



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P920593 A2

HR P920593 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) MKP⁶: **A 61 K 9/22**

(21) Broj prijave:

P920593

(22) Datum podnošenja prijave patenta:

29.09.1992.

(43) Datum objave prijave patenta:

28.02.1995.

(60) Podaci iz bivšeg SZP-a:

⁽²¹⁾P-340/87; ⁽²²⁾04.03.1987.

(62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta:

(71) Podnositelj prijave:

Aktiebolaget Haessle, 43183 Moelndal, SE

(72) Izumitelj:

Lars-Erik Dahlinder, Raegkornsgaten 60, 431 40 Moelndal, SE

Mats Ove Johansson, Tangenvagen 13, 41743 Goeteborg, SE

John Anders Sandberg, Hoekegaardsgatan 57, 43138 Moelndal, SE

John Albert Sjogren, Honekullavagen 47 H, Moelnlycke 435 00, SE

(74) Zastupnik:

odvjetnica Dina Korper Žemva, Zagreb, HR

odvjetnik Zdenko Haramija, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **NOVI PREPARAT LIJEKA**

(57) Sažetak: Preparat s kontroliranim oslobađanjem koji sadrži veći broj netopivih slojeva na koje je nanesen jedan ili više farmaceutski aktivnih spojeva, postupak za njihovo dobivanje i upotreba u liječenju kada je potrebno kontrolirano oslobađanje farmaceutski aktivnog spoja.

HR P920593 A2

Područje izuma

5 Predstavljani izum se odnosi na nove farmaceutske preparate s kontroliranim oslobađanjem farmaceutski aktivnog spoja, na postupak za proizvodnju ovakvih preparata i na postupak za dobivanje kontroliranog oslobađanja farmaceutski aktivnog spoja.

Pozadina izuma

10 U medicinskom liječenju različitih bolesti, npr. kardiovaskularnih, gastrointestinalnih i kemoterapeutske bolesti, predstavlja prednost kada se u krvi postigne konstantna koncentracija lijeka koji se daje. Radi toga se zahtijeva kontrolirano oslobađanje lijeka iz farmaceutskih preparata.

15 Važno je da preparati s kontroliranim oslobađanjem isporučuju potrebnu količinu lijeka da bi se održavao odgovarajući i jednaki učinak tijekom cjelokupnog intervala terapijskog doziranja. To obično znači da je lijek potrebno davati konstantnom brzinom da bi se postigle jednake koncentracije davanog lijeka u krvi, što je od posebnog značaja za lijekove koji imaju male terapijske indekse, i.e. malu razliku između efektivne i toksične koncentracije. Odloženo i konstantno oslobađanje lijeka će također biti važno kod lijekova za lokalnu iritaciju kod kojih postoji potencijalan rizik prouzročavanja gastrointestinalnih poremećaja kada se daju u velikim lokalnim koncentracijama ili kod lijekova koji imaju kratko poluvrijeme eliminacije. U posljednjem slučaju rjeđe davanje i tako bolja prilagodba pacijenta (cf. Hayes R.B. et al. Clin. Pharm. Therap. (1977), 22, str. 125-130) se može postići preparatima s kontroliranim oslobađanjem u usporedbi s konvencionalnim oblicima doziranja.

25 Lijek se može davati na kontrolirani način preko bilo kojeg načina davanja ali poželjno preparati moraju imati nešto zajedničkog, npr. da daju kontrolirano i reproduktivno oslobađanje lijeka i zbog reproduktivne apsorpcije, da nemaju toksične ili iritirajuće sastojke i da budu pogodni za lijekove visokih doza.

30 Primjeri sustava za davanje lijeka za oralnu upotrebu s kontroliranim oslobađanjem lijeka su npr. tablete s usporenim oslobađanjem tipa netopive matrice, kao što je Durules^R, i osmotski aktivna tableta, OROS^R. OROS^R sustav je opisan u U.S. Patentu 4 036 227 i u dodatku British Journal of Clinical Pharmacology (1985), 19, 69S-76S od Theeuwes F et al. Sastoji se od jezgre, tablete koju čini supstancija lijeka kao glavni sastojak koji je okružen polupropusnom polimernom membranom kroz koju su probušeni mali otvori. DE-A-2030501 opisuje preparat tipa matrice koji sadrži amorfnu silicij dioksid. Aktivni spoj se oslobađa difuzijom kroz matricu. Gornji primjeri su sustavi jedne jedinice sa svom supstancijom lijeka koncentriranom u jednoj jedinici, dok je ovaj izum na principu više jedinica.

35 iz GB-A-154214 poznat je preparat koji sadrži organski noseći materijal za koji je aktivni spoj fizički ili kemijski vezan te staklasti materijal u kontaktu sa spomenutim nosećim materijalom. Staklo sadrži topive metalne ione. Oslobađanje lijeka je vođeno otapanjem metalnih iona iz staklenog materijala zahvaljujući postupku izmjene iona. Očigledno, staklo nije netopivi inertni spoj u preparatu.

40 Nekoliko prednosti sa depo-preparatima, koje obuhvaćaju veći broj malih jedinica, opisano je u literaturi. Tako je, na primjer, moguće dobiti reproduktivnost pražnjenja jedinica iz želuca u tanko crijevo kada su djelići manji od 1-2 mm (cf. Bogentoft C. et al: Utjecaj hrane na apsorpciju acetilsalicilne kiseline iz unutarnje obloženih oblika doziranja. Europ. J. Clin. Pharmacol. (1978), 14, 351-355). Disperzija po velikoj površini u gastrointestinalnom kanalu može dati veće ukupno reproduktivno vrijeme za prolaženje, što je prednost u procesu apsorpcije (cf. Edgar B. et al: Usporedba dva unutarnje obložena preparata acetyl-salicilne kiseline praćenjem stalnih nivoa salicilne kiseline i njenih metabolata u krvi i urinu. Biopharmaceutics & Drug Disposition, (1984), 5, 251-260). Uz to, preparat s više jedinica je pogodniji od onog s jednom jedinicom lijeka kada se doza raspoređuje u unutrašnjosti organizma. Rizik od lokalne iritacije i akumulacije nekoliko doza zbog kontrakcije u kanalu za ulaz namirnica je također, smatra se, niži, (cf. McMahan F.G. et al: Gornje gastrointestinalne lezije nakon kalij kloridnih dopuna: Kontrolirana klinička proba The Lancet, Nov 13, 1059 -1061).

55 Daljnje prednosti višestrukog jediničnog preparata je da se on može podijeliti u manje porcije od kojih sve imaju iste osobine apsorpcije. To omogućuje postizanje veće fleksibilnosti i selektivnost veličine doze.

Pregled izuma

60 Predstavljani izum se odnosi na novi tip preparata koji daju kontrolirano oslobađanje jednog ili više farmaceutski aktivnih spojeva.

Preparat se sastoji od velikog broja malih netopivih malih dijelova, jezgri, koje su presvučene s farmaceutski aktivnim spojem. Jezgre imaju veličinu od 0,1 do 2 mm, poželjno od 0,1 do 0,5 mm, i sastoje se od netopivog inertnog materijala. Netopivi znači da je materijal netopiv u vodi, fiziološkim fluidima ili tekućinama koje se obično koriste za intravenoznu infuziju. Primjeri netopivih inertnih materijala su silicijdioksid, ili mali dijelovi plastičnih smola. Pogodni tipovi plastičnih materijala su farmaceutski prihvatljive plastike, kao što su polipropilen ili polietilen, poželjno polipropilen. Materijal jezgre treba imati standardnu veličinu i oblik, poželjno sferičan s ujednačenom površinom. Poželjno bi materijal jezgre trebao imati dovoljno veliku gustoću koja bi omogućila postupak za fluidiziranje. Dalje, važno je da materijal jezgre ima visoki stupanj čistoće, tj. da je oslobođen topivih kontaminirajućih spojeva.

Farmaceutski aktivan spoj se nanosi na materijal jezgre štrcanjem iz otopine. Aktivni spoj pri tome formira kompaktni sloj na netopivoj jezgri. Upotrebljeni farmaceutski aktivni spojevi su spojevi s kardiovaskularnim, gastrointestinalnim ili kemoterapeutskim efektom, posebno adrenergički beta-blokirajući agensi i antibiotici. Primjeri pogodnih farmaceutski aktivnih spojeva koji se mogu nanijeti na materijal jezgre u soli alprenolola, metoprolola, kvinidina, magnezija i ampicilina. Dobiveni mali dijelovi ili slojevi imaju veličinu od 0,2 do 3,0 mm, poželjno od 0,3 do 1,0 mm. Moguće je, međutim, formirati preparate s kontroliranim oslobađanjem prema gornjoj metodi za većinu lijekova za koje se ovakav preparat zahtjeva, pod uvjetom da se mogu otapati u otapalu koji se može isušiti tijekom obrade.

Slojevi prema izumu su kompaktni, što znači da je njihova poroznost manja od 15 postotaka.

Slojevi su presvučeni polimernom membranom koja modificira i kontrolira oslobađanje lijeka. Polimerna membrana može oslobađati lijek prema različitim profilima oslobađanja, npr. u ovisnosti o pH, unutarnje obloge, neovisno o pH, sa ili bez vremenskog zastoja. Najznačajnija primjena je kontrolirano oslobađanje neovisno o pH u opsegu pH od 1 do 8. Primjeri pogodnih polimernih materijala su etil celuloza, hidroksipropilmetil celuloza, hidroksipropil celuloza, hidroksipropilmetil ftalat (npr. HP 55), acetat ftalat celuloze, Eudragit[®] RL, Eudragit[®] RS. Etil celuloza se može upotrijebiti sama ili u kombinaciji s npr. polimerom topivim u vodi kao što je hidroksipropilmetil celuloza da bi se podesila permeabilnost presvučenog sloja.

Etil celuloza je dostupna s različitim stupnjevima viskoziteta. U niže danim primjerima, upotrijebljene su kvalitete etil celuloze sa 10, 50 ili 100 cps, ali su također pogodni i drugi tipovi etil celuloze.

Eudragit[®] je trgovačko ime za veliki broj supstancija za oblaganje filmom na bazi akrilne smole koje proizvodi Rohm Pharma. Npr. Eudragit RL i RS su kopolimeri sintetizirani iz estera akrilne i metakrilne kiseline s niskim sadržajem kvaterernih amonijevih skupina. Molarni odnos ovih amonijevih skupina prema neutralnom ostatku (estera (met)akrilne kiseline je 1 : 20 za Eudragit[®] RL i 1 : 40 za Eudragit[®] RS, što rezultira u različitim karakteristikama permeabilnosti. Druge varijante Eudragita, koje se mogu upotrijebiti, su Eudragit L, Eudragit S i Eudragit E.

Polimernoj otopini se mogu dodati pigmenti i/ili plastifikatori radi poboljšanja tehničkih osobina membrane ili modificiranja karakteristika oslobađanja. Primjeri plastifikatora, koji se mogu upotrijebiti, su citratni esteri, acetilirani monogliceridi i glicerintriacetat.

Novi preparat ima nekoliko prednosti, npr. mali dijelovi, koji sadrže visoki postotak aktivnog sastojka nisu zaprljani topivim inertnim spojevima, što je slučaj kada su jezgre, npr. laktose ili šećera, presvučene terapijski aktivnim spojem. Ovo je naročito važno kod korištenja preparata za parenteralno davanje.

Korištenjem malih dijelova niske gustoće, npr. silicij dioksida kao materijala za jezgru, moguće je dobiti slojeve (granule) visokih koncentracija aktivnog spoja, što je prednost kod preparata s visokim doziranjem, npr. magnezij klorida.

Prednost s novim preparatom je ta da je obično potreban manje polimeran materijal da bi se postiglo odgođeno oslobađanje lijeka kada se na netopivu jezgri nanosi aktivni spoj u usporedbi s preparatima koji imaju jezgru od topivog materijala presvučeni aktivnim spojem (cf. Crtež 1). Preparat prema izumu može se davati na različite načine, npr. oralno ili parenteralno. Primjer intravenoznog davanja je uređaj za intravenozno davanje lijeka opisan u EP-B1-59694.

Kada se koriste presvučeni slojevi aktivnog spoja prema ovom izumu za oralnu primjenu, moguće je oblikovati preparatu obliku granula koje su pune i čvrste želatinozne kapsule, pune i čahure ili oblikuju u tablete, a da još uvijek daju željeni profil koncentracije u krvi i trajanje efekta nakon davanja.

Kada se mali slojevi tabletiraju, oni se miješaju s aditivima koji sadrže npr. mikrokristalnu celulozu, kao što je Avicel[®], koji poboljšava osobine tabletiranja i olakšava dezintegraciju tablete da bi se oslobodili individualni slojevi.

Izumom je omogućeno dobivanje smanjene frekvencije doziranja a da se pritom ima gotovo konstantna koncentracija lijeka u krvi tijekom čitavog perioda sve dok se ne da slijedeća doza. Često je s novim preparatom dovoljna samo jedna doza dnevno.

- 5 Postupak za proizvodnju preparata s kontroliranim oslobađanjem predstavlja daljnji aspekt izuma. Farmaceutski aktivni spoj se topi u pogodnoj otopini, npr. metilen oksidu, etanolu, izopropil alkoholu ili vodi i štrca preko jezgri od netopivog materijala u tornju za presvlačenje ili poželjno u fluidiziranom sloju i otopina se osuši. Dobiveni slojevi se potom presvlače s gore opisanim polimernim slojem. Polimerna smjesa se topi u otopini kao što je etanol, izopropil alkohol i/ili metilen klorid. [trcanje se može vršiti u tornju za presvlačenje, ali se poželjno vrši u fluidiziranom sloju.
- 10 Etil celuloza se također može nanijeti iz vodene disperzije (lateksa).

Preparat prema izumu je naročito pogodan kada se traži kontrolirano i konstanto oslobađanje terapijski aktivnog spoja. Postupak za kontrolirano oslobađanje terapijski aktivnih spojeva je daljnji aspekt izuma.

- 15 Izum je detaljno opisan u slijedećim primjerima:

PRIMJERI

Primjer 1

20

Jezgra

Metoprolol fumarat	1440g
Metilen klorid	9618g
Etanol 95%	3888g
25 SiO ₂ (0,15-0,25 mm)	375g

Polimerni sloj

Etil celuloza 10 cps	265,6g
Hidroksipropilmetil celuloza	58,4g
30 Acetiltributilcitrat	36,0g
Metilen klorid	6241g
Izopropil alkohol	1544g

- 35 U granulatoru s fluidiziranim slojem metoprolol fumarat je štrcan preko jezgri silicij dioksida iz 95% etanola. 400 g tako oblikovanih slojeva (frakcija 0,4 - 0,63 mm) je presvučeno polimernom otopinom koja je sadržavala etil celulozu 10 cps, hidroksipropilmetil celulozu i acetiltributilcitrat, štrcanjem otopine spomenutih supstancija u metilen kloridu i izopropil alkoholu. Presvučeni slojevi su potom punjeni u čvrste želatinozne kapsule.

Primjeri 2-3 i Referentni 1

40

Jezgra

	2	3	Referentni
Metoprolol sukcinat	1440 g	1440 g	1440g
Metilen klorid	9618 g	9618 g	9618g
Etanol 95%	3888 g	3888 g	3888g
SiO ₂ (0,15-0,25 mm)	375 g		
Staklo (0,2 mm)		375 g	
NaCl (0,15- 0,25 mm)			375g

Polimerni sloj

400 g granula (frakcija 9m4 - 0,5 mm) kao gore, presvučene su s preparatom koji obuhvaća

Etil celuloza 10 cps	52,3 g
Acetiltributilcitrat	8,6 g
Metilen klorid	1111 g
Izopropil alkohol	218 g

- 45 Metoprolol sukcinat je ištrecan preko jezgri silicij dioksida, stakla i natrij klorida, respektivno, iz otopine 95 % etanola i metilen klorida. Oblikovani slojevi su presvučeni s polimernom otopinom koja sadrži etil celulozu 10 cps i acetiltributilcitrat otopljen u metilen kloridu i izopropilalkoholu putem štrcanja. Crtež 1 ilustrira kumulativno oslobađanje metoprolol sukcinata tijekom 20 sati. Kako se može vidjeti sa crteža, kontrolirano i skoro konstantno oslobađanje aktivnog spoja je postignuto kada je aktivni spoj nanesen na silicij dioksidnu ili staklenu jezgru, dok topiva

jezgra natrij klorida rezultira u značajno visokoj početnoj brzini oslobađanja, što je također ilustrirano na Crtežu 2 (Referentni 2 niže), gdje je topivi kalij klorid upotrijebljen kao materijal za jezgru.

Referentni 2

5

Jezgra

Metoprolol sukcinat	2000 g
KCl (0,1- 0,2 mm)	400 g
Metilen Klorid	13360 g
Etanol 95 %	7900 g

400 g granula prema Referentnom primjeru 2 je presvučeno s preparatom koji obuhvaća

Polimerni sloj

Etil celuloza 10 cps	135,3 g
Eudragit ^R RS	27,4 g
Acetiltributilcitrat	27,4 g
Metilen klorid	4469 g
Izopropil alkohol	661 g

10

Granule su oblikovane kao što je opisano u prethodnim primjerima.
Primjeri 4-6

Jezgra

	P r i m j e r		
	4	6	6
Metoprolol sukcinat	1440 g	1440 g	1440 g
Metilen klorid	9618 g	9618 g	9618 g
Etanol 95 %	3888 g	3888 g	3888 g
SiO ₂ (0,15 - 0,2 mm)	375 g		
SiO ₂ (0,25-0,3 mm)		375 g	
SiO ₂ (0,4 - 0,5 mm)			375 g

15 400 g granula prema primjerima 4 - 6 presvučeno je preparatom koji obuhvaća

Polimerni sloj

granulati prema primjerima

	4	5	6
Etil celuloza 1 cps	187,2 g	144,0 g	92,2 g
Hidroksipropilmetil celuloza	46,8 g	36,0 g	23,0 g
Acetiltributilcitrat	26,0 g	20,0 g	12,8 g
Metilen klorid	4428 g	3408 g	2168 g
Izopropil alkohol	1114 g	858 g	546 g

20 Preparati su formulirani kako je gore opisano. U priloženoj Tablici 1 dano je oslobađanje metoprolol sukcinata tijekom 20 sati. Svi preparati su dali kontrolirano oslobađanje lijeka tijekom dugačkog perioda vremena.

Primjer 7

25

Jezgra

Magnezij klorid, heksahidrat	1100 g
Etanol 99,5 %	6200 g
Silicij dioksid (0,15 - 0,30 mm)	400 g

Polimerni sloj

Etil celuloza 50 cps	533 g
Metilen klorid	14107 g
Izopropil alkohol	5481 g

30 Magnezij klorid (MgCl₂) je štrcan preko jezgri silicij dioksida iz 99,5 % otopine etanola 400 g slojeva, koji su tako oblikovani, presvučeno je etil celulozom 50 cps iz otopine metilen klorida i izopropil alkohola da bi se dobile granule

koje sadrže 347 mg/g magnezij klorida ($MgCl_2$). Oslobođanje lijeka in vitro je bilo 38 % nakon 1 h, 58 % nakon 2 h i 82 % nakon 6 sati.

Primjer 8

5

Jezgra

Ampicilin - Na	600g
Etanol 95%	894g
Pročišćena voda	1020g
Staklo (0,5 mm)	500g

Polimerni sloj

Etil celuloza 100 cps	15 g
Metilen klorid	600 g
Izopropil alkohol	150 g

10 Ampicilin - Na je štrcan preko jezgri od stakla i otopine etanol/voda. 500 g ampicilin-Na slojeva je nakon toga presvućeno s polimernom otopinom etil celuloze 100 cps u metilen klorid/izopropil alkoholu. Poslije 40 minuta in vitro otapanja 50% sadržaja lijeka je bilo oslobođeno iz slojeva.

Primjer 9

15

Jezgra

Metoprolol sukcinat	1440g
Metilen klorid	9618g
Etanol 95%	3888g
SiO ₂ (0,15- 0,25 mm)	375g

Polimerni sloj

Etil celuloza N-10	166,2g
Hidroksipropilmetil celuloza	39,0g
Acetiltributilcitrat	22,8g
Metilen klorid	3889 g
Izopropil alkohol	978 g

Aditivi za tablete

Mikrokristalna celuloza	429,3 g
Kukuruzni škrob	67,1 g
Laktoza u prahu	40,3 g
Polividon	55,5 g
Pročišćena voda	314,7 g
Magnezij stearat	1,2 g

Prevlaka za tablete (12.500 tableta)

Hidroksipropilmetil celuloza 6 cps	159,6 g
Polietilen glikol 6000	39,9 g
Boja Titan Dioksid	39,9 g
Pročišćena voda	1356 g
Parafin	16, g

25 Metoprolol sukcinat je štrcan preko jezgri silicij dioksida prema postupku opisanom u prethodnim primjerima. 400 g tako dobivenih slojeva (frakcije 0,4 - 0,63 mm) je presvućeno gore opisanim polimernom otopinom. Presvućeni slojevi metoprolol sukcinata su pomiješani s aditivima u jednakim količinama i nakon dodavanja Mg-stearata 0,1 %, suha smjesa je komprimirana u tablete. Konačno, tablete su presvućene u tornju za presvlačenje s gore opisanom polimernom otopinom.

30

Vrlo mali dijelovi, 0,15 - 0,25 mm, gustog SiO₂ upotrijebljenog kao materijal za jezgru, omogućava visoki sadržaj lijeka u malim slojevima koji su oblikovani (0,4 - 0,63 mm) i tako je smanjena veličina finalnog proizvoda.

Tablica 1 zbrojeno prikazuje podatke o oslobođanju lijeka prema primjerima 1 - 6 i 9 i referentnim primjerima 1 i 2.

Biofarmaceutske studije

Oralna primjena ovog izuma (Primjer 9) je ilustrirana na crtežu 3. Više jedinični sustav je primijenjen na metoprolol sukcinat radi pronalaženja preparata za doziranje jednom dnevno s profilom jednake koncentracije u krvi tijekom 24 sata.

Jedna doza od 190 mg metoprolol sukcinata (ekvivalentno s 200 mg metoprolol tartarata) u preparatu s kontroliranim oslobađanjem prema ovom izumu je dana desetorici zdravih muških primatelja. Koncentracije u krvi metoprolola su uspoređivane s koncentracijama u plazmi poslije jednostruke doze tablete s usporenim oslobađanjem (Durules^R) bazirane na principu netopive matrice koja sadrži 200g metoprolol tartarata. Kao što se može vidjeti, preparat prema izumu dao je skoro konstantnu koncentraciju metoprolola u krvi, dok su tablete s matricama dale neželjeni visoki pik koncentracije u krvi tijekom prvih sati nakon davanja.

Smatra se da je najbolji način izvođenja izuma za sada primjer 9.

Tablica 1 Kumulativno in vitro oslobađanje metoprolola u fosfatnom puferu na pH 6.8. Metoda: USP aparat No. II, rotacija na 100 rpm

Primjer No.	Crtež No.	Materijal jezgre	Koncentracija metoprolola u sloju mg/g	Postotak oslobađanja tijekom vremena											
				1	2	3	4	6	8	10	12	14	16	18	20
1		SiO ₂	434	1	2	5	11	25	39	52	62	69	74	78	81
2	1	SiO ₂	703	9	15	22	27	38	47	56	64	71	78	84	88
3	1	staklo	688	12	20	28	34	45	55	63	71	77	84	89	92
Ref.1	1	NaCl	686	5	32	51	65	81	89	93	96	98	99	100	100
Ref.2	2	KCl	619	8	23	32	40	53	63	73	79	84	87	90	92
4		SiO ₂	513	1	2	3	8	21	34	48	61	72	80	84	88
5		SiO ₂	565	1	2	4	8	19	29	40	51	62	71	78	83
6		SiO ₂	620	4	8	12	17	28	37	46	54	62	68	74	79
9	3	SiO ₂	533	7	13	18	23	33	43	52	61	69	76	82	86

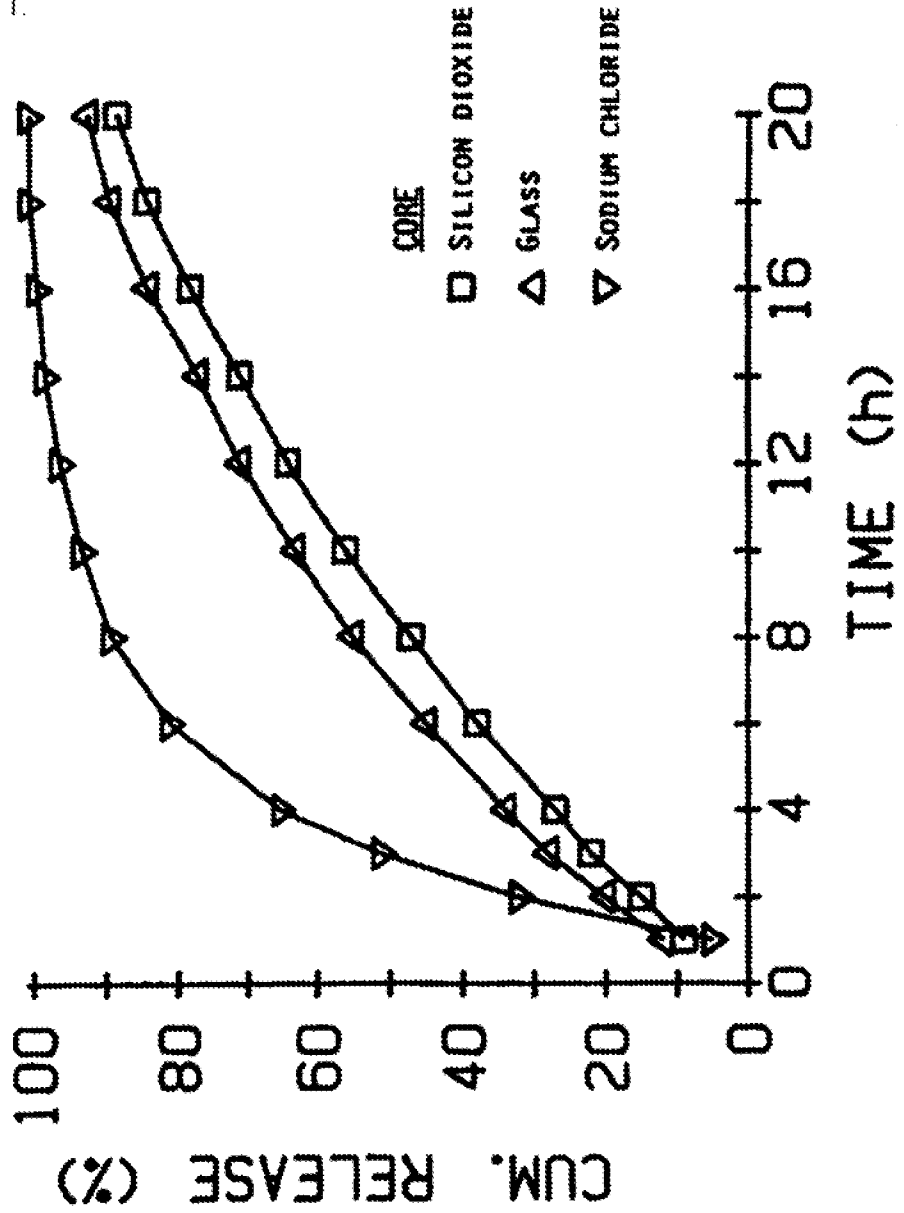
PATENTNI ZAHTJEVI

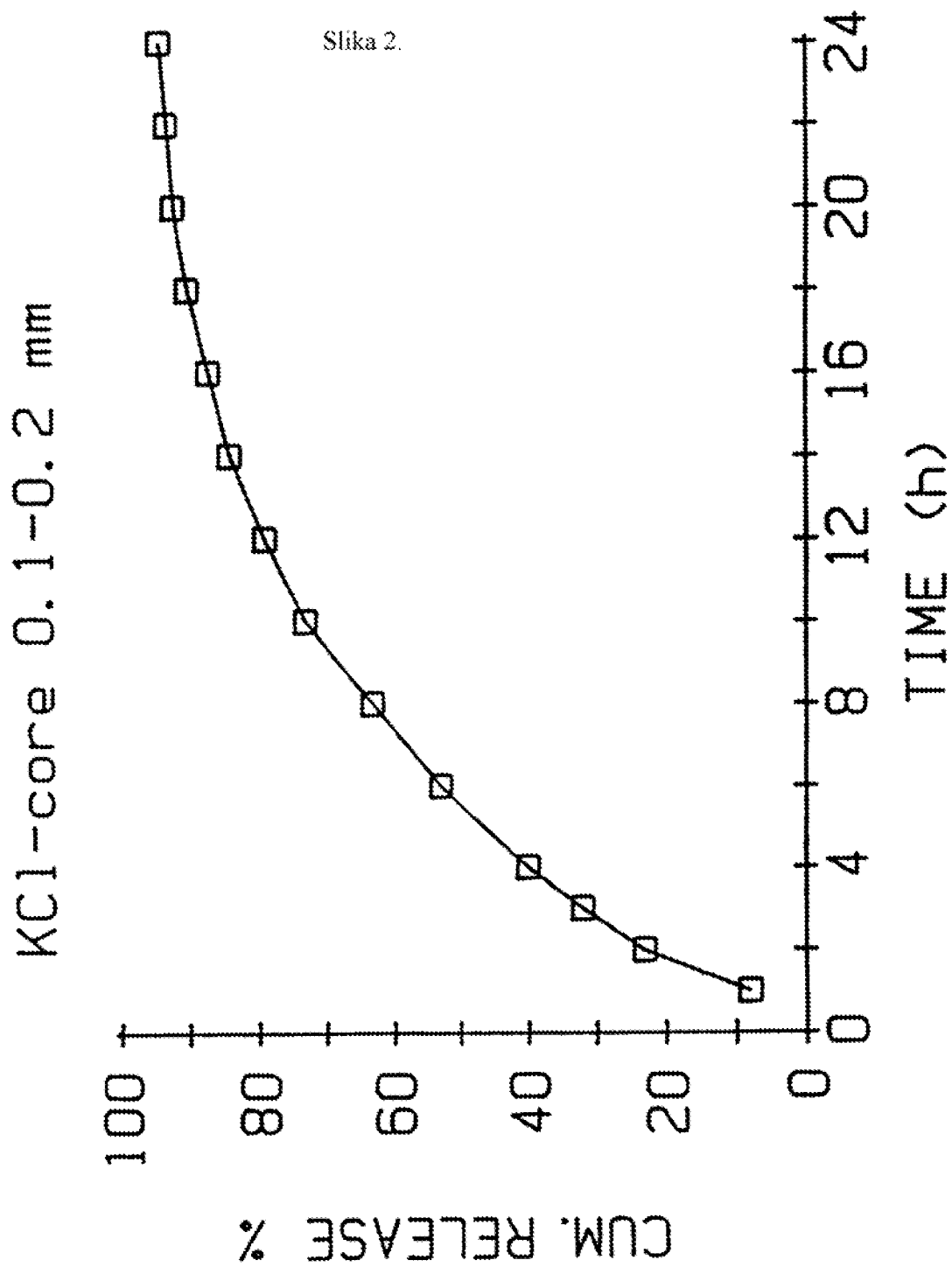
- Slojevi za kontrolirano oslobađanje s membranom koja kontrolira oslobađanje lijeka, **naznačeni time**, što sadrže jedno ili više farmaceutski aktivnih spojeva nanesenih na kompaktnu jezgru od netopivog materijala, pri čemu aktivni spoj formira kompaktni sloj na netopivoj jezgri, a ovaj kompaktni sloj se dalje presvlači polimernom membranom za kontrolirano oslobađanje.
- Slojevi prema zahtjevu 1, **naznačeni time**, što je veličina malih dijelova u materijalu jezgre od 0,1 do 2 mm, a veličina jezgre presvučene farmaceutski aktivnim spojem od 0,2 do 3,0 mm.
- Slojevi prema zahtjevu 2, **naznačeni time**, što materijal jezgre ima veličinu od 0,1 do 0,5 mm, a spomenuti materijal jezgre presvučen farmaceutski aktivnim spojem ima veličinu od 0,3 do 1,0 mm.
- Slojevi prema zahtjevu 1, **naznačeni time**, što je materijal jezgre silicij dioksid.
- Slojevi prema zahtjevu 1, **naznačeni time**, što materijal jezgre predstavljaju mali dijelovi stakla.
- Slojevi prema zahtjevu 1, **naznačeni time**, što oni sadrže farmaceutski aktivni spoj za koji se ne želi trenutačno oslobađanje lijeka.
- Slojevi prema zahtjevu 1, **naznačeni time**, što se farmaceutski aktivni spoj treba davati oralno ili parenteralno.
- Slojevi prema zahtjevu 1, **naznačeni time**, što se farmaceutski aktivni spoj koristi u kardiovaskularnoj, gastrointestinalnoj ili kemoterapeutskoj oblasti.
- Slojevi prema zahtjevu 1, **naznačeni time**, što je farmaceutski aktivni spoj sol adrenergičnog betablokirajućeg agensa.
- Slojevi prema zahtjevu 1, **naznačeni time**, što je farmaceutski aktivni spoj antibiotik.
- Postupak za dobivanje slojeva za proizvodnju proizvoda s kontroliranim oslobađanjem, **naznačeni time**, što se farmaceutski aktivni spoj otopljen u otopini nanosi na jezgru od netopivog materijala s veličinom od 0,1 do 2 mm, otapalo se isušuje i slojevi presvuču kompaktnim slojem aktivnog spoja i s veličinom od 0,2 do 3,0 mm tako oblikuju, nakon čega se dobiveni slojevi dalje presvlače polimernom membranom za kontrolirano oslobađanje.
- Postupak za dobivanje kontroliranog oslobađanja terapijski aktivnog spoja **naznačeni time**, što se preparat prema zahtjevu 1 daje primatelj u kojem je potrebno kontrolirano oslobađanje spomenutog terapijski aktivnog spoja.

SAŽETAK

5 Preparat s kontroliranim oslobađanjem koji sadrži veći broj netopivih slojeva na koje je nanesen jedan ili više farmaceutski aktivnih spojeva, postupak za njihovo dobivanje i upotreba u liječenju kada je potrebno kontrolirano oslobađanje farmaceutski aktivnog spoja.

Slika 1.





Slika 3.

MEAN (n=10) PLASMA CONCENTRATIONS OF METOPROLOL
 AFTER SINGLE-DOSE ADMINISTRATION. DOSE:
 METOPROLOL CORRESP. 200 MG TARTRATE SALT

