

(19)



VALSTYBINIS PATENTŲ BIURAS

(10) **LT 3201 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **3201**

(51) Int.Cl.⁵: **A61K 9/22**

(21) Paraiškos numeris: **IP839**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 08 04**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 08 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1995 03 27**

(31,32,33) Prioritetas: **P4225730.1, 1992 08 04, DE**

(72) Išradėjas:

**Eberhard Nurnberg, DE
Erhard Seiller, DE
Stefan Ritsert, DE**

(73) Patento savininkas:

**MERZ + CO. GmbH CO., Eckenheimer Landstrasse 100-104,
6000 Frankfurt am Main 1, DE**

(74) Patentinis patikėtinis:

**Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001
Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:

**Kietos farmacinės dozuotos vaistų formos su memantinu, turinčios prailgintą dviejų
stadijų atpalaidavimo profilį, ir jų gavimaas**

(57) Referatas:

Šis išradimas apima kietas farmacines kompozicijas dozuotoje formoje, turinčias aktyvų ingredientą arba pagrindą, ypač memantiną, kurios įgyvendina prailgintą dviejų fazių vaisto išsiskyrimą, ir kurios yra charakterizuojamos buvimu matricoje dviejų - vandenyje tirpios ir vandenyje netirpios kazeino druskos, ypač natrio ir kalcio kazeinatų plačiose proporcijų ribose, o jų bendras kiekis kompozicijoje yra tarp 5 ir 98 masės %, ir jų gavimo būdą.

Šis išradimas liečia kietas farmacines kompozicijas dozuotoje formoje, kurios įgyvendina prailgintą matrica reguliuojamą dviejų fazių vaisto išsiskyrimą, ir kuris yra charakterizuojamas matricoje buvimu abiejų -
5 vandenyje tirpios ir vandenyje netirpios kazeino druskos, ypač natrio ir kalcio kazeinatų buvimu, be to, bendras kiekis sudaro tarp 5 ir 98% nuo kompozicijos masės, ir jų gavimo būdą. Dalis arba visa netirpi kazeino druska gali būti pakeista į polivalentinio,
10 įskaitant ir bivalentinio, katijono druską arba tirpalą, tokio, kaip kalcio katijoną, pritaikytą tam, kad sudarytų vandenyje netirpią kazeino druską *in situ*. Išradimas ypač yra tinkamas kietų farmacinių dozuotų vaistų formų gaminimui, kuriose aktyviaja medžiaga arba
15 pagrindu yra memantinas.

Kietos oralinės vaistų kompozicijos arba preparatai, turintys prailgintą vaisto išsiskyrimą, taip vadinami retardantai, arba prailginto atpalaidavimo preparatai,
20 yra produktai, iš kurių aktyvus ingredientas atpalaiduojamas per prailgintą laiko periodą ir, vadinasi, rodo prolonguotą efektą, ko pasėkoje plazmos lygis būna pritaikytas terapinėms reikmėms.

Taip pat polifazinis vaisto atpalaidavimas gali būti panaudotas norimo terapinio tikslo pasiekimui. Tačiau, tai nebūtinai reiškia, kad ilgalaikės efektyvios tolygios kraujo koncentracijos yra pastoviai pasiekiamos. Dar daugiau, pastovūs pašaliniai efektai ir
25 nepageidautini lokalūs efektai skrandžio-žarnyno trakte veda į padidintas lokalines koncentracijas, to pasėkoje atitinkamai šokinėja plazmos lygiai, ko reikėtų vengti.
30

Standartiniai kietų farmacinių dozuotų formų gavimo būdai, turinčių prailgintą vaisto atpalaidavimo laiką,
35 yra tokie, kai aktyvi medžiaga daugeliu atveju turi prailginto atpalaidavimo savybes dėl to, kad yra

apvilкта įvairiais apvalkalais arba apvilкта makromolekuline medžiaga, iš kurios ji lėtai atsipalaiduoja.

5 Svarbiausiu reguliavimo būdu aktyviai medžiagai atsipalaiduoti iš kietos dozuotos formos yra padengimas plėvele ir matricos būdas. Padengimo plėvele būde, plėvelę sudarantis polimeras yra panaudojamas palaikyti aktyvios medžiagos atpalaidavimą difuzinio reguliavimo būdu. Tačiau toks priėjimas yra nepalankus, jeigu
10 ryjant oralinę dozuotą formą, plėvelė yra per anksti sugadinama kramtant arba įbrėžiant, tada atsipalaiduoja per didelis kiekis aktyviojo ingrediento, kuris gali iššaukti nepageidaujamą efektą, nes atsipalaiduoja vienkartinės vaisto dozės perteklius.

15 Matricoje reguliuojamame vaisto išskyrimo būde, kur naudojamos lipofolinės medžiagos, kaip antai, aukštesnieji alkoholiai, parafininiai vašakai arba netirpūs termoplastai, yra nepalanku, kad sintetiniai polimerai
20 ne tik kad turi įvairius kiekius nepageidautinų monomerų, bet kad, be to, visiškai išskiria vaistą iš matricos, ir dažnai yra neefektyvūs praktikoje.

JAV patente Nr. 4665081 aprašomas nifedepino sąstatas
25 gydymui oraliniu būdu, kuris turi kazeino ir neorganinius priedus, parinktus iš magnio silikato, oksido arba aliumometasilikato, sintetinio hidrotalko arba magnio aluminato, tuo būdu užtikrinama, su sąlyga, kad iš anksto yra pridėta skrandžio sulčių poveikiui
30 patvaraus pagalbinio agento, kad aktyvioji medžiaga neišsiskiria skrandyje, bet gana greitai išsiskiria žarnyne. Tokia vaistinio preparato pagaminimo technologija reikštų, iš vienos pusės, prailgintą išskyrimą, surištą su gydymo laiku, iš kitos pusės, dėl greito
35 ištirpimo žarnyne susidaranti didelė plazmos koncentracija yra nenorimo efekto rezultatas.

Pharm. Acta Helv. 66, N 4, p. 120-124 (1991) aprašomas ibuprofeno sąstatas, turintis kazeino arba želatinos, kuris yra priežastimi aktyviosios medžiagos ištirpimo ir išsiskyrimo padidėjusio greičio, atitinkamai.

5

Pharmaceutical Technology 9, p. 360-374 (1990) tiria natrio kazeinato buvimo poveikį į aktyviosios medžiagos išsiskyrimo greitį. Čia taip pat iškeliamas aprašomas padidintas ištirpimas, ypač chlortiazido ir hidrochlor-
tiazido.

10

EP-A 0447100 patente atskleidžiama vaistinio preparato gamybos technologija, leidžianti reguliuoti vaisto išsiskyrimą skrandyje ir žarnyne kaip atsaką į fermentų buvimą juose. Tam tikslui yra naudojama gelio matrica, pavyzdžiui, alginato arba karboksimetilceliuliozės, karagenino, arba panaši, kuri turi įterptą joje baltymą, tokį, kaip kalcio kazeinatas ir kuri turi, be to vaistinę ar maistinę medžiagą, kuri rišasi su baltymu. Todėl yra galimas reguliuojamas išsiskyrimas, toks efektas yra pasiekiamas proteino įjungimu į supantį matricą sudarantį gelį.

15

20

GB-A 2207353 patentas taip pat aprašo vaistinio preparato gamybos technologiją su reguliuojamu išsiskyrimu, turinčią algino rūgšties druskų mišinį be kalcio, ir kazeiną. Prailgintas išsiskyrimas yra paremtas supančios gelio matricos principu tokio tipo, kuris aprašytas aukščiau.

25

30

Iš technikos lygio aišku, kad turimos technologijos efektyviam ir realiam pailgintam vaisto išsiskyrimui, ypač daugialaipsnės išsiskyrimo farmacinės dozuotos formos, vis dar lieka reikalingomis.

35

Išradimas apima sekančias *inter alia*, atskirai arba kombinacijoje:

Kietas farmaceutines kompozicijas dozuotose formose, turinčias matrica reguliuojamas dvi išsiskyrimo stadijas, įjungiančias efektyvų kiekį, mažiausia vieno
5 farmaciškai aktyvaus ingrediento arba pagrindinės medžiagos, kur matrica susideda pagrindinai iš kombinacijos vandenyje tirpios kazeino druskos ir vandenyje netirpios kazeino druskos, o bendras vandenyje tirpios ir vandenyje netirpios kazeino druskų
10 kiekis sudaro 5% ir 98% visos farmacinės kombinacijos bendros masės; visas galimas druskas ir katijonus, kurie farmakologiškai priimtini; tokią kompoziciją, kurioje vandenyje tirpios ir vandenyje netirpios kazeino druskos yra tarp 10 ir 90 farmacinės
15 kompozicijos masės %, geriau kai tarp 30 ir 80 masės %, tokią kompoziciją, kurios farmacinėje kompozicijoje yra apie tarp 5 ir 95% vandenyje netirpios kazeino druskos bendro kazeino druskos kiekio, geriau kai apie tarp 20 ir 70 masės %; tokią kompoziciją, kurioje vandenyje
20 netirpia kazeino druska yra kalcio kazeinatas; tokią kompoziciją, kurioje vandenyje tirpia kazeino druska yra natrio kazeinatas; tokią kompoziciją, kurioje yra fermentas, tokią kompoziciją, kurioje fermentu yra pankreatinas arba pepsinas, arba abu, ir tokią
25 kompoziciją, kurioje aktyviu ingredientu yra memantinas.

Be to, gavimo būdas kietų farmacinių kompozicijų dozuotose formose, turinčiose matricos reguliuojamą
30 dviejų fazių vaisto išsiskyrimą, apimančią efektyvų kiekį, mažiausia vieno farmaciškai aktyvaus ingrediento arba pagrindinės medžiagos, kur matrica pagrindinai susideda iš kombinacijos vandenyje tirpios kazeino druskos ir vandenyje netirpios kazeino druskos,
35 apimantis suspaudimą, granuliavimą, presavimą, piliulių gamybą arba tabletavimą, sausu arba drėgnu būdu, mišinį, apimančią mažiausiai vieną aktyvų ingredientą

priede su abiem vandenyje tirpia ir vandenyje netirpia kazeino druska, arba, alternatyviai, vandenyje tirpia kazeino druska ir polivalentinio katijono druska arba tirpalu, kuris pavirsta į vandenyje netirpią kazeino druskos formą *in situ*, visas vandenyje tirpios ir vandenyje netirpios kazeino druskų kiekis priede galutinėje kompozicijoje yra tarp 5 ir 98 bendros farmacinės kompozicijos masės %, visas druskas ir katijonus, kurie farmakologiškai yra priimtini; toks būdas su visomis savybėmis, toliau parodytomis tam tikrai kompozicijai.

Pagal šį išradimą problema yra sprendžiama pateikiant kietas farmacinės kompozicijas dozuotose formose, turinčias farmaciškai efektyvų kiekį vienos ar daugiau aktyvios medžiagos ir įprastų pagalbinių agentų bei priedų, bet taip pat visą kiekį tarp 5 ir 98%, geriau, kai tarp 10 ir 90%, ir dar geriau tarp 30 ir 80% skaičiuojant nuo bendro kompozicijos svorio - kombinuojant vandenyje tirpias ir vandenyje netirpias kazeino druskas. Šio tipo farmacinė kompozicija gali būti apdorojama įprastu būdu ir duoda kietų dozuotų formų įvairovę, turinčią dviejų fazių matrica reguliuojamą prailgintą vaisto išsiskyrimą. Tai apima žinomas farmacinėje pramonėje procedūras, tokias, kaip spaudimas, granuliavimas, presavimas, piliulių gamyba arba tabletavimas sausu ar drėgnu būdu. Savaime aišku, kad galimos įvairių procedūrų kombinacijos, vedančios į norimo produkto gavimą bet kurioje vaistinėje formoje, tokioje, kaip tabletės, dražė, granulės ir kt. Aktyvios medžiagos kiekis gali būti varijuojamas plačiai, priklausomai nuo simptomų, kurie turi būti gydomi, ir nuo dozuotos vaisto formos tipo, pavyzdžiui, nuo 0,01 iki 90% skaičiuojant nuo bendro farmacinės kompozicijos svorio.

Visiškai netikėtai buvo nustatyta, kad kietų dozuotų vaistų formų farmakokinetinės savybės pagal šią išradimą nenukenčia nuo gamybos būdo ar variacijų, išskylančių praktikoje, pavyzdžiui, panaudojant suspaudimo jėgas.

5

Kazeinas tinkamas tas, kuris yra komercinis produktas, molekulinis svoris ir vandens kiekis jame gali stipriai keistis, pavyzdžiui, molekulinis svoris tarp 18000 ir 30000 daltonų - priklausomai nuo jo kilmės, nesumažinant jo veiksmingumo pagal šią išradimą. Kazeinas, aišku, kaip medžiaga, turi būti naudojama tokia, kad atitiktų civilizuotų šalių maisto įstatymus.

10

Vandenyje tirpiomis kazeino druskomis naudojamos monovalenčių katijonų kazeino druskos, tokių kaip ličio, kalio, amonio ir ypač natrio.

15

Vandenyje netirpiaais kazeinatais yra kazeino druskos su di- arba polivalentiniais katijonais, abu toliau vadinami polivalentiniais katijonais. Tai yra, pavyzdžiui, kalcis, magnis, cinkas, manganas, aliuminis, geležis, arba jų mišiniai. Ypač tinkamas yra kalcis. Tokie gali būti naudojami kaip vandenyje netirpūs kazeinatai.

20

25

Priedo, į kompoziciją, turinčią savo sudėtyje tirpias kazeino druskas, galima įjungti fiziologiškai suderinamus polivalentinius katijonus jų druskų pavidale, kurios yra tirpios vandenyje arba skrandžio sultyse, pasirenkant tirpumą vandenyje tokiais kiekiais, kad dalis tirpaus kazeinato būtų paversta į netirpų kazeiną, tuo būdu skrandžio sultyse paverčiant dalį tirpios kazeino druskos į netirpią kazeino druską *in situ*, nurijus. Dalis arba visa netirpi druska gali būti tokiu būdu pateikta. Tinkamais katijonais yra chlorido, gliukonato, karbonato, laktato ir sacharato katijonai ir ypač kalcio chloridas, kalcio gliukonatas, kalcio

30

35

hidrofosfatas, kalcio laktatas, kalcio D-sacharatas, kalcio levulinatas ir jų hidratai, arba jų mišiniai, ypač teikiant pirmenybę polivalentiniams, įskaitant dvivalenčius, katijonams, kurie gali būti naudojami kaip tokie, o jeigu reikia, disolvatuoti paprastu druskų ištirpinimu, pavyzdžiui vandenyje ir pasirinktinai naudojami normaliaame granuliavimo procese.

Svorių santykis tarp tirpaus ir netirpaus kazeinų yra tarp 5 ir 98%, geriau, kai tarp 5 ir 90%, ir dar geriau, kai tarp 20 ir 70%, skaičiuojant nuo bendro kazeinato kiekio kompozicijoje. Geriausias yra svorių santykis tarp 30 ir 60%. Aukščiau minėtų joninių junginių ir jų tirpalų kiekiai, reikalingi norimo kiekio ir santykio netirpaus kazeinato *in situ* gamybai, priklauso nuo katijono tipo, jo krūvio, naudojamo kazeino molekulinio svorio, kas gali būti tuoj suprasta ir gali būti greitai nustatyta pagal gamybos patirtį, kadangi tai susiję vien su chemijos pagrindais.

Pagal šią išradimą visiškais netikėtai ir turi pranašumą dviejų fazių matrica reguliuojamas prailgintas aktyvaus farmacinio ingrediento išsiskyrimas, kuris pasiekiamas specifiškai kombinuojant į matricą vienas medžiagas ir todėl nėra reikalo jų patalpinti ar apvilkti iš išorės baltymais.

Eilė pagalbinių agentų ar priedų, kurie gali būti naudojami sudaryti farmacinę kompoziciją, panaudoti kaip matrica, yra komponentės, gerai žinomos farmacijos pramonėje. Čia įjungiamos, pavyzdžiui tabletavimo priemonės, tokios, kaip aukštos dispersijos silicio rūgštis, magnio stearatas, mikrokristalinė celiuliozė, laktozė, talkas, dažančios medžiagos, tokios, kaip geležies oksidai ar chinolino geltonasis, pigmentai, tokie, kaip titano dioksidas arba kalcio karbonatas, glicerilmonostearatas, glicerilbehenatas, natrio stea-

rilfumaratas, stearino rūgštis, heksadecilpalmitatas, ilgos grandinės gliceridai, celiuliozės dulkės, manitolas, kalcio fosfatas, silicio dioksidas, koloidinis silicio dioksidas, silicio dioksido hidratas, 5 polietilenglikolis, ypač turintis molekulinę masę nuo 1500 iki 6000.

Aktyvūs ingredientai arba jų mišiniai, kurie gali būti naudojami išradimo kompozicijoje aktyviosios medžiagos 10 arba ingrediento efektyviais kiekiais, apima nesuskaičiuojamą kiekį farmakologiškai aktyvių junginių, kurie yra tinkami panaudoti didžiulėje įvairovėje sričių. Jie apima trankviliantus, tokius, kaip chlorpromazinas arba benzodiazepinai, tokie, kaip diazepamas; raumenų relaksantus, tokius, kaip mefenesinas; priešhipertoniniai agentai, tokie, kaip α -metildopa; centrinę nervų sistemą veikiančys analgetikai, tokie, kaip morfinas; 15 periferinę nervų sistemą veikiančys analgetikai, tokie, kaip paracetamolis; nesteroidiniai priešuždegiminiai preparatai, tokie, kaip, ibuprofenas; vietiniai anestetikai, tokie, kaip benzokainas; spazmolitikai, tokie, kaip papaverinas; prostaglandinai, tokie, kaip PEG 2; antibiotikai, tokie, kaip penicilinas ir tetraciklinai; agentai, veikiančys silpnaprotybės 25 sindromą, tokie, kaip memantinas; anti-parkinsonizmo terapiniai agentai, tokie, kaip amantadinas, L-dopa, selegilinas, bromokriptinas ir metiksenas; antimalaria riniai preparatai, tokie, kaip chlorchininas; kortikosteroidai, tokie, kaip deksametazonas; androgenai, 30 tokie, kaip metiltestosteronas; estrogenai, tokie, kaip etinilestradiolas; gestagenai, tokie, kaip levonorgestrelis; simpatomimetikai, tokie, kaip adrenalinas; medžiagos, sukeliančios kardiovaskuliarinį efektą, tokios, kaip nitroglicerinais; diuretikai, tokie, kaip 35 hidrochlortiazidas; antihelminčiai, tokie, kaip prazikvantelis; β -blokatoriai, tokie, kaip timololas; H₂-blokatoriai, tokie, kaip cimetidinas; vitaminai,

tokie, kaip askorbininė rūgštis, ir t.t. Terapinės dozės tokių farmakologiškai aktyvių medžiagų ar ingredientų yra gerai žinomos iš anksčiau.

5 Labiausiai teikiama pirmenybė memantinui.

10 Gatavi gaminami vaistai pagal šį išradimą, naudojami ryjant, sėkmingai reguliuoja aktyvaus ingrediento dviejų fazių išsiskyrimą aktyviosios medžiagos kiekiu, atitinkančiu terapinį tikslą, kuris realizuojamas ir
15 galimas pirmoje fazėje, pavyzdžiui skrandyje, o po to antroje fazėje, pavyzdžiui žarnyne, kur po neilgo užsilaikymo atsinaujina aktyvaus ingrediento išsiskyrimas, likutis aktyvaus ingrediento išsiskiria per iš
20 anksto nulemtą laiko tarpą, todėl pasiekiamas efektyvus atitikimas aktyvios medžiagos kiekio reikalavimams, su daliniu išsiskyrimu kiekvienoje stadijoje, kas veda prie atitinkamai norimo plazmos lygio. Tokiu būdu išvengiama aktyvios medžiagos koncentracijos lokalių perteklių.

Šių dviejų fazių farmaciškai aktyvių ingredientų, pavyzdžiui vaisto ar vitamino, išsiskyrimo profilis yra visiškai nepriklausomas nuo fermentų, esančių skrandyje
25 ar žarnyne, kaip parodoma pavyzdžiuose, rezultatas, kuris iki šiol nebuvo realizuotas įprastomis dozuotomis kompozicijomis.

30 Tačiau, jeigu išsiskyrimo greitį, kuris gali būti būtinas arba norimas, reikia vienoje ar kitoje išsiskyrimo fazėje pakeisti, priklausomai nuo aktyviosios medžiagos tipo arba paciento fiziologijos arba nuo gydomo negalavimo rimtumo, fermentai, tokie kaip pepsinas ir/arba pankreatinas, žinoma, gali būti
35 įjungti į vaistinę formą reikiamu kiekiu taip pat, kaip ir kiti fermentai ar polimerų-fermentų dariniai, tokie kaip neutralios, rūgštinės ar šarminės proteazės, ar

kiti minėti fermentai yra pririšami prie polimerinės etilenmaleino rūgšties arba jos anhidrido (kaip JAV patente Nr. P 3751561). Tas nepakeičia dviejų fazių vaisto išsiskyrimo profilio. Tik išsiskyrimo greitis
5 fazėse gali būti švelniai varijuojamas.

Prailgintas dviejų fazių vaisto išsiskyrimo mechanizmas gali būti paaiškintas taip:

- 10 Naudojamas vandenyje netirpus kazeinatas, pavyzdžiui kalcio kazeinatas, tabletės matricos formavimui. Vaistas išsiskiria tuoj pat difūzijos kontroliuojamu būdu, nepriklausomai nuo tirpinančios aplinkos pH. Kitais žodžiais, dėl netirpaus kazeinato buvimo,
15 įvyksta prailgintas vaisto išsiskyrimas abiejose stadijose, o prailgintas išsiskyrimas priklauso nuo netirpaus kazeinato kiekio sąstate, kaip parodyta tyrime 5 ir atitinkamai fig. 5.
- 20 Šarminėje aplinkoje netirpus kazeinatas palaipsniui suyra ekvivalentiškai mažėjant matricos efektui. Vėliau sulaikymas mažėja ir vaisto išsiskyrimo greitis išauga, ką galima pamatyti antroje stadijoje, nors šioje antroje stadijoje vaisto atpalaidavimas yra taip pat
25 pailgintas.

Figūrų aprašymas.

- 30 Čia pateikiama informacija atitinkamai grafinei medžiagai, kuri padeda geriau suprasti šį išradimą:

Fig. 1 pavaizduotos kreivės bifazinio vaisto išsiskyrimo profilio, parodančio kofeino išsiskyrimą per laiko tarpą, pagal šios paraiškos tyrimą 1 be fermento ir su sąlygų pasikeitimu po 2
35 valandų.

Fig. 2 yra pavaizduota tas pats pagal tyrimą 2 su fermentu ir su sąlygų pasikeitimu po 2 valandų.

Fig. 3 pavaizduotos kreivės, rodančios bifazinį memantino išsiskyrimą per laiko tarpą, parodytą tyrime 3 be fermento ir su sąlygų pasikeitimu po 2 valandų.

Fig. 4 pavaizduota tas pats, kaip ir fig. 1 ir fig. 2 pagal aprašymo tyrimą 4 be fermento ir su sąlygų pasikeitimu po 2 valandų.

Fig. 5 yra kreivės, iliustruojančios vaisto išsiskyrimo priklausomybę nuo netirpaus kazeinato kiekio dozuotoje formoje, atitinkančioje išradimą, parodančios procentinį kofeino išsiskyrimą per laiko tarpą, esant kalcio kazeinatu sūstai nuo 0 iki 100%, šis išsiskyrimo profilis nustatomas panašiose į skrandžio aplinką sąlygose, esant pH 1,2, nededant fermento.

Šis išradimas toliau bus aprašomas detaliau su nuorodomis į pavyzdžius, kurie neturėtų būti interpretuojami kaip apribojimas.

I. Vaisto kompozicijos gamyba

1 Pavyzdys

Aktyviosios medžiagos ir priedai	Masės %
memantino HCl	20,0
natrio kazeinatas	46,8
kalcio kazeinatas	31,2
Aerosil 200® (smulkiai sumaltas SiO ₂)	1,0

Visos komponentės, išskyrus magnio stearatą, yra homogenizuojamos tinkamame maišiklyje, tokiaime kaip

Diosna[®], tuoj pat sudedamas magnio stearatas ir mišinys praleidžiamas pro rėtį (JAV Standartas) su vidutinišku tinklo akių dydžiu apie 300 µm. Po tolesnio medžiagų maišymo, jos suspaudžiamos naudojant 8 kN jėgą, į
5 tabletes, kurių masė yra 100 mg, o diametras 6 mm; tabletės gaunamos tabletavimo mašina.

2 Pavyzdys

Aktyviosios medžiagos ir priedai	Masės %
kofeinas	20,0
natrio kazeinatas	75,0
kalcio chloridas · 2H ₂ O	3,0
Aerosil 200 [®]	1,0
magnio stearatas	1,0

10

Kofeinas ir natrio kazeinatas yra sumaišomi drėkinimo vonioje granuliavimo mašinoje. Granuliato 500 g porcija veikiama su 400 ml vandeninio skysčio, turinčio 3 g ištirpinto kalcio chlorido dihidrato, esant siurblio greičiui 10 ml/min, įėjimo temperatūrai 60°C, išėjimo temperatūrai 32°C ir esant purškimo slėgiui dvigubame purkštuve apie 2 barus. Po 10 min. džiovinimo 60°C temperatūroje esant silpnai šviežio oro srovei, granuliatas yra atskiriamas nuo rupiosios dalies (>1,0 mm) ir smulkiosios dalies (<0,15 mm) ir, sumaišius su Aerosil[®] ir magnio stearatu, yra suspaudžiamas nau-
15 dojant 8 kN jėgą į tabletes, turinčias 100 mg masę ir 6 mm diametrą.

20

25

Pavyzdys 3

Aktyviosios medžiagos ir priedai	Masės %
piroksikamas	20,0
natrio kazeinatas	65,0
kalcio hidrofosfatas · 2H ₂ O	3,8
Avicel PH 102 [®] - mikrokristalinė celiuliozė	9,2

Aerosil 200®	1,0
magnio stearatas	1,0

Visi komponentai, išskyrus magnio stearatą, yra homogenizuojami atitinkamame maišiklyje, pavyzdžiui "Diosna®" maišiklyje, magnio stearatas sudedamas, mišinys praleidžiamas per rėtį su vidutiniu akių dydžiu apie 300 µm (JAV Standartas). Po tolesnio sumaišymo, masė suspaudžiama, tabletės, turinčios 100 mg masę ir 6 mm diametrą, gaunamas tabletavimo mašinoje, naudojant 8 kN jėgą.

10

4 Pavyzdys

Aktyviosios medžiagos ir priedai	Masės %
ibuprofenas	77,0
natrio kazeinatas	20,0
Kalcio chloridas · 2H ₂ O	1,0
Aerosil 200®	1,0
magnio stearatas	1,0

Rupus ar sukibęs granuliatas iš ibuprofeno pradžioje gaminamas purškiant tinkamą granuliuvimui skystį toki, kaip etanolio/vandens mišinys (tūrių santykis 3/2), ar koloidinį granuliuavimo skystį, toks kaip želatina/vanduo (1/30).

Granuliatas sumaišomas su likusiomis komponentėmis maišiklyje ir suspaudžiamas, naudojant 15 kN jėgą į tabletes, kurių masė 520 mg ir skersmuo 12 mm.

5 Pavyzdys

25

Aktyviosios medžiagos ir priedai	Masės %
memantino · HCl	20,0
natrio kazeinatas	48,0
kalcio kazeinatas	32,0

Visos komponentės yra homogenizuojamos, naudojant maišiklį ir jame atsargiai maišant sudrėkinamas tinkamu plastifikavimui skysčiu, tokiu kaip išvalytas vanduo
5 arba etanolio/vandens mišinys (tūriniu santykiu 3/2) daugiausiai apie 60%, skaičiuojant nuo kietos dalies. Gauta masė yra presuojama sliekiniu presu arba paskirstančiu būgniniu presu, turinčiu skylių dydžius 1,5 mm. Taip gauta paviija yra padalinama ir gaunamos
10 1,8 mm diametro piliulės. Toliau, piliulės yra arba patalpinamos į kapsulę, arba suspaudžiamos į tabletes, sumaišius su 1% Aerosilo ir 1% magnio stearato.

II. Vaisto atpalaidavimo arba išsiskyrimo tyrimai.

15 Terpė, naudojama visuose tirpumo tyrimuose imituoja skrandžio skystį (pH 1,2), arba imituoja žarnyno skystį (pH 7,5). Norint priartinti *in vivo* sąlygas, yra pridedama pepsino (į skrandžio skystį) arba pankreatino
20 (į žarnyno skystį). JAV 22 leidimo Farmakopėjos skyriuje "Tyrimo tirpalai" dviejų terpių sąstatas yra aprašytas taip:

"Skrandžio skystis, imituotas, -- Ištirpinti 2,0 g
25 natrio chlorido ir 3,2 g pepsino 7-se ml druskos rūgšties ir praskiesti vandeniu iki 1000 ml. Šis tyrimų tirpalas turi pH apie 1,2".

"Žarnyno skystis, imituotas, -- Ištirpinti 6,8 g
30 vienbazio kalio fosfato 250-yje ml vandens, išmaišyti ir pridėti 190 ml 0,2 N natrio hidroksido ir 400 ml vandens. Pridėti 10,0 g pankreatino, išmaišyti ir su 0,2 N natrio hidroksidu sureguliuoti gauto tirpalo pH iki 7,5±0,1. Praskiesti vandeniu iki 1000 ml".

1. Aktyviosios medžiagos sulėtinto atpalaidavimo priklausomybė nuo netirpaus kazeinato kiekio

Suspaudžiamas sekantis tyrimų sąstatas:

5

kofeinas	20,0
Ca-kazeinatas	0-78% (paremta bendru kazeinato turiniu)
Aerosil® 200	1,0
magnio stearatas	1,0
Na-kazeinatas	iki 100%

Suspaudžiami aštuoni skirtingi sąstatai su skirtingomis Na-kazeinato ir Ca-kazeinato proporcijomis, naudojant tabletavimo priedus Aerosilą ir magnio stearatą. Kadangi kitokių priedų nededama, yra gaunamas tikrasis vaisto atpalaidavimo vaizdas.

10

Bendras kazeinato kiekis yra iki 78%. Miltelių pavidalo mišinys yra suspaudžiamas prietaisu Exacta 1® esant 30 apsisukimų/min greičiui, naudojant 6 mm presavimo įrankį, lygų be sienelių, naudojant pastovią 8 kN suspaudimo jėgą, suformuojamos tabletės, kurių kiekvienos masė yra 100 mg.

15

20

Dozuotos vaisto formos turi Ca-kazeinato kiekį 0, 10, 20, 30, 40, 50, 70 ir 100%, kurio išsiskyrimo profilis yra nustatytas prie pH 1,2 (imituojant skrandžio sąlygas).

25

Fig. 5 parodo vaisto išsiskyrimo priklausomybę nuo netirpaus kazeinato, t.y. kalcio kazeinato kiekio dozuotoje vaisto formoje, ir tokiu būdu, sulėtinimo mastą. Tablečių sąstatas, naudojamas šiame tyrime atitinka bazinį sąstatą II. I kaip tik čia aukščiau pateiktas.

30

80% viso kofeino kiekio ištirpsta tuo atveju, kai Ca-kazeinato atitinkamai yra 20% (% santykis nuo viso kazeinato) per 160 min. (per 127 min. be Ca-kazeinato - $F=1,25$), per 285 min su 50% Ca-kazeinato ($F=2,2$) ir 350 min, kai Ca-kazeinato kiekis yra 100% ($F=2,75$). Šie duomenys yra tirpumo tyrimai skrandžio skystyje (pH 1,2), ne pridėjus fermento.

Buvo atsleista, kad išsiskyrimas šiose skrandžio sąlygose gali būti inhibuotas kombinuojant netirpų kazeiną su tirpiu kazeinatu; priklausomai nuo jų proporcijų santykio, gali būti pasiektas įvairus stabdymas. Tai įgalina labai norimų individualių vaisto išsiskyrimo profilių pasirinkimą, priklausomai nuo aktyviosios medžiagos ir nuo indikacijų, kurias reikia gydyti, tipo.

2. Kazeinato tablečių atpalaidavimo arba išsiskyrimo profilis, suspaustų įvairiomis suspaudimo jėgomis

Yra suspausta į tabletes, turinčias kiekviena 100 mg masę, sekanti kompozicija, turinti 40% Ca-kazeinato dalį nuo bendro kazeinato kiekio pagal aukščiau minėtas sąlygas, naudojant suspaudimo jėgą tarp 4 ir 12 kN:

25	kofeinas	20,0
	Na-kazeinatas	46,8
	Ca-kazeinatas	31,2
	Aerosil 200®	1,0
	magnio stearatas	1,0

Buvo rasta, kad skirtingos suspaudimo jėgos tarp šių reikšmių neatsiliepia į vaisto išsiskyrimą.

3. Polivalentinės druskos pridėjimas prie tirpaus kazeinato siekiant gauti netirpų kazeiną in situ

5 Sekanti bazinė matricos kompozicija yra gaunama ankstesniu būdu, naudojant maišymą ir/arba granuliavimą pagal ankstesnes sąlygas (žiūr. Pvz. 1-3):

kofeinas	20,0
Na-kazeinatas	65,0
Ca-druska, pasirinkta vandeniniame tirpale	x
Aerosil [®]	1,0
Mg-stearatas	1,0
Avicel PH 102	iki 100%

10 Kada tirpus kazeinatas, pvz. Na-kazeinatas, pilnai paverčiamas į netirpų, pvz., kalcio, druska, turinti netirpų katijoną, gali būti greitai nustatyta, pvz., kalcio kiekis įprastai yra normalus nuo 1,5 iki 1,7 masės %, bet gali būti pasirinktinai net aukštesnis, nes tas kiekis, kuris atitinka pagal šį išradimą, gali

15 būti tuoj pat nustatytas ir norimas kiekis netirpios kazeinato druskos išskaičiuotas, ir tokiu būdu pateiktas.

20 Sekančios farmaciškai tinkamos kalcio druskos gali, pavyzdžiui, būti naudojamos kompozicijoje netirpių kazeino druskų in situ gavimui pagal išradimą:

X kiekis, naudojamas sąstata:

kalcio chloridas · 2H ₂ O	3,6
kalcio gliukonatas · H ₂ O	10,9
kalcio karbonatas	2,4
kalcio hidrofosfatas · 2H ₂ O	4,2
kalcio laktatas · 5H ₂ O	7,5
kalcio nitratas · 4H ₂ O	5,8
kalcio D-sacharatas	6,1

kalcio levulinatas

7,5

5 Anksčiau minėtos kompozicijos yra suspaudžiamos prieš tai minėtose sąlygose, naudojant pastovią suspaudimo 8 kN jėgą į tabletes, turinčias kiekviena 100 mg masę ir rasta, kad jos turi tą patį dviejų fazių prailgintą vaisto atpalaidavimą, kaip dozuotos matricos vienetas, turintis tą pačią tirpios ir netirpios kazeino druskos proporciją kietoje formoje, bet atitinka tą patį pradinį priedą.

10

Rasta, kad visos kalcio druskos, naudojamos tam tikslui, gamina netirpią kazeino druską turinčias matricas, ir turi maždaug tokių pat atpalaidavimo profilių. T_{50} - reikšmės varijuoja siaurame tarpe - tarp 100 ir 113 min., tuo tarpu, kai T_{90} - reikšmės varijuoja tarp - 262 ir 295 min.

15

20 Identiški rezultatai yra taip pat gaunami su kitų polivalentinių jonų tirpalais be kalcio, pavyzdžiui, magnio, cinko ir aliuminio druskomis.

4. Inkubacijos terpės įtaka

25 Suspaustų dozuotų formų produktų įvairovė, pagamintų pagal II.1 su įvairiomis netirpaus kazeinato proporcijomis, ypač kalcio kazeinato, čia yra išnagrinėta, kaip jų vaisto atpalaidavimo profilis kinta nuo terpės esant fermentui, ir kai jo nėra.

30 Rezultatai yra parodyti Tyrime 1 ir 2 ir atitinkamose fig. 1 ir fig. 2. Kreivės (fig. 1 ir 2), gautos iš šių tyrimų rezultatų parodo kompozicijų, pagamintų pagal išradimą su Ca-kazeinato 30, 40 ir 50 masės % porcijomis, bifazinių profilių; rezultatai parodyti
35 lentelėje 1 (terpė keičiama po 2 valandų):

Lentelė 1.

ph / Ca-kazeinatas, %	t ₅₀ , min			t ₉₀ , min		
	30	40	50	30	40	50
1,2/7,5 be fermento (Tyrimas 1, fig.1)	111	138	143	232	300	376
1,2/7,5 su fermentu (Tyrimas 2, fig. 2)	112	123	132	195	220	239

5 Taip, fig. 1 parodo tirpinimo kreives trijų tablečių kompozicijų (pagamintų pagal II.1) su skirtingais Ca-kazeinato kiekiais: 30, 40 ir 50%.

10 Tirpimo terpė yra imituoti skrandžio (fazė 1) ir žarnyno (fazė 2) skysčiai be fermentų.

Fig. 2 vėl grafiškai parodytas aukščiau minėtų kompozicijų tirpinimas, bet šiuo atveju tirpinimo aplinka turi pepsino (fazė 1) ir pankreatino (fazė 2).

15 Iš fig. 1 ir fig. 2 aiškiai matyti, kad pagrindinai šarminėje terpėje (žarnyne) vaisto atpalaidavimo greitis gali būti kontroliuojamas vandenyje tirpaus Ca-kazeinato kiekiu. Kuo didesnė Ca-kazeinato koncentracija tablečių sąstate, tuo lėtesnis vaisto atpalaidavimas. Kitais žodžiais: Ca-kazeinatas rodo stabdantį efektą.

25 Fig. 1 ir fig. 2 palyginimas rodo, kad vaisto atpalaidavimo greičio kontrolei, keičiant Ca-kazeinato kiekį, neturi įtakos fermentų buvimas tirpinimo terpėje, taip atkartojančioje *in vivo* sąlygas. Tik laikas skirtas visiškam vaisto atpalaidavimui pasiekti yra sumažinamas faktoriumi F=1,3.

30 Stebėtina, kad buvo rasta, jog norimas atpalaidavimo profilis reliatyviai nepriklauso nuo fermento buvimo.

Nedidelis fermento sukeltas pagreitinimas iš esmės užtikrina 100% atpalaidavimą antroje fazėje, maždaug po 5 valandų

5 **5. Memantino atpalaidavimas iš tablečių (tyrimas 3)**

Sąstatas, pagamintas pagal pavyzdį I.1 yra tirtas kaip itirtas kaip ir aukščiau prie pH 1,2/pH 7,5 (be fermento, terpė pakeista po 2 val.). Dviejų fazių atpalaidavimo profilis parodytas fig. 3.

6.Kofeino atpalaidavimas iš sąstato (tyrimas 4)

Sąstatas, pagamintas pagal pavyzdį I.2 yra tirtas kaip ir aukščiau prie pH 1,2/pH 7,4 (be fermento, terpė pakeista po 2 val.). Čia taip pat dviejų fazių atpalaidavimo profilis stebimas, kaip parodyta fig. 4.

Fig. 3 grafiškai parodo sąstato su memantinu, pagaminto pagal I.1, atpalaidavimo profilį ir fig. 4 sąstato su kofeinu, pagaminto pagal I.2 tirpinimo kreivę. Abiem atvejais tirpinimo terpė neturėjo fermentų.

Imituotose *in vivo* sąlygose, tirpinimo terpės pasikeitimas kiekviename tyrime atliktas taip. kad būtų praeitas kietos dozuotos formos kelias iš skrandžio į žarnyną.

Ypač fig. 2 ir fig. 4 kreivės, bet taip pat ir kituose paveiksluose, aiškiai demonstruoja, kad pH pasikeitimas atspindi statesnėje tirpumo kreivėje, kuri reiškia padidėjusį vaisto atpalaidavimą, t.y. prailginto dviejų fazių atpalaidavimo dydis matomas kaip lėtesnis vaisto koncentracijos išaugimas kraujyje, kas sumažina nenaudingus pašalinius efektus. Tas yra ypač teisinga skrandžio pašaliniams efektams, nes pagal fig. 1-4, tik apie 40-50% vaisto kiekio atsipalaiduoja skrandyje.

Be to, lėtas vaisto atpalaidavimas pagrindinai prailgina intervalus tarp vaistų priėmimo ir pacientas žymiai noriau sutinka juos vartoti.

5

7. **Tyrimas 5**, atsispindintis fig. 5, parodo tiesioginį netirpaus kazeino poveikį į vaisto atpalaidavimo profilį ir buvo apsvarstyta II.1.

10

Akivaizdu, kad pagal šią išradimą sąstatai, turintys optimaliai keičiamą atpalaidavimo profilį, gali būti pagaminti paprastu būdu įjungiant fiziologiškai tinkamus komponentus į dviejų fazių prailginto atpalaidavimo kompozicijas ir dozuotas formas.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Kieta farmacinė kompozicija dozuotoje formoje, turinti matrica reguliuojamą prailgintą dviejų fazių vaisto atpalaidavimą, įjungianti efektyvų kiekį bent
5 vieno farmaciškai aktyvaus ingrediento, b e s i s k i -
r i a n t i tuo, kad matrica susideda pagrindinai iš
mišinio vandenyje tirpios kazeino druskos ir vandenyje
netirpios kazeino druskos, o bendras vandenyje tirpios
10 ir vandenyje netirpios kazeino druskos kiekis yra tarp
5 ir 98 masės %, skaičiuojant nuo bendros kompozicijos
masės, be to visos druskos ir katijonai, kurie yra
farmakologiškai priimtini.
- 15 2. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s -
k i r i a n t i tuo, kad joje vandenyje tirpių ir
vandenyje netirpių kazeino druskų yra tarp 10 ir 90
kompozicijos masės %.
- 20 3. Farmacinė kompozicija pagal 2 punktą, b e s i s -
k i r i a n t i tuo, kad joje vandenyje tirpių ir
vandenyje netirpių kazeino druskų yra tarp 30 ir 80
kompozicijos masės %.
- 25 4. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s -
k i r i a n t i tuo, kad ji įjungia tarp 5 ir 95 %
vandenyje netirpios kazeino druskos nuo bendro kazeino
druskų kiekio.
- 30 5. Farmacinė kompozicija pagal 4 punktą, b e s i s -
k i r i a n t i tuo, kad procentinis vandenyje
netirpios kazeino druskos kiekis nuo bendro kazeino
druskų kiekio sudaro tarp 20 ir 70 masės %.
- 35 6. Farmacinė kompozicija pagal 4 punktą, b e s i s k i
r i a n t i tuo, kad vandenyje netirpia kazeino druska
yra kalcio kazeinatas.

7. Farmacinė kompozicija pagal 4 punktą, b e s i s -
k i r i a n t i tuo, kad vandenyje tirpia kazeino
druska yra natrio kazeinatas.
- 5
8. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s -
k i r i a n t i tuo, kad į jos sudėtį įeina fermentas.
9. Farmacinė kompozicija pagal 8 punktą, b e s i s -
10 k i r i a n t i tuo, kad fermentu yra pankreatinas
arba pepsinas, arba abudu.
10. Farmacinė kompozicija pagal bet kuri iš 1-9 punktų,
b e s i s k i r i a n t i tuo, kad aktyviuoju
15 ingredientu yra memantinas.
11. Kietos farmacinės kompozicijos dozuotoje formoje,
turinčioje matrica reguliuojamą dviejų fazių vaisto
atpalaidavimą, įjungiančios efektyvų kiekį bent vieno
20 farmaciškai aktyvaus ingrediento gavimo būdas, b e -
s i s k i r i a n t i s tuo, kad suspaudžia,
granuliuoja, presuoja, gamina piliules arba tabletes
sausu arba drėgnu būdu, iš mišinio, sudaryto iš bent
vieno aktyvaus ingrediento mišinyje su abiem -
25 vandenyje tirpia ir vandenyje netirpia kazeino druska,
arba alternatyviai, vandenyje tirpia kazeino druska ir
polivalentinio katijono druska arba tirpalu, kurie
pavirsta, sudarydami vandenyje netirpią kazeino druską
in situ, bendras vandenyje tirpios ir vandenyje
30 netirpios kazeino druskos kiekis galutinėje kompozi-
cijoje sudaro tarp 5 ir 98 % nuo bendros masės, visos
druskos ir katijonai, kurie farmakologiškai priimtini,
ypač teikiant pirmenybę toms, kurių vandenyje tirpių ir
vandenyje netirpių kazeino druskų mišinyje yra paimta
35 tarp 10 ir 90 masės %, skaičiuojant nuo visos
farmacinės kompozicijos masės, ir ypač toms, kurių
vandenyje tirpių ir vandenyje netirpių kazeino druskų į

mišini įjungia tarp 30 ir 80 masės % nuo farmacinės kompozicijos, ypač, kurių tarp 5 ir 95 % vandenyje netirpios kazeino druskos, ima nuo viso kazeino druskų kiekio, sumaišo į kompoziciją, ypač teikiant pirmenybę

5 toms, kurių procentinis vandenyje netirpios kazeino druskos nuo bendro kazeino druskų kiekio, įjungto į mišinį, sudaro tarp 20 ir 70 masės %, ypač, kurių vandenyje netirpia kazeino druską, įjungia į kompoziciją yra kalcio kazeinatas ir kuriose vandenyje

10 tirpia kazeino druska ir polivalenčio katijono druska yra naudojama procese, procentinis santykis vandenyje netirpios kazeino druskos kiekis galutiniame kazeino druskos kiekiui yra tarpe tarp 5 ir 90 %, ypač kurių katijonas yra kalcio jonas, ypač kurių vandenyje tirpia

15 kazeino druska naudoja natrio kazeiną, ypač kurių procentinis santykis yra tarp 20 ir 70 %, ypač kurių į farmacinę kompoziciją įjungia fermentą, ypač kai tuo fermentu yra pankreatinas arba pepsinas, arba abudu, ir ypač kurių aktyviu ingredientu kompozicijoje įjungia

20 memantiną.

12. Mišinio, gauto pagal 11 punktą, panaudojimas dviejų fazių prailginto išsiskyrimo farmaciškai aktyvių dozuotų formų gavimui.

FIG. 1

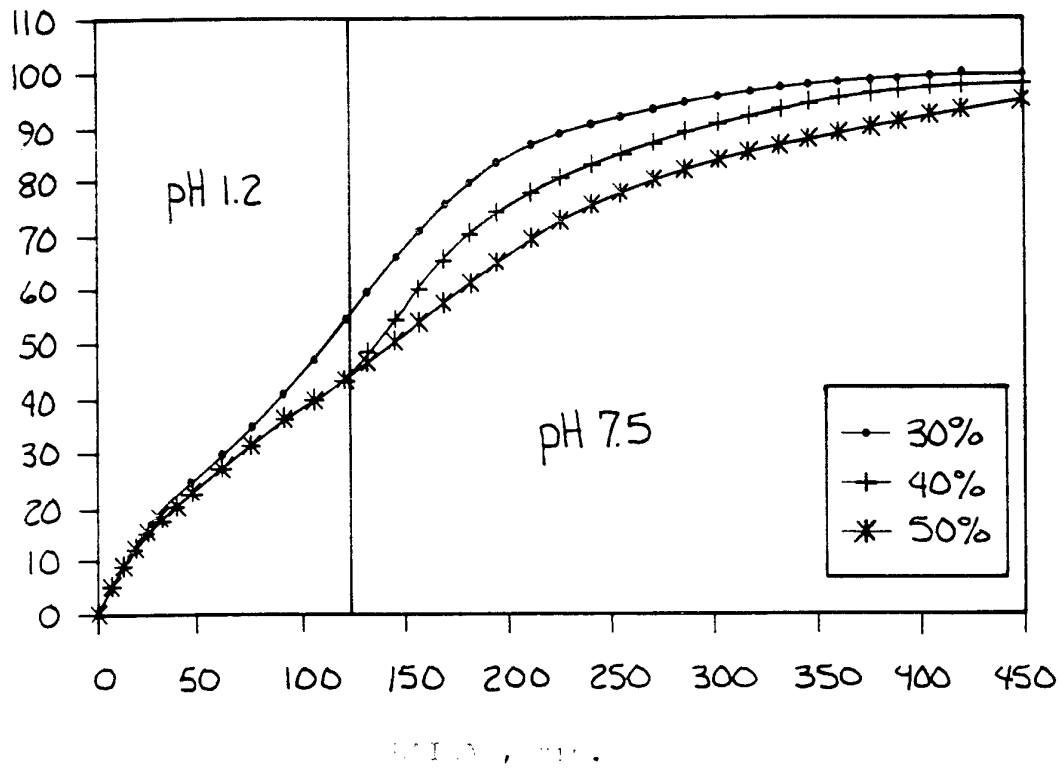


FIG. 2

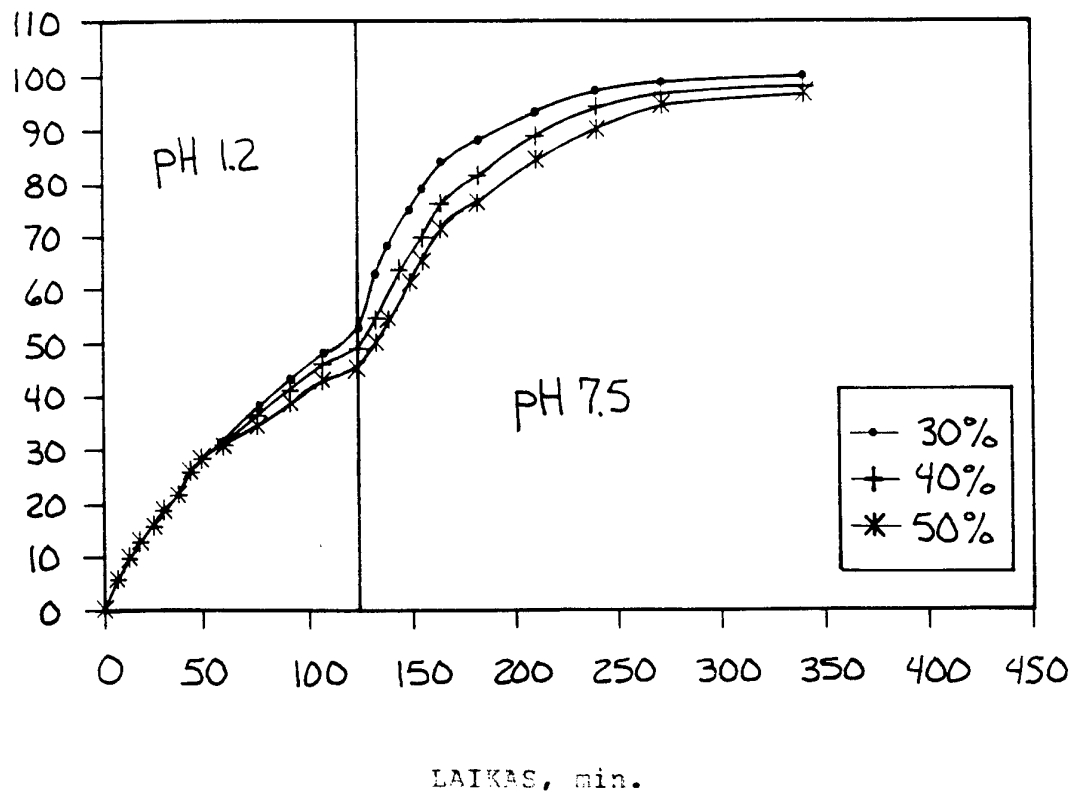


FIG. 3

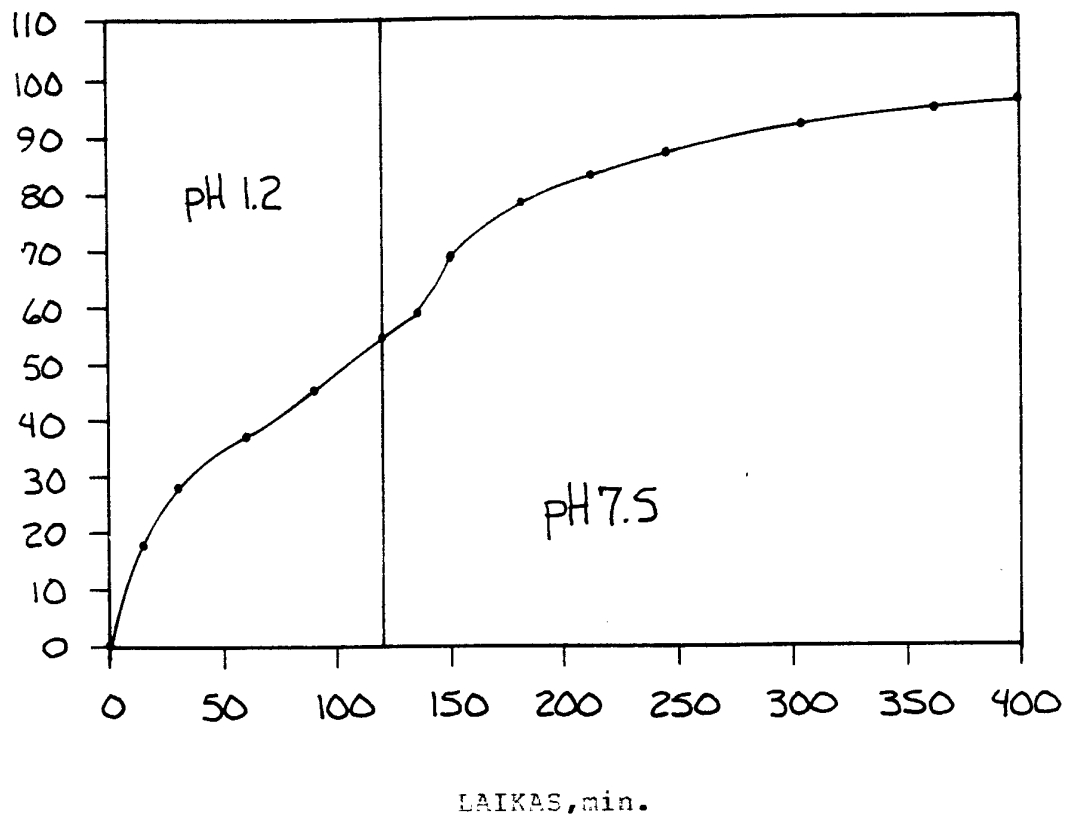


FIG. 4

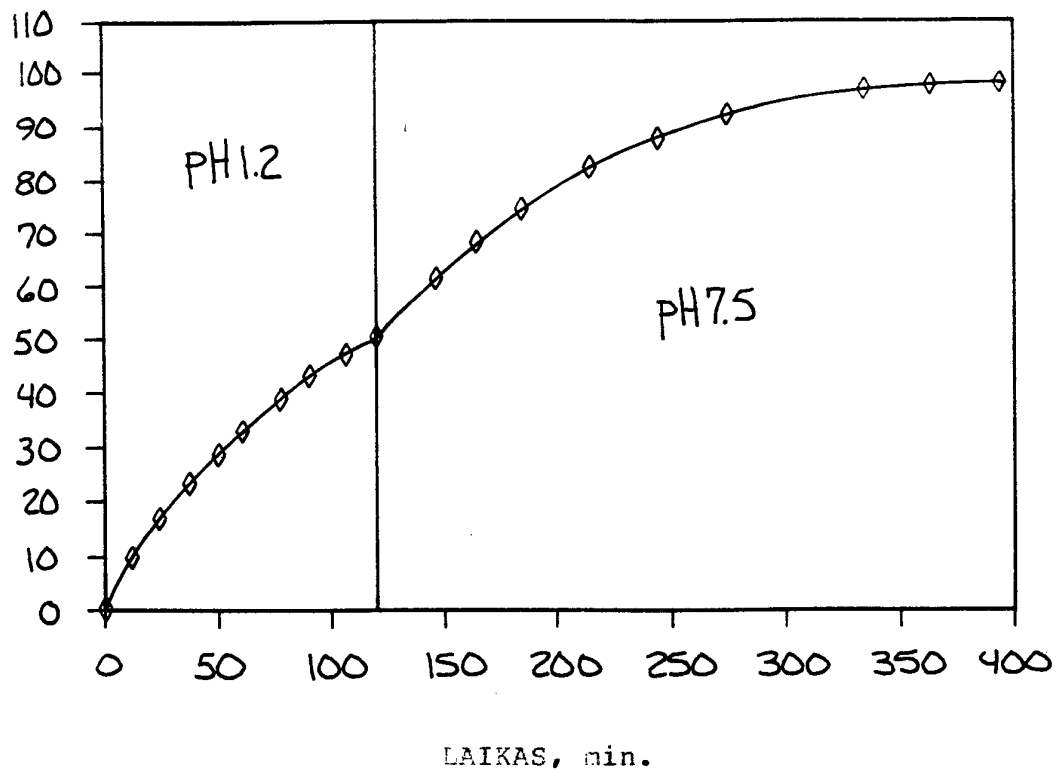


FIG. 5

