



(10) **LT 4932 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **4932**

(51) Int. Cl.⁷: **A61K 9/20**
A61K 31/64

(21) Paraiškos numeris: **2000 081**

(22) Paraiškos padavimo data: **2000 08 29**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2002 03 25**

(45) Patent paskelbimo data: **2002 07 25**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —

(30) Prioritetas: —

(72) Išradėjas:

Bruno HUET-DE-BAROCHEZ, FR
Patrick WUTHRICH, FR
Louis MARTIN, FR

(73) Patent savininkas:

LES LABORATOIRES SERVIER, 1, rue Carle Hebert, 92415 Courbevoie Cedex, FR

(74) Patentinis patikėtinis:

Reda ŽABOLIENĖ, UAB "Metida", Gedimino pr. 45-6, 2600 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

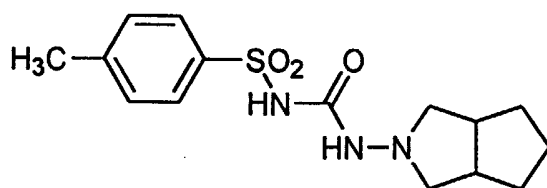
Štampuota tabletė, duodanti prolanguotą gliklazido išsiskyrimą, vartojant ją peroraliniu būdu

(57) Referatas:

Išradimas yra susijęs su prolanguoto gliklazido išsiskyrimo štampuota tablete, duodančia nepertraukiamą ir vienodą veikliosios medžiagos išsiskyrimą, nejautrų terpės pH pokyčiams, priėmus ją peroraliniu būdu.

Šio išradimo objektas yra šampuota tabletė, duodanti prolanguotą gliklazido išsiskyrimą, nejautri tirpimo terpės pH pokyčiams ir užtikrinanti tikslius ir pastovius jo kiekius kraujyje po galeninės formos absorbcijos peroraliniu būdu.

Gliklazidas, junginys, kurio formulė (I):



yra sulfonilkarbamido darinys, pasižymintis antidiabetine savybe paprastai žmonėms skiriamomis dozėmis.

Iki šiol gliklazidas buvo vartojamas peroraliniu būdu 80 mg dozuotų tablečių formoje. Paprastai yra skiriama po dvi tabletes du kartus per dieną, bet dozė gali kisti nuo 1 iki 4 tablečių keletą kartų per dieną priklausomai nuo diabeto laipsnio.

Vienas iš šio išradimo tikslų yra gauti peroralinę vartojimo formą, kurią būtų galima vartoti vieną kartą per dieną. Pirmiausia tai palengvintų pacientui jo vartojimą ir, kita vertus, pagerintų norą gydytis.

Kitas šio išradimo tikslas yra tas, kad ši peroralinė forma turėtų prolanguotą išsiskyrimą. Iš tiesų, greito išsiskyrimo forma kai kuriems subjektams gali duoti dideles koncentracijas kraujyje ir mažą trukmę. Prolanguoto išsiskyrimo forma leidžia išvengti tokių koncentracijos maksimumų žmonių kraujyje ir suteikia galimybę gauti vienodą koncentraciją. Tai leidžia sumažinti nepageidaujamus efektus, kartais galinčius atsirasti dėl "koncentracijos piko", lydimus hidroelektrolitinių ir metabolinių sutrikimų, susijusių su veikliosios medžiagos kiekio pokyčiais plazmoje.

Pagrindinis šio išradimo tikslas yra gauti peroralinio vartojimo formą, kurioje veikliosios medžiagos išsiskyrimo greitis būtų kontroliuojamas ir atsikartojantis. Be to, dabartinėje formoje veikliosios medžiagos ištirpimas labai priklauso nuo pH. Ši ypatybė, kuri yra susijusi su pačiu gliklazidu,

sukelia veikliosios medžiagos absorbcijos problemas. Ši veikliosios medžiagos tirpumo kitimo priklausomybė nuo pH yra parodyta fig.1 (priedas). Tirpumas yra labai mažas, esant rūgštiniam pH, ir didėja, didėjant pH.

Taigi veikliosios medžiagos požiūriu yra svarbu sukurti naują galeninę formą, kuri duotų gliklazido išskyrimą, nepriklausantį nuo tirpinimo terpės pH.

Kontroliuojamo produktų išskyrimo privalumai yra gerai žinomi farmacijoje. Tačiau sąlyginai netirpiems vaistams yra labai sunku iš anksto numatyti ar jie duos pageidaujamą išskyrimo formą.

Yra žinomi irstantys poli (ortoesteriniai) arba poli (ortokarbonatiniai) įtaisai, kurie implantuojami ar įterpiami į pacientą, skirti kontroliuojamam vaisto padavimui, aprašyti JAV patente Nr. 4346709. Tačiau jo pagrindinis trūkumas pritaikant jį veikliajai medžiagai-glikozidui, yra tas, kad šios veikliosios medžiagos ištirpimas labai priklauso nuo pH, o šis įtaisas negali duoti gliklazido išskyrimą, nepriklausantį nuo pH.

Konkrečiau kalbant, šiame išradime aprašoma hidrofilinė, peroraliniu būdu vartojama matrica, kuri užtikrina prolanguotą ir kontroliuojamą veikliosios medžiagos – gliklazido – išsiskyrimą, ir pH neturi įtakos į minėtos matricos ištirpimo kinetiką.

Ši prolanguoto ištirpimo gliklazido forma, naudojama diabeto gydymui, leidžia užtikrinti daug vienodesnius jo kiekius plazmoje, o taip pat ir daug mažesnes $C_{\max}$ - $C_{\min}$ variacijas. Išsiskyrimo greitis turi būti reprodukuojamas ir turi koreliuotis su koncentracijomis kraujyje po vaisto priėmimo.

Tarp mechanizmų, galinčių būti panaudotais tirpios veikliosios medžiagos difuzijai kontroliuoti, galima išlaikyti pagrindinį mechanizmą, tai yra veikliosios medžiagos difuziją per gelį, susidariusį išbrinkus hidrofiliniam polimerui, kai jis susiliečia su tirpinimo skysčiu (*in vitro*) arba skrandžio ir žarnų skysčiu (*in vivo*).

Yra aprašyta daugybė polimerų, kurie gali sudaryti tokį gelį. Pagrindiniais polimerais yra celiuliozės dariniai, ypač celiuliozės eteriai, tokie kaip hidroksipropilceliuliozė, hidroksietilceliuliozė, metilceliuliozė, hidroksipropilmetilceliuliozė, o tarp šių eterių įvairių prekybinių rūšių tinkamiausi yra tie, kurie turi didesnį klampumą. Reikia pažymėti, kad

aprašytos sistemos teoriškai neleidžia pasiekti nulinės eilės išsiskyrimo kinetikos lygtyje.

Paprastai naudojamos tokių štampuotų tablečių gaminimo metodikos yra arba tiesioginis presavimas, sumaišius įvairias pagalbines medžiagas ir vieną arba kelias veikliąsias medžiagas, arba drėgnasis granuliavimas.

Šiame išradime aprašytoje štampuotoje tabletėje yra originaliu būdu suderintas bent vienas polimeras-celiuliozės darinys ir gliukozės sirupas (kukurūzų krakmolo hidrolizatas), ir tai duoda galimybę gauti labai tinkamai prolonguotą ir kontroliuojamą veikliosios medžiagos išsiskyrimą.

Kontroliuojamas išsiskyrimas yra tiesinis daugiau nei aštuonių valandų bėgyje ir toks, kad 50 % bendro gliklazido kiekio išsiskiria per 4-6 valandas. Antra vertus, šio išradimo štampuota tabletė leidžia gauti prolonguotą gliklazido išsiskyrimą, duodantį 400-700 ng/ml koncentracijas žmogaus kraujyje 12 arba daugiau valandų po 30 mg gliklazido turinčios dozuotos tabletės vienkartinio įvedimo peroraliniu būdu, ir 250-1000 ng/ml – po 60 mg gliklazido turinčios dozuotos tabletės įvedimo kartą per dieną.

Vienkartinė dozė gali kisti priklausomai nuo paciento amžiaus ir masės, diabeto prigimties ir sunkumo laipsnio. Paprastai ji svyruoja tarp 30 ir 120 mg, priimama iš karto, vieną kartą per dieną. Gliklazido procentinis kiekis štampuotoje tabletėje yra tarp 12 ir 40 % nuo tabletės bendros masės. Pagal tinkamiausią išradimo variantą minėtoje tabletėje yra 60 mg gliklazido. Ypatingai tinkamame išradimo įgyvendinimo variante tabletėse yra 30 mg gliklazido. Šiuose tinkamiausiuose išradimo variantuose vienkartinė dozė, kuri svyruoja tarp 30 ir 120 mg, priimama vieną kartą per dieną, atitinka 1-4 tabletes, turinčias 30 mg, arba 1-2 tabletes, turinčias 60 mg gliklazido. Štampuota tabletė, tokia, kaip aprašo Pareiškėjas, iš vienos pusės duoda galimybę turėti peroralinio vartojimo formą, kurią galima priimti vieną kartą per dieną, ir, iš antros pusės, nuostabiu ir ypatingai naudingu būdu duoda galimybę sumažinti veikliosios medžiagos kiekį atskiroje tabletėje, nemodifikuojant ir nepakeičiant gliklazido koncentracijos plazmoje. Iki šiol esančioje dozuotoje vaistinėje formoje yra 80 mg.

Be to, nelaukta, kad aukščiau aprašytų junginių specifinis darinys suteikia minėtai matricai galimybę neturėti pH įtakos į ištirpimo *in vitro*

kinetiką, tuo tarpu kai veikliosios medžiagos tirpumas keičiasi priklausomai nuo to paties pH. Šį punktą iliustruoja fig.2 (priedas), kuri rodo, kad matrica, kaip ir junginys, yra nejautri pH pokyčiams 6,2-7,4 – žarnyno terpės pH – ribose. Taigi, pH intervale nuo 6 iki 8, atitinkančiame fig.1 (priedas) parodytą kilimo zoną, randama, kad veikliosios medžiagos išsiskyrimo tarp 0 ir 12 valandų vaizdas yra toks pats, koks būtų minėtos štampuotos tabletės, turinčios minėtą veikliąją medžiagą, tirpinimo terpės pH.

Taigi, panaudodama bent vieno polimero–celiuliozės darinio ir gliukozės sirupo charakteringą derinį, Pareiškėja sukūrė tiek pagal kompoziciją, tiek ir pagal funkciją naują hidrofilinę matricą, kadangi ji duoda galimybę, kad veiklioji medžiaga, kuri yra šioje matricoje (gliklazidas), būtų išskiriama prailguotu ir kontroliuojamu būdu, kokios bebūtų tirpinimo terpės pH sąlygos.

Polimeras–celiuliozės darinys, naudojamas šiai hidrofilinei matricai, yra didelio klampumo celiuliozės eteris. Pageidautina, kad celiuliozės eteris būtų hidroksipropilmetilceliuliozė, geriau dviejų skirtingo klampumo hidroksipropilmetilceliuliozių mišinys. Kitas junginys, įeinantis į minėtos matricos kompoziciją, yra gliukozės sirupas; geriau naudoti maltodekstriną, atitinkantį gliukozės sirupą, kurio dekstrozės ekvivalento (DE) laipsnis yra tarp 1 ir 20. Šių dviejų junginių kategorijų derinys duoda galimybę, pirmiausia gauti vaisto formą, kurios veikliosios medžiagos išsiskyrimo vaizdas nepriklauso nuo tirpinimo terpės pH pokyčių, ir, kita vertus, gauti puikiai kontroliuojamą išsiskyrimo kinetiką. Polimero–celiuliozės darinio procentinis kiekis yra tarp 10 ir 40 masės % nuo bendros tabletės masės, o pagal ypatingai gerą variantą – tarp 16 ir 26 masės % nuo bendros tabletės masės. Gliukozės sirupo procentinis kiekis yra tarp 2 ir 20 masės % nuo bendros tabletės masės, geriau – tarp 4 ir 10 masės % nuo bendros tabletės masės.

Galutiniam vaisto formos užbaigimui taip pat gali būti pridedama įvairių pagalbinių medžiagų. Iš paprastai naudojamų skiediklių geriausia naudoti kalcio hidrofosfato dihidratą, kuris duoda galimybę gauti geriausią granulių takumą ir geriausią jų presuojamumą. Be to, kalcio hidrofosfato dihidratas gali sulėtinti ištirpimo kinetiką; ši savybė suteikia galimybę naudoti mažesnius hidroksipropilmetilceliuliozės kiekius, kurie yra svarbūs veikliosios medžiagos

ištirpimo vaizdui kontroliuoti. Kalcio hidrofosfato dihidrato procentinis kiekis yra tarp 35 ir 75 masės % nuo visos tabletės masės, geriausia - tarp 45 ir 60 masės % nuo visos tabletės masės. Iš tepalų gali būti paminėtinas magnio stearatas, stearino rūgštis, glicerolio behenatas arba natrio benzoatas, o iš takumą suteikiančių agentų geriausia naudoti bevandenį koloidinį silicio dioksida.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su šios štampuotos tabletės pagaminimu. Drėgnasis granuliavimas vykdomas sumaišant veikliąją medžiagą, gliukozės sirupą ir kalcio hidrofosfato dihidratą, po to šį mišinį sudrėkinant. Šis pirmasis etapas leidžia sukurti apie veikliąją medžiagą hidrofilinę aplinką, skatinančią jos gerą tirpimą, o taip pat gauti kiek galima vienesnį dozuotą vienetą. Antrajame etape anksčiau gautas granuliatas sumaišomas su celiuliozės eteriu. Jeigu norima, celiuliozės eterį galima granuluoti tiesiogiai su veikliąja medžiaga pirmajame etape. Paskui mišinys suteptas, pridedant koloidinio silicio dioksido ir magnio stearato. Po to galutinis suteptas mišinys presuojamas.

Toliau duodami pavyzdžiai iliustruoja šį išradimą, bet joku būdu jo neapriboja.

Peroraliniu būdu vartojamos prolanguoto išskyrimo tabletės pagaminamos pagal tokią gamybos metodiką:

A STADIJA: sumaišomas gliklazidas, maltodekstrinas ir kalcio hidrofosfato dihidratas, po to šis mišinys sudrėkinamas grynintu vandeniu. Po to pagaminta drėgna masė granuliuojama, džiovinama, po to kalibruojama, gaunant granuliatą, kurio fizinės charakteristikos suteikia galimybę gerai užpildyti greito tabletavimo mašinos matricas;

B STADIJA: A stadijoje gautas granuliatas sumaišomas su hidroksipropilmetilceliulioze;

C STADIJA: B stadijoje gautas mišinys suteptas koloidiniu silicio dioksidu ir magnio stearatu;

D STADIJA: C stadijoje gautas suteptas mišinys presuojamas rotacine tabletavimo mašina, gaunant tabletes, kurių kietumas, išmatuotas sutraiskant per skersmenį, yra apie 6-10 daN.

1 pavyzdys

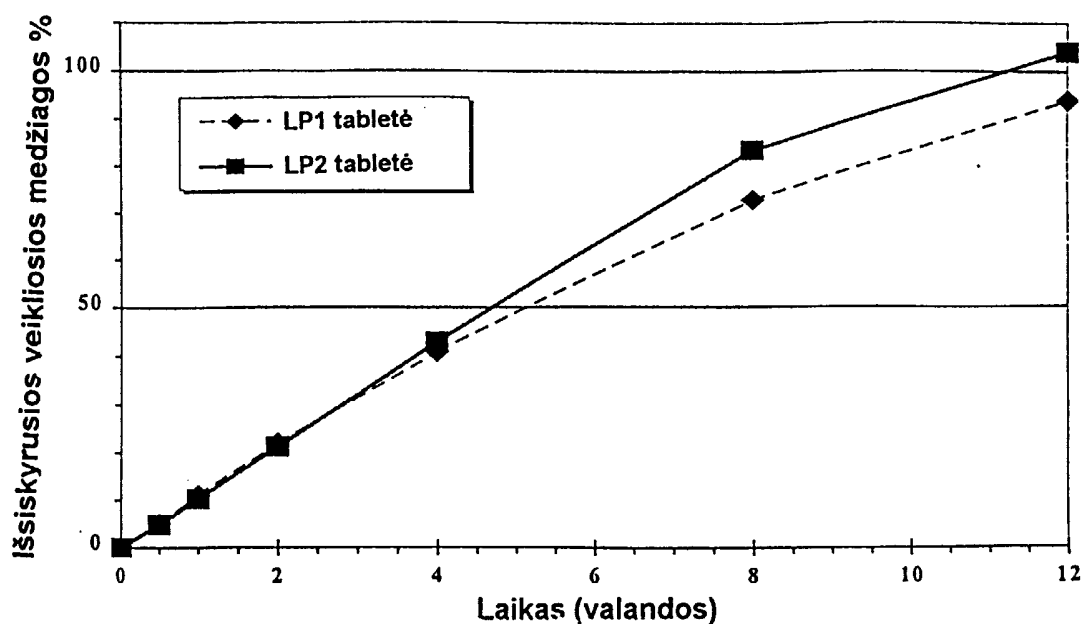
1 pavyzdys rodo maltodekstrino įtaką į išsiskyrimo kinetiką *in vitro*. Maltodekstrino kiekis keičiamas nuo 7,5 iki 15 mg tabletei, taigi atitinka nuo 4 iki 10 % nuo visos tabletės masės. Hidroksipropilmetilceliuliozės kiekis paliekamas pastovus, o skiediklio ir kalcio hidrofosfato dihidrato kiekis imamas toks, kad būtų gaunama pastovi tabletės masė, lygi 160 mg. Tabletė gaminama pagal A-D stadijose aprašytą metodiką.

1 lentelė: Tablečių receptūra (mg/tabletei) ir charakteristikos

Komponentai	Pavyzdžiai	
	LP1	LP2
Gliklazidas	30	30
Kalcio hidrofosfato dihidratas	87,4	79,9
Maltodekstrinas(*)	7,5	15
Hidroksipropilmetilceliuliozė	34	34
Magnio stearatas	0,8	0,8
Koloidinis silicio dioksidas	0,32	0,32
Galutinė masė	160	160
<i>Ištirpo veikliosios medžiagos per 8 val (%)</i>	<i>73</i>	<i>84</i>

(*) maltodekstrino kiekis atitinka 6 arba 12 % nuo granuluotos medžiagos kiekio (veiklioji medžiaga + kalcio hidrofosfato dihidratas + maltodekstrinas)

Fig.3 pavaizduotos dviejų naudotų receptūrų ištirpimo kinetinės kreivės.

Fig.3: LP1 ir LP2 pavyzdžių ištirpimo kinetika *in vitro*

Maltodekstrino kiekis, esant pastoviam hidroksipropilmetilceliuliozės kiekiui, daro įtaką veikliosios medžiagos išsiskyrimui, kai laikas yra ilgesnis nei 4 valandos. Didinant maltodekstrino kiekį, ištirpimo kreivė darosi labiau tiesiška.

2 pavyzdys

2 pavyzdys rodo hidroksipropilmetilceliuliozės įtaką į išsiskyrimo kinetiką *in vitro*. Hidroksipropilmetilceliuliozės kiekis keičiamas nuo 26 iki 42 mg, taigi atitinka nuo 16 iki 26 % nuo visos tabletės masės.

Tabletė gaminama pagal A-D stadijose aprašytą metodiką.

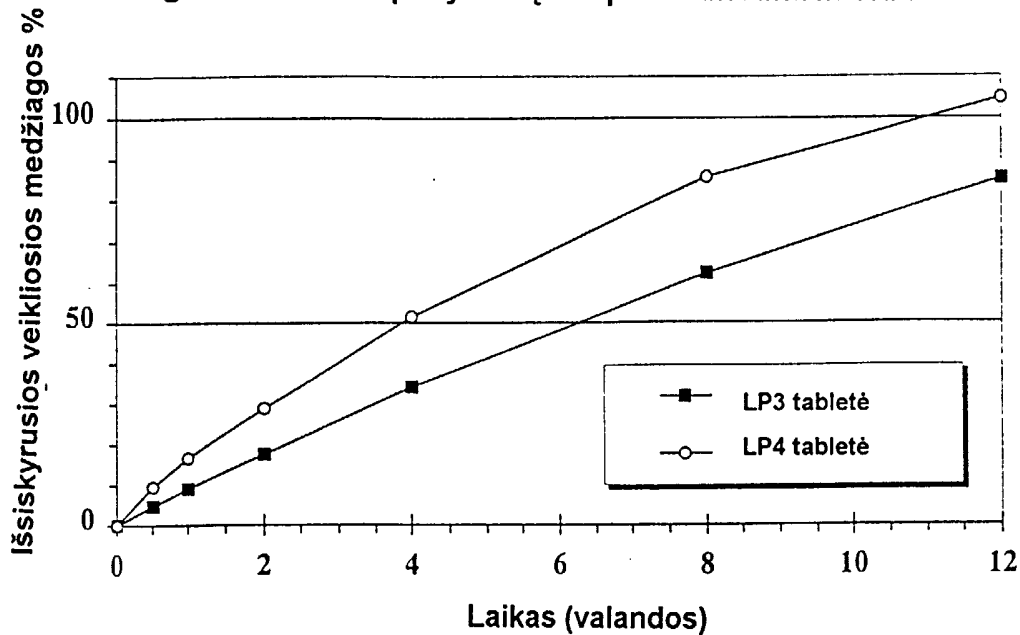
2 lentelė: Tablečių receptūra (mg/tabletei)

Komponentai	Pavyzdžiai	
	LP3	LP4
Gliklazidas	30	30
Kalcio hidrofosfato dihidratas	79,87	94,91
Maltodekstrinas(*)	7,01	7,97
Hidroksipropilmetilceliuliozė	42	26
Magnio stearatas	0,8	0,8
Koloidinis silicio dioksidas	0,32	0,32
Galutinė masė	160	160
Ištirpo veikliosios medžiagos per 4 val (%)	35	52

(*) maltodekstrino kiekis atitinka 6 % nuo granuluotos medžiagos kiekio (veiklioji medžiaga + kalcio hidrofosfato dihidratas + maltodekstrinas)

Fig.4 pavaizduotos dviejų naudotų receptūrų ištirpimo kinetinės kreivės.

Fig.4: LP3 ir LP4 pavyzdžių ištirpimo kinetika *in vitro*



Hidroksipropilmetilceliuliozės, kaip hidrofilinės matricos, kiekis labai veikia veikliosios medžiagos išsiskyrimą.

3 pavyzdys

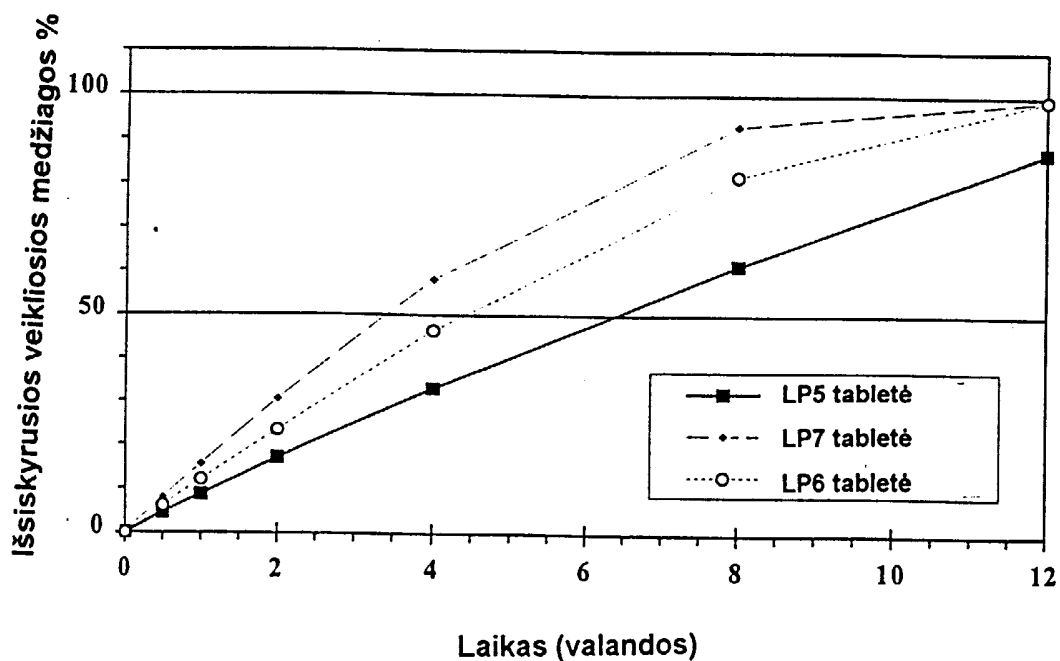
3 pavyzdys rodo naudotos hidroksipropilmetilceliuliozės kokybės įtaką į išsiskyrimo kinetiką *in vitro*. Kiekviename pavyzdyje bendra hidroksipropilceliuliozės masė yra pastovi, o keičiamas kiekvienos iš skirtingo klampumo hidroksipropilmetilceliuliozių santykinis kiekis, kas leidžia gauti lėto ištirpimo pavyzdį (LP5) ir greito ištirpimo pavyzdį (LP7) etalono (LP5) atžvilgiu.

Komponentai	Pavyzdžiai		
	LP5	LP6	LP7
Gliklazidas	30	30	30
Kalcio hidrofosfato dihidratas	83,64	83,64	83,64
Maltodekstrinas(*)	11,24	11,24	11,24
Hidroksipropilmetilceliuliozė 4000 cP	24	16	8
Hidroksipropilmetilceliuliozė 100 cP	10	18	26
Magnio stearatas	0,8	0,8	0,8
Koloidinis silicio dioksidas	0,32	0,32	0,32
Galutinė masė	160	160	160
Ištirpo veikliosios medžiagos per 4 val (%)	33	46	58

(*) maltodekstrino kiekis atitinka 9 % nuo granuluotos medžiagos kiekio (veiklioji medžiaga + kalcio hidrofosfato dihidratas + maltodekstrinas)

Fig.5 pavaizduotos trijų naudotų receptūrų ištirpimo kinetinės kreivės.

Fig.5: LP5-LP7 pavyzdžių ištirpimo kinetika *in vitro*



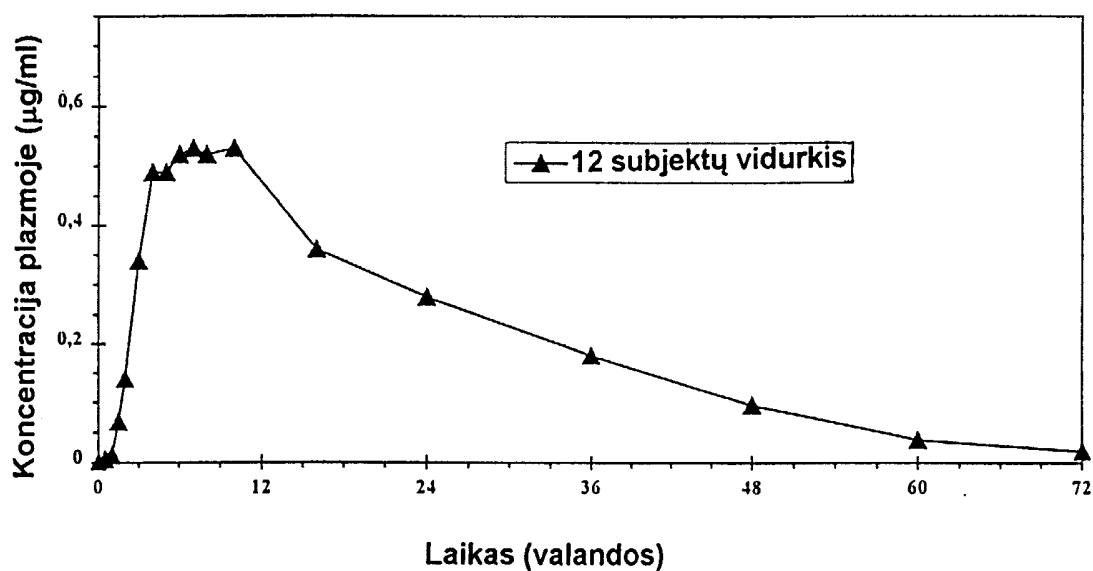
Šios kreivės aiškiai rodo, kad veikliosios medžiagos ištirpimo kinetiką veikia ne vien tik hidroksipropilmetilceliuliozės, naudojamos kaip hidrofilinė

matrica, bendras kiekis, bet taip pat ir naudotos hidroksipropilmetilceliuliozės kokybė.

Gliklazido kinetika plazmoje buvo matuota 12 subjektų, gavusių po vieną tabletę LP6. Vidutinė koncentracija plazmoje parodyta fig.6.

Fig.6: Gliklazido kinetika plazmoje

Dvylikos sveikų savanorių, gavusių po vieną šio išradimo tabletę, turinčią 30 mg gliklazido, peroraliniu būdu, vidutinės gliklazido koncentracijos plazmoje ($\mu\text{g/ml}$)



Ši kreivė rodo matricinio tipo ištirpimo vaizdą (nepertraukiamas veikliosios medžiagos išsiskyrimas) su monofazine kinetika plazmoje.

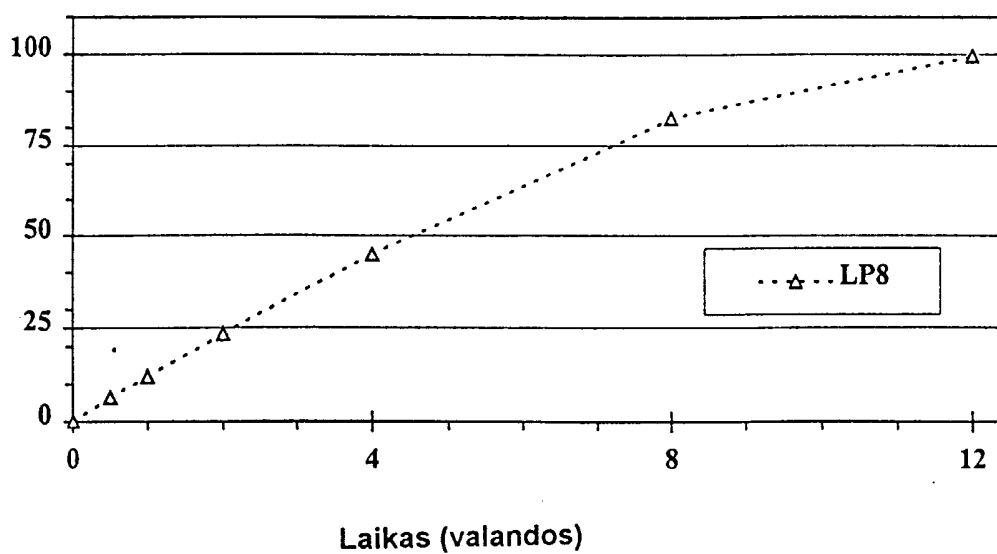
4 pavyzdys

4 pavyzdys rodo, kad tabletės, turinčios 60 mg gliklazido, išsiskyrimo kinetika *in vitro* yra panaši į tabletes, turinčios 30 mg (LP6 pavyzdys), kai šampuotose tabletėse yra tokios pačios hidroksipropilmetilceliuliozės ir maltodekstrino dozės.

4 lentelė: Tabletės receptūra (mg)

LT 4932 B

Komponentai	LP8 pavyzdys
Gliklazidas	60
Kalcio hidrofosfato dihidratas	53,64
Maltodekstrinas	11,24
Hidroksipropilmetilceliuliozė	34
Bevandenio koloidinis silicio dioksidas	0,32
Magnio stearatas	0,8
Galutinė masė	160 mg
<i>Ištirpo veikliosios medžiagos per 4 val (%)</i>	45

Fig.7: LP8 pavyzdžio ištirpimo kinetika *in vitro*

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

LT 4932 B

1. Prolonguoto gliklazido išskyrimo štampuota tabletė, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra bent jau polimero-celiuliozės darinio ir gliukozės sirupo darinys, ir šis darinys leidžia kontroliuoti prolonguotą gliklazido išskyrimą ir padaro gliklazido išstipimo kinetiką nejautrią pH pokyčiams.

2. Štampuota gliklazido tabletė pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad šis polimeras-celiuliozės darinys susideda mažiausiai iš hidroksipropilmetilceliuliozės.

3. Štampuota gliklazido tabletė pagal bet kurį iš 1 ir 2 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad šis polimeras-celiuliozės darinys susideda iš dviejų skirtingo klampumo hidroksipropilmetilceliuliozių.

4. Štampuota gliklazido tabletė pagal bet kurį iš 1 - 3 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad šis polimeras-celiuliozės darinys susideda iš 4000 cP klampumo hidroksipropilmetilceliuliozės ir 100 cP klampumo hidroksipropilmetilceliuliozės.

5. Štampuota gliklazido tabletė pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad gliukozės sirupas yra maltodekstrinas.

6. Štampuota gliklazido tabletė pagal bet kurį iš 1 - 4 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad polimero-celiuliozės darinio kiekis yra tarp 10 ir 40 % nuo visos minėtos tabletės masės.

7. Štampuota gliklazido tabletė pagal bet kurį iš 1, 2, 3, 4 ir 6 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad polimero-celiuliozės darinio kiekis yra tarp 16 ir 26 % nuo visos minėtos tabletės masės.

8. Štampuota gliklazido tabletė pagal bet kurį iš 1 ir 5 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad gliukozės sirupo kiekis yra tarp 2 ir 20 % nuo visos minėtos tabletės masės.

9. Štampuota gliklazido tabletė pagal bet kurį iš 1, 5 ir 8 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad gliukozės sirupo kiekis yra tarp 4 ir 10 % nuo visos minėtos tabletės masės.

10. Štampuota gliklazido tabletė pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad skiedikliu naudoja kalcio hidrofosfato dihidratą.

11. Štampuota gliklazido tabletė pagal bet kurį iš 1 ir 10 punktų, b e - s i s k i r i a n t i tuo, kad skiediklio kiekis yra tarp 35 ir 75 % nuo visos minėtos tabletės masės.

12. Štampuota gliklazido tabletė pagal bet kurį iš 1, 10 ir 11 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad skiediklio kiekis yra tarp 45 ir 60 % nuo visos minėtos tabletės masės.

13. Štampuota gliklazido tabletė pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad gliklazido yra tarp 12 ir 40 % nuo visos minėtos tabletės masės.

14. Štampuota gliklazido tabletė pagal bet kurį iš 1 ir 13 punktų, b e - s i s k i r i a n t i tuo, kad bendras joje esančio gliklazido kiekis yra 30 mg.

15. Štampuota gliklazido tabletė pagal bet kurį iš 1 ir 13 punktų, b e - s i s k i r i a n t i tuo, kad bendras joje esančio gliklazido kiekis yra 60 mg.

16. Štampuota gliklazido tabletė pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad nurodyti polimero-celiuliozės darinio ir gliukozės sirupo kiekiai suteikia galimybę gauti pastovų gliklazido išsiskyrimą tirpimo terpėje, kurios pH kinta nuo 6 iki 8.

17. Štampuota gliklazido tabletė pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad nurodyti polimero-celiuliozės darinio ir gliukozės sirupo kiekiai suteikia galimybę, kad 50 % nuo bendro gliklazido kiekio išsiskirtų per 4-6 valandas.

18. Štampuota gliklazido tabletė pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad nurodyti polimero-celiuliozės darinio ir gliukozės sirupo kiekiai suteikia galimybę gauti prailgintą gliklazido išsiskyrimą, duodantį tarp 400 ir 700 ng/ml gliklazido žmogaus kraujyje, praėjus 12 arba daugiau valandų po vienkartinio tabletės priėmimo peroraliniu būdu.

19. Štampuotos gliklazido tabletės pagal 1 punktą pagaminimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vienu metu naudoja drėgno granuliavimo ir tiesioginio presavimo metodiką, susidedančią iš tokių stadijų:

A STADIJA: sumaišomas gliklazidas, maltodekstrinas ir kalcio hidrofosfato dihidratas, po to šis mišinys sudrėkinamas grynintu vandeniu, po to pagaminta drėgna masė granuliuojama, džiovinama, po to kalibruojama, gaunant granuliata, kurio fizinės charakteristikos suteikia galimybę gerai užpildyti greito tabletavimo mašinos matricas;

B STADIJA: A stadijoje gautas granuliatas sumaišomas su hidroksipropilmetilceliulioze;

C STADIJA: B stadijoje gautas mišinys sutepamas koloidiniu silicio dioksidu ir magnio stearatu;

D STADIJA: C stadijoje gautas suteptas mišinys presuojamas rotacine tabletavimo mašina, gaunant tabletes, kurių kietumas, išmatuotas sutraiškant per skersmenį, yra apie 6-10 daN.

20. Šampuota gliklazido tabletė pagal 1 punktą, tinkanti diabeto gydymui.

Fig.1: Veikliosios medžiagos tirpumo priklausomybė nuo pH
(tirpimas iki įsisotinimo)

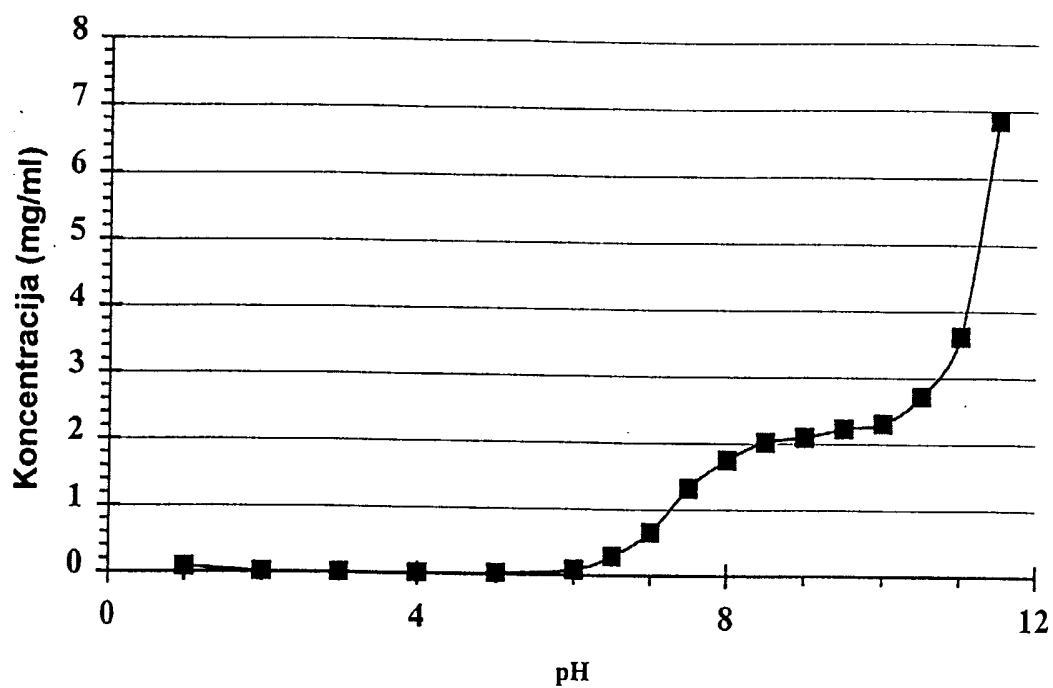


Fig.2: Tirpinimo terpės pH įtaka į veikliosios medžiagos išsiskyrimo
vaizdą

