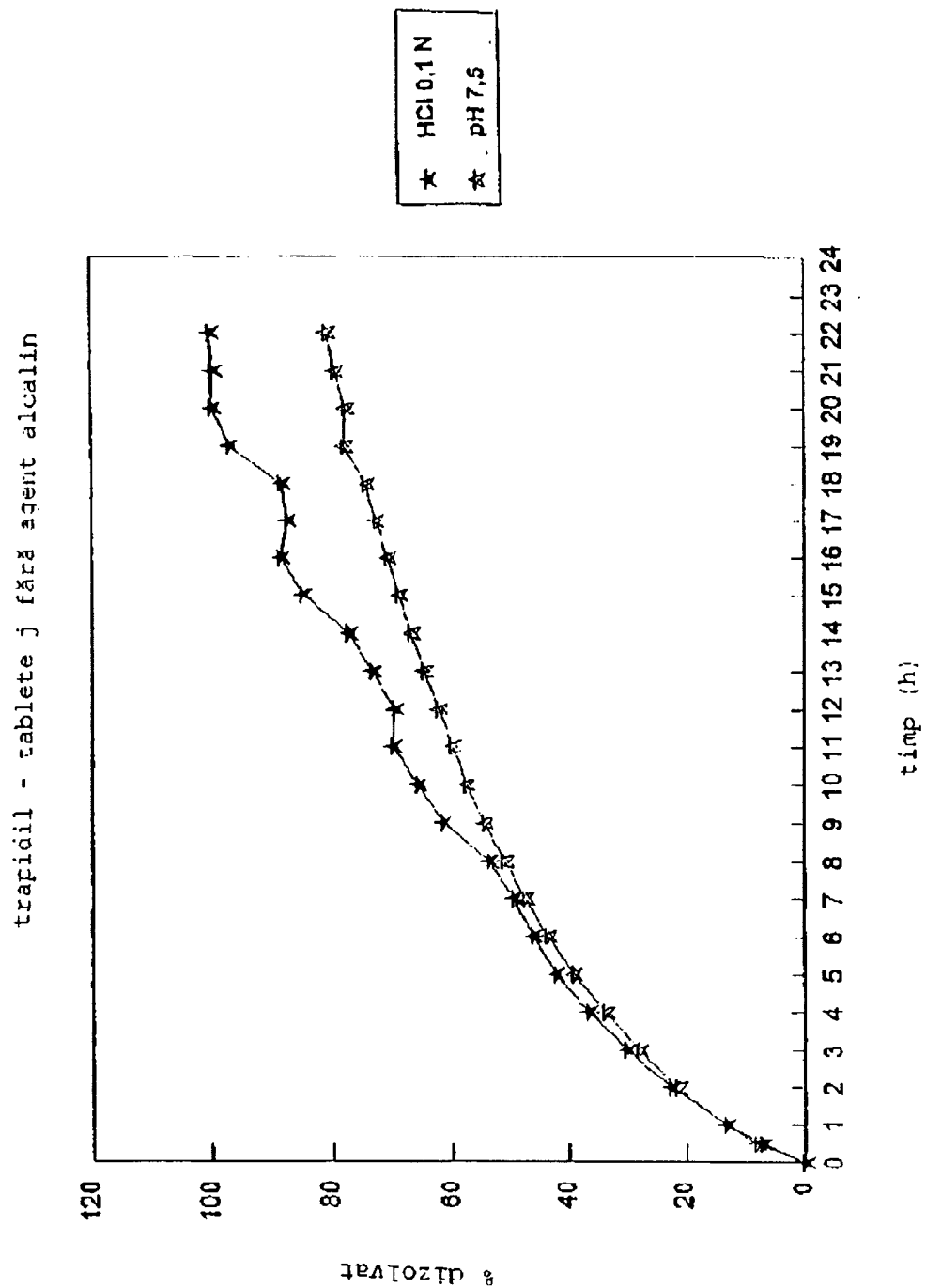


Fig. 3

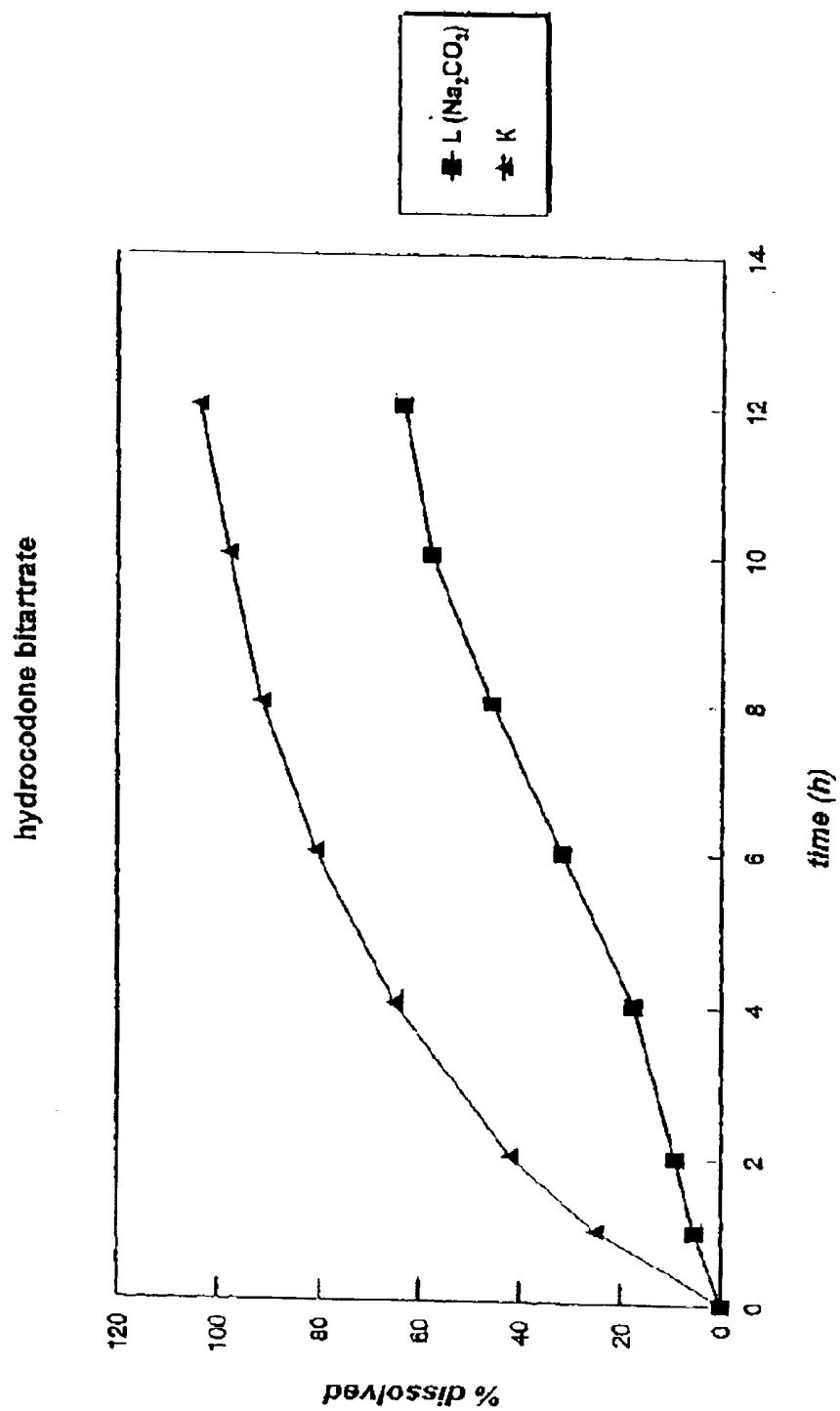


Fig. 4

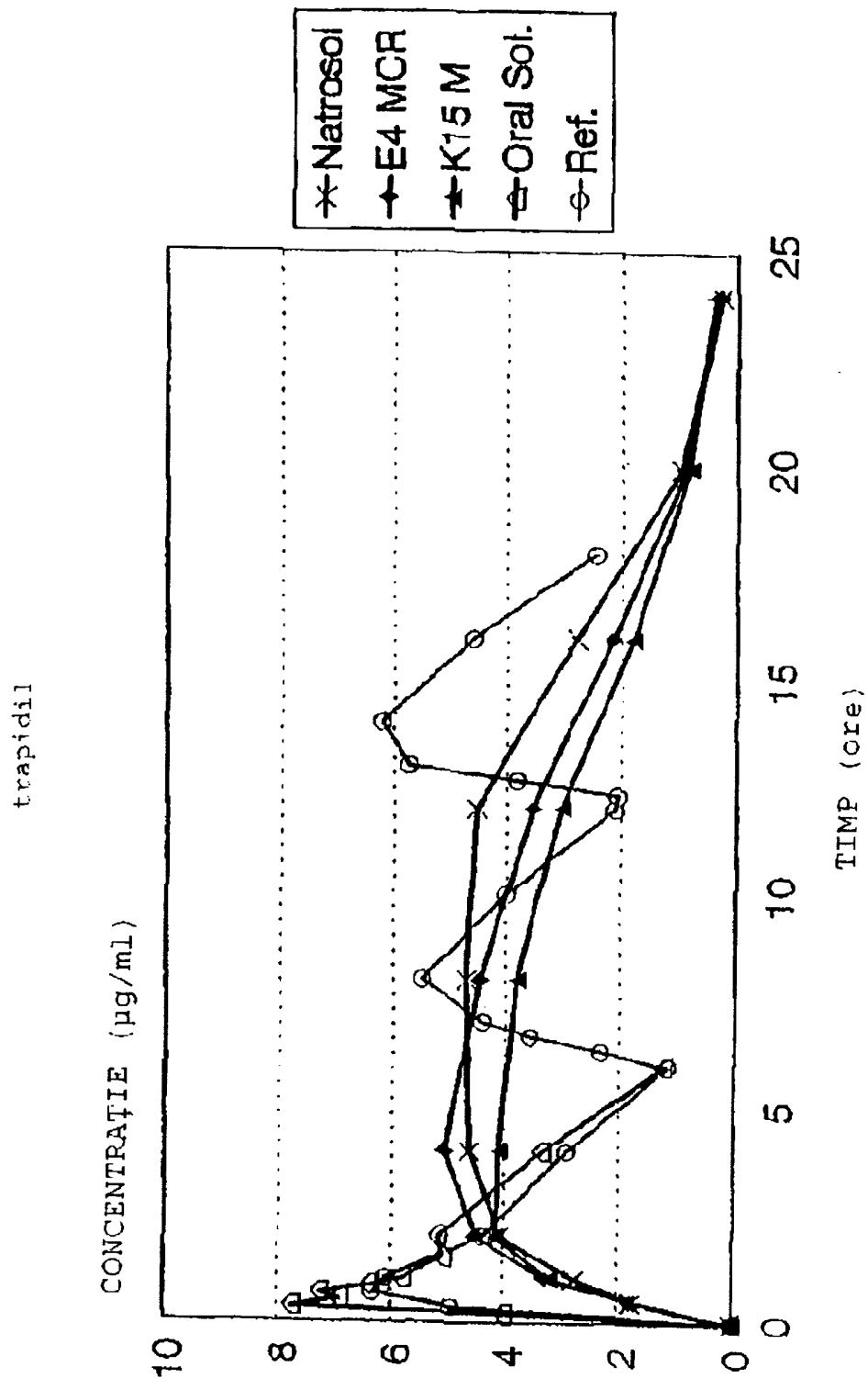


Fig. 5

