

(19)



(10) **LT 3664 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3664**

(51) Int. Cl.⁵: **A61K 31/135**
A61K 9/22

(21) Paraiškos numeris: **IP2033**

(22) Paraiškos padavimo data: **1994 09 02**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 03 27**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 01 25**

(31, 32, 33) Prioritetas: **43 29 794.3, 1993 09 03, DE**

(72) Išradėjas:

Heinrich Antonius Bartholomaeus Johannes, DE

(73) Patent savininkas:

GRUENENTHAL GMBH, Zieglerstrasse 6, D-52078 Aachen, DE

(74) Patentinis patikėtinis:

Liudmila Gerasimovič, 9, J. Basanavičiaus g. 16/5-41, 2009 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Kontroliuojamo atpalaidavimo vaistų kompozicija, į kurios sudėtį įeina tramadolo druska

(57) Referatas:

Tabletės formos vaistinės kompozicijos, skirtos peroraliniam vartojimui, kurios kontroliuojamai atpalaiduoja drėgmei atsparią, fiziologiniu požiūriu priimtina tramadolo druską, ir kurių sudėtyje yra mažiausiai vienas farmacinio požiūriu priimtinas matricinis agentas.

Išradime aprašoma vaistinė kompozicija - tabletės, vartojamos oraliniu būdu, kurios palengva atpalaiduoja drėgmei nejautrią, fiziologiniu požiūriu priimtina tramadolo druską ir kurių sudėtyje yra bent vienas farmacinis požiūriu priimtinas užpildas.

Tramadolo hidrochloridas - (1RS;2RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoksifenil)cikloheksanolio hidrochloridas yra žinomas kaip efektyvus nuskausminantis preparatas esant stipriam ir vidutinio stiprumo skausmui. Visos kompozicijos, esančios šiuo metu rinkoje, yra momentinio atpalaidavimo formos, todėl, norint pasiekti gerą terapinį efektą, esant chroniškam skausmui, vaistą reikia vartoti 3-4 kartus per dieną. Jei skyrimo dažnį būtų galima sumažinti iki vieno ar dviejų kartų per dieną, tai būtų žymus palengvinimas pacientams.

Specialistams žinomi keli būdai kontroliuojamo atpalaidavimo vaistinių kompozicijų kūrimui. Pavyzdžiui, JAV patente Nr. 3,065,143 (prioritetas 19.04.1960) aprašyta kontroliuojamo atpalaidavimo tabletė, kurios sudėtyje yra bent trečdalis (pagal svorį) tabletės svorio farmacinis požiūriu priimtinos hidrofilinės dervos, kuri virškinamojo trakto vandeninėje terpėje greitai sugeria vandenį ir, esant 37° C ,

išbrinksta, sudarydama minkštą, gleivėtą gelio barjerą ant tabletės paviršiaus, kuris lėtina tabletės suirimą ir joje esančio medikamento atpalaidavimą. Tabletė lėtai tirpsta ir veiklioji medžiaga atpalaiduojama mažiausiai per 4 valandas.

5 Tačiau pavyzdžiai rodo, kad medikamento atpalaidavimą įtakoja pH reikšmė. Aprašant atpalaidavimo mechanizmą, pažymima, kad minkštas gleivėtas dervos gelio barjeras nutrinamas tabletei judant virškinamajame trakte ir dalis veiklios medžiagos atskiriama ir atpalaiduojama. Tuo pačiu

10 metu apsauginis sluoksnis ant tabletės paviršiaus atsinaujina. Tai rodo, kad medikamento atpalaidavimą taip pat įtakoja mechaniniai stresai. Be to, pažymima, kad medikamento atpalaidavimo greitis priklauso nuo veiklios medžiagos ir hidrofilinės dervos svorių santykio bei nuo

15 hidrofilinės dervos kiekio tabletėje.

JAV patente 4,389,393 (Patikrinimo sertifikatas B1 4,389,393) aprašyta bazinė nešėjo medžiaga, kuri suformuota ir supresuota į dozavimo formą ir pasižymi tolygiu ir lėtu

20 atpalaidavimo profiliu. Nešėjo bazinė medžiaga sudaryta iš vienos ar kelių hidroksipropilmetilceliuliozių ir iš mišinio (iki 30% pagal svorį) metilceliuliozės, natrio karboksimetilceliuliozės ir/arba celiuliozės eterio, kai bent viena iš hidroksipropilmetilceliuliozių turi savo

25 sudėtyje 16-24% metoksidarinio pagal svorį, 4-32% hidroksipropildarinio pagal svorį ir eilės medžiagų, kurių vidutinis molekulinis svoris yra bent 50 000. Nešėjo bazinė medžiaga sudaro 30% pagal svorį arba mažiau, skaičiuojant nuo kietos vienos dozės formos, ir sąlygoja tai, kad po

30 skyrimo reikalingos bent 4 valandos, siekiant atpalaiduoti 94,4% drėgmei jautrios veiklios medžiagos iš turimos kompozicijos.

Straipsnyje Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr. 5, 1(1984)

35 aprašytos hidrofilinės matricos, ypač hidroksipropilmetilceliuliozės, skirtos naudoti oralinėms kompozicijoms, pasižyminčioms kontroliuojamu atpalaidavimu.

4-6 puslapiuose nurodoma, kad vaisto atpalaidavimo greitis priklauso nuo naudojamo polimero klampumo bei jo kiekio. Be to, dozuotės forma ir dydis įtakoja atpalaidavimą, o gamybos procesas - granuliavimas ar tiesioginis tabletavimas - jokios įtakos neturi. Kita vertus, skirtingi užpildai skirtingai veikia vaisto atpalaidavimą. Pagal 16 ir 18 Pav.pateiktus duomenis netirpūs užpildai pagreitina atpalaidavimą ir kontroliuojamas atpalaidavimas gali visai pranykti, nepriklausomai nuo to ar šie junginiai yra
10 brinkstantys kaip, pavyzdžiui, mikrokristalinė celiuliozė, ar nebrinkstantys, kaip, pavyzdžiui, kalcio hidrofosfatas.

Straipsnyje Int. J. Pharm. 40, 223 (1987) aprašyta, kad vaisto išsiskyrimas iš kontroliuojamo atpalaidavimo
15 tabletės, kurioje kaip matricinis agentas naudojama hidroksipropilmetilceliuliozė, priklauso nuo veiklios medžiagos ir hidroksipropilmetilceliuliozės svorių santykio. Kuo daugiau yra veiklios medžiagos, tuo didesnis yra atpalaidavimo greitis. Kompozicijose, kuriose yra daugiau
20 nei 50% užpildo, atpalaidavimo greičiui turi įtakos panaudoto adjuvanto tipas. Iš dalies pakeitus hidroksipropilmetilceliuliozė užpildu ir tokiu būdu sumažinus hidroksipropilmetilceliuliozės kiekį dozuotėje, stebimas atpalaidavimo greičio padidėjimas.

25 Kontroluojamo atpalaidavimo tabletėse su matrica, aprašytose J. Pharm. Sci. 57, 1292 (1968), atpalaidavimo greitis padidėja, kai hidrofilinėje matricoje padidėja tirpioji dalis.

30 Šio išradimo tikslas buvo pateikti vaistą tabletės formoje, skirtą oraliniam vartojimui, su kuriuo būtų pasiektas ilgalaikis nejautrios drėgmei, gerai toleruojamos tramadolo druskos išsiskyrimas nepriklausomai nuo pH reikšmės ir
35 užpildo tipo bei kiekio. Be to, atpalaidavimo profilis turi būti nepriklausomas nuo veiklios medžiagos kiekio ir nuo matricinio agento kiekio duotos masės ir formos tabletėje.

'Atpalaidavimo profilis' - tai atpalaiduotos veikliosios medžiagos kiekis svorio procentais nuo viso veikliosios medžiagos kiekio priklausomai nuo tyrimo laiko.

- 5 Pastebėta, kad dideli reikalavimai, keliami kontroliuojamo atpalaidavimo kompozicijoms su tramadolo druska, gali būti patenkinami formuojant tabletę iš drėgmei atsparios tramadolo druskos ir pasirinkto farmaciniu požiūriu priimtino matricinio agento.

10

- Šio išradimo objektas todėl yra vaistas tabletėje, pasižymintis kontroliuojamu veikliosios medžiagos atpalaidavimo greičiu, turintis bent vieną drėgmei atsparią, fiziologiniu požiūriu priimtina tramadolo druską (veiklioji medžiaga) ir bent vieną celiuliozės eterį ir/arba celiuliozės esterį kaip farmaciniu požiūriu tinkamą matricinį agentą, kurio 2% (pagal svorį) vandeninis tirpalas, esant 20° C, pasižymi klampumu nuo 3000 iki 150000 mPas.

20

- Celiuliozės eteriai ir/arba celiuliozės esteriai, kurių 2% (pagal svorį) vandeninis tirpalai esant 20° C pasižymi klampumu nuo 10000 iki 150000 mPas, yra labiau tinkami naudoti kaip farmaciniu požiūriu priimtini matriciniai agentai. Ypač tinkami farmaciniu požiūriu priimtini matriciniai agentai yra parenkami iš grupės, kurioje yra metilhidroksipropilceliuliozės, hidroksietilceliuliozės, metilceliuliozės, etilceliuliozės, ir karboksimetilceliuliozės; labiausiai tinkami agentai yra parenkami iš metilhidroksipropilceliuliozių, hidroksietilceliuliozės ir hidroksipropilceliuliozių.

30

- Šio išradimo kompozicijose veiklios medžiagos kiekis, išskiriamas per ilgą laiką, yra nuo 10 iki 85% pagal svorį, o farmaciniu požiūriu tinkamo matricinio agento kiekis yra nuo 10 iki 40% pagal svorį. Labiausiai tinkamos kompozicijos su 25-70% pagal svorį prolanguoto veikimo veikliaja medžiaga

35

ir su 10 iki 40% pagal svorį farmaciniu požiūriu tinkamo matricinio agento.

Šio išradimo tablečių sudėtyje gali būti farmacijoje žinomų užpildų, pavyzdžiui, laktozės, mikrokristalinės celiuliozės arba kalcio hidrofosfato, skiriančių junginių, tepimo ir takumo reguliatorių, pavyzdžiui, koloidinio silicio dioksido, talko, magnio stearato ir/arba stearino rūgšties, kurių kiekis gali būti nuo 0 iki 80% pagal svorį; labiau tinkamas kiekis yra nuo 5 iki 65 % pagal svorį.

Daugeliu atveju aktyvaus ingrediento atpalaidavimo greitis priklauso nuo pH reikšmės. Keliaujant vaistui virškinamuoju traktu, pH reikšmė gali kisti nuo 1 iki 8. Skirtingi pacientai, priimantys vaistus, taip pat reaguoja skirtingai. Taip pat yra galimos kreivės pH-laikas variacijos vaistui to paties individo virškinamajame trakte sulig kiekvienu vaisto priėmimu. Veiklios medžiagos atpalaidavimo greičio priklausomybė nuo pH reikšmės in vivo gali sąlygoti skirtingus atpalaidavimo greičius. Tramadolo druskos atpalaidavimo profiliai iš šio išradimo kompozicijos nepriklauso nuo pH reikšmės virškinamajame trakte. Atpalaidavimo profiliai esant pH reikšmėms 1.2, 4.0 ir 6.8 sutampa. Taip pat sutampa atpalaiduoto vaisto kiekiai kreivėje pH - laikas pradedant pH 1.2 - 2.3 ir baigiant pH 6.8 - 7.2.

Priešingai nei anksčiau minėta, tramadolo druskos atpalaidavimo greitis iš kompozicijos pagal šį išradimą nepriklauso nei nuo matricinio agento klampumo (intervale nuo 3000 iki 150000 mPas 2% pagal svorį vandeniniame tirpale), nei nuo matricinio agento ir užpildo kiekio.

Be to, tramadolo druską turinčios kontroliuojamo atpalaidavimo tabletės pagal šį išradimą atpalaidavimo profilis nepriklauso nuo užpildo tirpumo - tai gali būti tirpus užpildas, pavyzdžiui, laktozė, arba netirpus,

pavyzdžiui, vandenyje nebrinkstantis užpildas, kaip kalcio hidrofosfatas, arba netirpus, vandenyje brinkstantis užpildas, pavyzdžiui, mikrokristalinė celiuliozė, su sąlyga, kad veiklioji medžiaga, matricinis agentas bei kiti

5 komponentai yra pastovūs. Visos tokios vaistų kompozicijos turi sutampančius profilius.

Dėl gero tirpumo vandenyje (ypač tai pasakytina apie tramadolo hidrochloridą, be to, iš anksteniojo patyrimo

10 žinoma, kad kompozicijoje esančių tirpių medžiagų kiekis įtakoja atpalaidavimo greitį) buvo tikimasi, kad kompozicijos, kuriose yra skirtingas tramadolo kiekis, pasižymės skirtingais atpalaidavimo profiliais. Be to, buvo tikimasi, kad pakeitus tramadolo ir matricinio agento

15 santykį, pasikeis ir atpalaidavimo profilis. Netikėtai pasirodė, kad šio išradimo kompozicijos, turinčios skirtingą veikliosios medžiagos kiekį, kuriose bendras kiekis drėgmei atsparios, fiziologiniu požiūriu priimtinos tramadololo druskos ir tirpaus ar netirpaus užpildo yra stabilus,

20 pasižymi sutampančiais atpalaidavimo profiliais, su sąlyga, kad tabletės dydis, forma, bendra masė ir sudėtis (matricinio agento galimų užpildų) lieka nepakitusi.

Vaistų kompozicijos pagal šį išradimą gali būti paprastos

25 tabletės bei apvilktos tabletės, pavyzdžiui, apvilktos plėvele arba cukrumi. Tabletės gali turėti keletą apvalkalo sluoksnių. Tinkamos medžiagos apvalkalui yra, pavyzdžiui, metilhidroksipropilceliuliozės, kurių poveikis atpalaidavimo profiliui yra minimalus. Žinomi taip pat difuziniai

30 apvalkalai, pavyzdžiui, brinkstantys, tačiau vandenyje netirpūs poli(met)akrilatai, kurie dar labiau sulėtina vaisto atpalaidavimą iš šio išradimo kompozicijų. Tabletė, turinti veikliąją medžiagą (jos kiekis yra nuo 10 iki 85 % pagal svorį, geriau - nuo 25 iki 70% pagal svorį) ir

35 pasižyminti kontroliuojamu jos atpalaidavimu, gali būti padengta papildoma veikliąja medžiaga, kuri atpalaiduojama iš karto kaip pradinė dozė. Padengimui naudojami žinomi

- metodai: pavyzdžiui, metodai, analogiškai dengimui cukrumi, tirpalų arba suspensijų purškimas, arba padengimas milteliais. Kitos tinkamos tablečių formos yra daugiasluoksnės tabletės ir tarpinio sluoksnio tabletės.
- 5 Mažiausiai viena tramadolo druska (kiekis nuo 10 iki 85% pagal svorį, geriausiai - nuo 25 iki 70% pagal svorį) yra viename ar keliuose daugiasluoksnės tabletės sluoksniuose arba tarpinio sluoksnio tabletės šerdyje ir atpalaiduojama kontroliuojamu būdu iš šios tabletės dalies, tuo tarpu
- 10 tramadolo druskos atpalaidavimas iš vieno arba kelių daugiasluoksnės tabletės sluoksnių ar atitinkamai iš išorinio tarpinio sluoksnio tabletės apvalkalo yra nekontroliuojamas. Daugiasluoksnės ir tarpinio sluoksnio tabletės gali turėti vieną ar kelis sluoksnius, apvalkalus
- 15 ar padengimus be veikliosios medžiagos.

- Preparatai, paruošti pagal šią išradimą, pasižymi tuo, kad gautos tramadolo druskos kompozicijos geru atpalaidavimo savybių atskartojimu. Laikant juos mažiausiai metus,
- 20 nepastebima jokių atpalaidavimo profilio pakitimų.

- Skiriant tabletes pacientams su stipriu, chronišku skausmu, pagamintas pagal šią išradimą, vieną arba du kartus per dieną, pasiekiamas geras terapinis efektas.
- 25

Pavyzdžiai

- 1 Pavyzdys
- 30 Gaminama 200 g matricinių tablečių sijojant visus komponentus per 0.63 mm sieta, maišant 10 minučių kubiniame blenderyje ir presuojant Korsch EK 0 ekscentrinu presu tabletes, kurių skersmuo 9 mm, kreivumo spindulys 8,5 mm ir
- 35 vidutinis svoris 255 mg.

Tabletės sudėtis yra tokia:

Tramadolo hidrochloridas	100 mg
Metilhidroksipropilceliulioz	85 mg
ė, tipas 2208, 100 000 mPas	
(Dow Chemical	
Company, Midland, JAV)	
Kalcio hidrofosfatas	62 mg
Koloidinis silicio dioksidas	5 mg
Magnio stearatas	3 mg

Tuo pačiu metodu buvo pagamintos matricinės tabletės, kurių sudėtis yra tokia:

5

Tramadolo hidrochloridas	150 mg
Metilhidroksipropilceliulioz	85 mg
ė, tipas 2208, 100 000 mPas	
(Dow Chemical	
Company, Midland/JAV)s	
Kalcio hidrofosfatas	12 mg
Koloidinis silicio dioksidas	5 mg
Magnio stearatas	3 mg

- Tramadolo hidrochlorido atpalaidavimas iš tablečių in vitro buvo tiriamas pagal DAB 10 mentiniame aparate. Tirpinimo terpės temperatūra buvo 37°C, menčių sukimosi greitis - 75 rpm. Bandymo pradžioje kiekviena tabletė buvo talpinama į 600 ml dirbtinių skrandžio sulčių, kurių pH yra 1,2. Po 30 minučių pH pakeliama iki 2,3 pridėdant natrio šarmo tirpalo, po 90 minučių pH pakeliama iki 6,5 ir po kitų 60 minučių pH pakeliama iki 7,2. Atpalaiduotos veiklios medžiagos kiekis tirpinimo terpėje matuojamas spektrofotometriškai. Gaunamos tokios atpalaidavimo reikšmės (vidurkis iš 3 bandymų):
- 10
- 15

Laikas, min.	Atpalaiduoto tramadolo hidrochlorido kiekis (% pagal svorį), skaičiuojant nuo esančio tabletėje kiekio:	
	100 mg	150 mg
30	26	25
60	39	37
120	57	56
300	84	86
720	99	98

Tablečių, turinčių 100 mg arba 150 mg tramadolo
hidrochlorido, atpalaidavimo kreivės in vitro pateiktos 1
Fig.

5

2 Pavyzdys

Gaminama 525 g matricinių tablečių sijojant tramadolo
hidrochloridą, metilhidropropilceliuliozę, kalcio
10 hidrofosfatą ir 50 % silicio dioksido bei magnio stearato
per 0.5 mm sieta ir maišant 10 minučių kubiniame blenderyje.
Gautas mišinys presuojamas Korsch EK 0 ekscentrinu presu į
briketus, kurių skersmuo yra 10 mm.

15 Tabletės sudėtis yra tokia:

Tramadolo hidrochloridas	200 mg
Metilhidroksipropilceliuliozė, tipas 2208, 100 000 mPas (Shin Etsu, Tokyo, Japonija)	105mg
Kalcio hidrofosfatas	36 mg
Koloidinis silicio dioksidas	5 mg
Magnio stearatas	4 mg

Gauti briketai sulaužomi, naudojant 1 mm sieta, ir pridedamas likęs silicio dioksido ir magnio stearato kiekis. Sumaišius Korsch EK 0 presu formuojamos tabletės, kurių skersmuo yra 10 mm, kreivumo spindulys 8 mm ir vidutinis

5 svoris 350 mg.

Veiklios medžiagos atpalaidavimas in vitro buvo testuojamas pagal procedūrą, aprašytą 1 Pav. Gautos tokios atpalaidavimo reikšmės (vidurkis iš dviejų bandymų):

10

Laikas, min.	Atpalaiduoto tramadolo hidrochlorido kiekis (% pagal svorį)
30	22
60	32
120	48
300	76
720	100

3 Pavyzdys

Tabletės, pagamintos pagal 2 Pavyzdyje aprašytą metodą, padengtos laku, naudojant Wurster procesą. Lako sudėtis yra tokia:

15

Eudragit RL 30D	18,2 % pagal svorį
gamintojas: Rohm, D-Darmstadt	
Talkas	8,2 % pagal svorį
Titano dioksidas	6,5 % pagal svorį
Polietileno glikolis	1,6 % pagal svorį
gamintojas: Hoechst AG, D-Frankfurt	
Trietilo citratas	1,1 % pagal svorį
Demineralizuotas vanduo	64,4 % pagal svorį

- Dėl padengimo vidutinis tablečių svoris padidėjo 20 mg. Veiklios medžiagos atpalaidavimas in vitro iš plėvele dengtos tabletės buvo matuojamas pagal metodiką, aprašytą 1 Pavyzdyje. Gautos tokios atpalaidavimo reikšmės (vidurkis iš 5 dviejų bandymų):

Laikas, min.	Atpalaiduoto tramadolo hidrochlorido kiekis (% pagal svorį)
30	10
60	22
120	39
300	69
720	96

4 Pavyzdys

- 10 Tabletės, kurių vidutinis svoris yra 350 mg, gaminamos pagal metodiką, aprašytą 2 Pavyzdyje, tik vietoj kalcio hidrofosfato naudojama 36 mg mikrokristalinės celiuliozės PH 101 (gamintojas - FMC, Filadelfija, JAV) ir vietoje metilhidroksipropilceliuliozės naudojama arba 105 mg metilhidroksipropilceliuliozė tipas 2208, klampumas 15 000 mPas (gamintojas - Shin Etsu), arba 105 mg metilhidroksipropilceliuliozė tipas 2208, klampumas 50 000 mPas (gamintojas - Shin Etsu). Veiklios medžiagos atpalaidavimas in vitro iš tabletės buvo matuojamas pagal 20 metodiką, aprašytą 1 Pavyzdyje. Gautos tokios atpalaidavimo reikšmės (vidurkis iš trijų bandymų):

Laikas, min.	Atpalaiduotas kiekis (% pagal svorį) iš tabletės, kurios matricinio agento klampumas lygus:	
	15000 mPas	50 000 mPas
30	23	23
60	35	34

120	51	50
300	79	79
720	103	103

Tablečių, turinčių metilhidroksipropilceliuliozę, kurios klampumas yra 15 000 ir, atitinkamai, 50 000 mPas, atpalaidavimo kreivės in vitro pateiktos 2 Fig.

5

5 Pavyzdys

Pagal 2 pavyzdyje pateiktą metodiką gaminamos tabletės, kurių vidutinis svoris yra 350 mg. Tabletės sudėtis pateikta

10 žemiau.

Tramadolo hidrochloridas	200 mg
Metilhidroksipropilceliuliozė, tipas 2208, 50 000 mPas (gamintojas Shin Etsu)	50 mg
Mikrokristalinė celiuliozė PH 101	91 mg
Koloidinis silicio dioksidas	5 mg
Magnio stearatas	4 mg

- 15 Veiklios medžiagos atpalaidavimas in vitro iš tabletės buvo matuojamas pagal metodiką, aprašytą 1 Pavyzdyje. Gautos tokios atpalaidavimo reikšmės (vidurkis iš trijų bandymų):

Laikas, min.	Atpalaiduotas kiekis, (% pagal svorį)
30	21
60	33
120	49
300	78
720	98

Tablečių, turinčių 50 mg (tai atitinka 14% pagal svorį) arba 105 mg (tai atitinka 30% pagal svorį) (žr. 4 Pavyzdį) metilhidroksipropilceliuliozės, kurios klampumas yra 50 000 mPas, atpalaidavimo kreivės in vitro pateiktos 3 Fig.

5

6 Pavyzdys

Gaminama 510 g tablečių pagal metodiką, aprašytą 2 Pavyzdyje. Formuojamos tabletės, kurių skersmuo yra 8 mm, kreivumo spindulys 7.5 mm ir vidutinis svoris 170 mg.

10

Veiklios medžiagos atpalaidavimas in vitro iš tabletės buvo matuojamas pagal metodiką, aprašytą 1 Pavyzdyje. Gautos tokios atpalaidavimo reikšmės (vidurkis iš 2 bandymų):

15

Laikas, min.	Atpalaiduotas kiekis, (% pagal svorį)
30	25
60	40
120	59
300	89
720	105

7 Pavyzdys

Gaminama 350 g tablečių pagal metodiką, aprašytą 2 Pavyzdyje. Tabletės sudėtis pateikta žemiau:

20

Tramadolo hidrochloridas	150 mg
Hidroksipropilceliuliozė, 30 000 mPas (Klucel® 12, Hercules, Dusseldorf, VFR)	105 mg
Mikrokristalinė celiuliozė P®H 101	86 mg
Koloidinis silicio dioksidas	5 mg
Magnio stearatas	4 mg

Veiklios medžiagos atpalaidavimas in vitro iš tabletės buvo matuojamas pagal metodiką, aprašytą 1 Pavyzdyje. Gautos tokios atpalaidavimo reikšmės (vidurkis iš 2 bandymų):

5

Laikas, min.	Atpalaiduotas kiekis, (% pagal svorį)
30	25
60	35
120	50
300	75
720	100

8 Pavyzdys

10 Gaminama 350 g tablečių pagal metodiką, aprašytą 2 Pavyzdyje.

Tabletės sudėtis pateikta žemiau:

Tramadolo hidrochloridas	150 mg
Hidroksietilceliuliozė, 100	105 mg
000 mPas (Natrosol® HHX, Hercules, Dusseldorf, VFR)	
Mikrokristalinė celiuliozė	86 mg
PH 101	
Koloidinis silicio dioksidas	5 mg
Magnio stearatas	4 mg

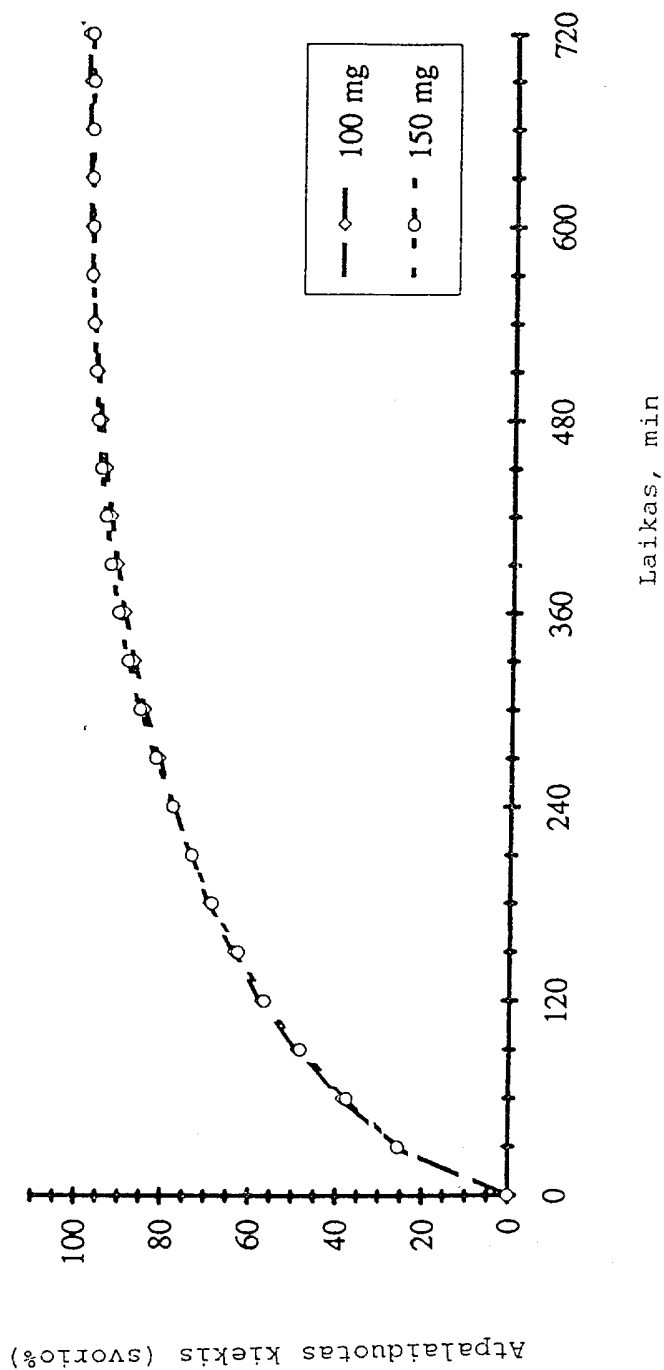
15 Veiklios medžiagos atpalaidavimas in vitro iš tabletės buvo matuojamas pagal metodiką, aprašytą 1 Pavyzdyje. Gautos tokios atpalaidavimo reikšmės (vidurkis iš 2 bandymų):

Laikas, min.	Atpalaiduotas kiekis, (% pagal svorį)
30	20
60	32
120	48

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

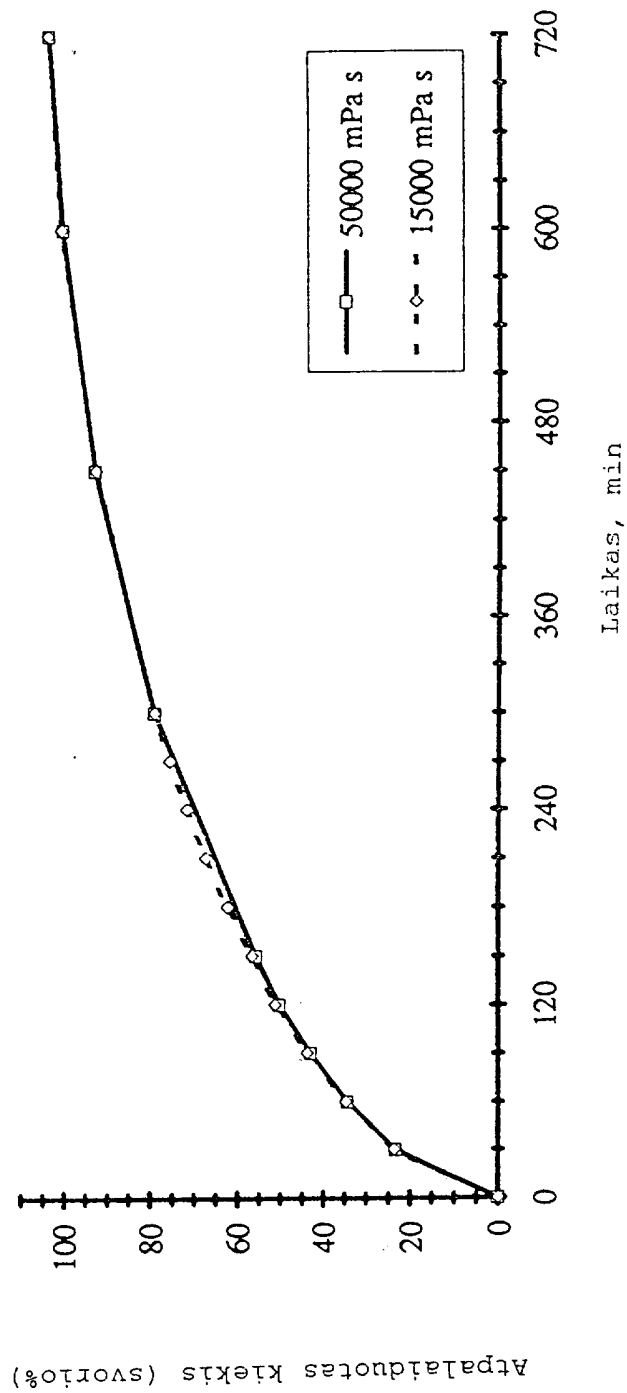
1. Vaistinė kompozicija tabletėje, kuri kontroliuojamai
atpalaiduoja veikliąją medžiagą, b e s i s k i r i a n t i
5 tuo, kad joje yra mažiausiai viena drėgmei atspari,
fiziologiniu požiūriu priimtina tramadolo druska ir
mažiausiai vienas celiuliozės eteris ir/arba celiuliozės
esteris kaip farmaciniu požiūriu priimtinas matricinis
agentas, kurio klampumas yra nuo 3000 iki 150 000 mPas,
10 matuojant 2% vandeniniame tirpale, esant 20°C temperatūrai.
2. Vaistinė kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i -
r i a n t i tuo, kad matriciniu agentu yra mažiausiai vienas
celiuliozės eteris ir/arba celiuliozės esteris, kurio
15 klampumas yra tarp 10 000 ir 150 000 mPas, matuojant 2%
vandeniniame tirpale, esant 20°C temperatūrai.
3. Vaistinė kompozicija pagal 1 ir/arba 2 punktą, b e s i -
s k i r i a n t i tuo, kad matricinis agentas parenkamas iš
20 grupės junginių, kurių tarpe yra metilhidroksipropilceliulio-
zės, hidroksietilceliuliozės, hidroksipropilceliuliozės,
metilceliuliozės, etilceliuliozės ir karboksietilceliuliozės.
4. Vaistinė kompozicija pagal 1 - 3 punktus, b e s i s k i -
25 r i a n t i tuo, kad matricinis agentas parenkamas iš grupės
junginių, kurių tarpe yra metilhidroksipropilceliuliozės,
hidroksietilceliuliozės, hidroksipropilceliuliozės.
5. Vaistinė kompozicija pagal 1 - 4 punktus, b e s i s k i -
30 r i a n t i tuo, kad veikliosios medžiagos, kuri atpalaiduo-
jama kontroliuojamai, kiekis yra nuo 10 iki 85% pagal svorį
ir matricinio agento kiekis yra nuo 10 iki 40% pagal svorį.
6. Vaistinė kompozicija pagal 1 - 5 punktus, b e s i s k i -
35 r i a n t i tuo, kad veikliosios medžiagos, kuri atpalaiduo-
jama kontroliuojamai, kiekis yra nuo 25 iki 70% pagal svorį
ir matricinio agento kiekis yra nuo 10 iki 40% pagal svorį.

Fig.1



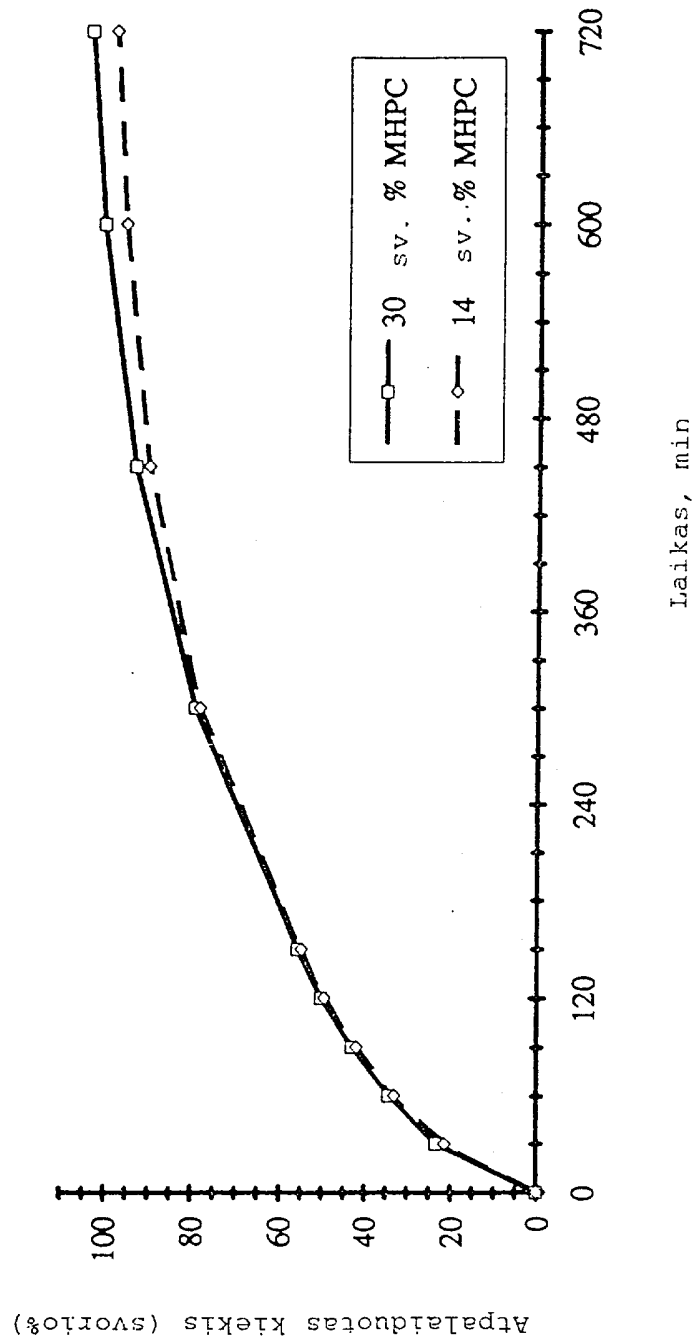
Tramadolio hidrochlorido atpalaidavimo in vitro kreivės iš
tabletės, pagamintos pagal 1 Pavyzdyje pateiktą metodiką,
turinčios 100 arba 150 mg veiklios medžiagos.

Fig.2



Tramadolo hidrochlorido atpalaidavimo in vitro kreivės iš
tablečių, pagamintos pagal 4 Pavyzdys pateiktą metodiką, kurios
sudėtyje yra metilhidroksipropilceliuliozė, kurios klampumas yra
15 000 ir 50 000 mPas.

Fig.3



Tramadolo hidrochlorido atpalaidavimo in vitro kreivės iš tablečių, kurios sudėtyje yra 30 svorio % (4 Pavyzdys) arba 14 svorio % (5 Pavyzdys) metilhidroksipropilceliuliozės (MHPC), kurios klampumas yra 50 000 mPas.