

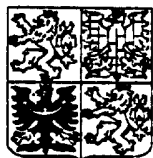
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

281 577

ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2617-91**

(22) Přihlášeno: 23. 08. 91

(30) Právo přednosti:
24. 08. 90 HU 90HU/5314

(40) Zveřejněno: 18. 03. 92

(47) Uděleno: 17. 09. 96

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 13. 11. 96

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 9/28

A 61 K 47/02

A 61 K 47/38

(73) Majitel patentu:

Biogal Gyógyszergyár Rt., Debrecen, HU;

(72) Původce vynálezu:

Kovács Christian dr., Debrecen, HU;

Beke Katalin dr., Debrecen, HU;

Máthé Tibor, Debrecen, HU;

Szilágyi Judit, Debrecen, HU;

Bacsa György dr., Debrecen, HU;

Marossy Katalin dr., Debrecen, HU;

Jancsó Sándor dr., Debrecen, HU;

Szendrei Levente, Debrecen, HU;

Orbán Ernó dr., Budapest, HU;

Símó Margit dr., Budapest, HU;

Biblo Margit dr., Budapest, HU;

Bobák Dorottya, Budapest, HU;

Langó József dr., Budapest, HU;

(54) Název vynálezu:

**Farmaceutické přípravky ve formě tablet
nebo dražé, obsahující účinné látky
citlivé na vlhkost, teplo a světlo, mající
monoklinickou krystalickou strukturu**

(57) Anotace:

Řešením jsou farmaceutické přípravky ve formě tablet nebo dražé, obsahující účinné látky citlivé na vlhkost, teplo a světlo, mající monoklinickou krystalickou strukturu. Tyto farmaceutické přípravky obsahují účinnou látku spolu s 0,2 až 1,5 díly hmotnostními bezvodé soli kovu alkalické zeminy a 0,5 až 2,5 díly hmotnostními mikrokrystalické celulózy, počítáno na účinnou látku a spolu s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči a/nebo aditivy. Soli alkalických zemin je hydrogenuhličitan, dihydrogenuhličitan, hydrogenuhličitan, uhličitan nebo síran vápenatý nebo hořečnatý.

CZ 281 577 B6

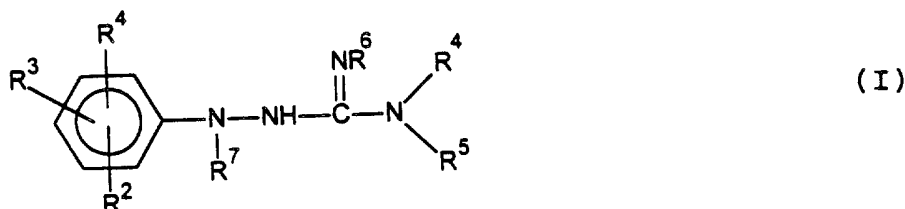
Farmaceutické přípravky ve formě tablet nebo dražé, obsahující účinné látky citlivé na vlhkost, teplo a světlo, mající monoklinickou krystalickou strukturu

Oblast vynálezu

Vynález se týká způsobu přípravy farmaceutických přípravků ve formě tablet nebo dražé, obsahujících účinnou látku citlivou na teplo, světlo a vlhkost, mající monoklinickou krystalovou strukturu.

Dosavadní stav techniky

Způsob podle vynálezu je zejména vhodný pro přípravu farmaceutických přípravků, majících antiarytmickou účinnost a obsahujících jako účinnou složku aminoguanidinový derivát obecného vzorce I



kde

R^1 , R^2 a R^3 nezávisle na sobě znamenají každý vodík, halogen nebo C_{1-4} alkyl, nitro, C_{1-4} alkoxy nebo trifluormethylovou skupinu,

R^4 a R^5 představují nezávisle na sobě C_{1-4} alkylovou skupinu,

R^6 a R^7 představují nezávisle na sobě vodík, nebo C_{1-4} alkyl nebo C_{2-4} alkenylovou skupinu,

nebo jeho kyselé adiční soli, krystalizující v monoklinickém systému.

Příprava orálních dávkových forem, jako jsou tablety nebo dražé ze substance, mající monoklinickou krystalovou strukturu, je velmi obtížná, protože adheze mezi plochami krystalů je slabá, shluky granulí je tedy obtížné slisovat.

Podle postupu v praxi osvědčeného pro tabletování substancí s monoklinickou strukturou, majících slabé adhezni vlastnosti /například fenylbutazon, fenacetin, barbituráty/, se upráškovaná směs, obsahující účinnou látku, lisuje po mokré granulaci /H. A. Lieberman, L. Lachman: Pharmaceutical Dosage Forms, Tablets, díl 2, Marcel Dekker, Inc., NY /1981//. V tomto případě, vazebné síly nutné ke vzniku tablet se zajišťují pomocí pojiva vneseného během mísicího postupu, přičemž optimální kompresibilita se zajišťuje optimální porozitou a sypkostí, zajištěnými vhodnými způsoby zpracování.

Mokrou granulaci však nelze provést, jestliže účinná látka krystaluje v monoklinické soustavě a je také citlivá na vlhkost /například kyselina salicylová a její deriváty/ a v tomto případě může být výroba tablet realizována pouze přímým lisováním nebo briketováním. V tomto případě nutná adheze se zajistí částečně pomocí pojiva vneseného ve formě práškovité směsi a částečně jako vazebné síly, vytvořené na tak zvaných aktivních místech povrchu granulí /A. S. Rankel a spol.: J. Pharm. Soc. 57 /1968//.

V případech látek citlivých na vlhkost a světlo by tablety měly být opatřeny ochranným povlakem, bránícím jakémukoliv poškození během skladování. Tablety vyrobené přímým lisováním by měly vykazovat vhodnou tvrdost, aby bylo možné je použít pro další zpracování například pro dražování.

Tvrdost tablet se dá zvýšit zvýšením tlaku při lisování, avšak tím se zvýší hustota tablet a jejich poréznost se sníží zvýšením tlakové síly při lisování. Rozpadavost tablet je přímo ovlivněna porozitou, protože čím vyšší je hustota tablet, tím nižší je penetrace tekutiny do tablet a z toho vyplývá, že disoluce účinné složky z tablet o velmi vysoké hustotě, je velmi nízká a požadovanou hladinu účinné složky v krvi lze v takovém případě dosáhnout pouze po velmi dlouhé době a z toho vyplývá, že biologická dostupnost účinné látky je velmi nízká.

Během lisování dochází k tepelnému účinku díky tření granulí, čímž dochází k rozkladu tepelně-senzitivních substancí a z tohoto důvodu přímé lisování nebo briketování nemůže být použito.

Z toho vyplývá, že je velmi obtížné zpracovat sloučeniny, krystalizující v monoklinické soustavě, které jsou současně citlivé na vlhkost, teplo a světlo, z hlediska jejich rozkladu. V literatuře není o řešení tohoto problému žádná zmínka.

Podstata vynálezu

Cílem tohoto vynálezu je připravit kompozici vhodnou pro přípravu tablet nebo dražé ze sloučenin, krystalizujících v monoklinické soustavě, které jsou citlivé na teplo, světlo a vlhkost, lisováním. Dalším cílem tohoto vynálezu je příprava směsi pro výrobu tablet nebo dražé, umožňující rychlou absorpci účinné látky, tvorbu vysokých hladin po podání přípravku a z toho vyplývající vysokou biologickou dostupnost účinné látky.

Překvapivě bylo nyní zjištěno, že těchto cílů lze dosáhnout přidávkou 0,2 až 1,5 dílů hmotnostních bezvodé soli kovu alkalické zeminy a 0,5 až 2,5 dílů hmotnostních mikrokrytalické celulozy, vztaženo na účinnou složku, k této složce, kterou je látka citlivá na teplo, světlo a vlhkost, krystalizující v monoklinické krystalické soustavě.

Vynález se tedy týká farmaceutických přípravků ve formě tablet nebo dražé, obsahujících účinné látky citlivé na vlhkost, teplo a světlo, mající monoklinickou krystalickou strukturu, obsahujících účinnou látku spolu s 0,2 až 1,5 díly hmotnostními bezvodé soli kovu alkalické zeminy a 0,5 až 2,5 díly hmotnostními mikrokrytalické celulozy, počítáno na účinnou látku a spolu

s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči a/nebo aditiv. Přípravky mohou být ve formě tablet získaných slisováním a je-li to žádoucí, tyto tablety se známými způsobu obduktují.

Předložený vynález je založen na poznatku, že lze připravit tablety se vhodnou tvrdostí za použití poměrně nízkých lisovacích tlaků okolo 150 až 200 MPa, jestliže jsou tablety lisovány za přídavku definovaného množství bezvodé soli kovu alkalické zeminy a mikrokrystalické celulozy k účinné látce, krystalizující v monoklinické soustavě, která je citlivá na vlhkost, teplo a světlo. V tomto případě na vazebných místech nedojde ke zvýšení volné energie, které by mohlo vyvolat chemické změny, tj. rozklad účinné látky, protože výměna na vazebných místech mobilními anionty přítomnými v této krystalické soustavě účinné složky je inhibována solí kovu alkalické zeminy a současně lze připravit tablety dostatečně pevné pro přípravu obduktet, vhodně se rozpadajících v žaludku a výhodně uvolňujících účinnou složku.

Jako bezvodé soli kovu alkalické zeminy lze ve farmaceutickém přípravku podle vynálezu použít například hydrogenfosforečnan vápenatý nebo hořečnatý, dihydrogenfosforečnan vápenatý nebo hořečnatý nebo sírany nebo uhličitany uvedených kovů.

Vhodnými farmaceuticky přijatelnými nosiči při přípravě podle vynálezu jsou například talek, kukuřičný škrob, stearat hořečnatý, koloidní silika /Aerosil 200/, laktóza, glukóza, mannitol a podobné látky.

Vhodnými aditivami jsou například jedno nebo více pojiv, antioxidantů, dezintegračních činidel nebo přísad zlepšujících sypkost.

Vhodnými pojivy jsou například polyvinylpyrrolidon, kopolymer vinylpyrrolidon/vinylacetát /Luwiskol VA 64/ nebo polyethylenglykoly.

Vhodnými antioxidanty jsou například kyselina askorbová nebo disulfid sodný.

Obsah účinné látky v přípravku podle vynálezu může kolísat v širokém rozmezí, závisejícím na charakteru účinné látky, druhu choroby, která má být přípravkem léčena, dávce účinné látky určené k podání a podobně. Výhodně je obsah účinné látky v přípravku v rozmezí 0,5 až 50 % hmotnostních.

Směsi pro přípravky podle vynálezu obsahují sůl kovu alkalické zeminy a mikrokrystalickou celulozu v množství 2 až 90 % hmotnostních, výhodně v množství 30 až 75 % hmotnostních.

Tablety se připraví homogenizací složek a následným lisováním získané homogenní směsi za použití tlaků 150 až 200 MPa známými způsoby.

Je-li to žádoucí lze tablety obduktovat.

Obduktování má zajistit dva požadavky: jednak má zajistit, aby účinná látka byla chráněna vůči škodlivým

vlivům světla a vzdušné vlhkosti a jednak má současně zajistit vhodnou disoluci účinné složky.

Protože účinná složka je citlivá na vlhkost, nelze použít při obduktování žádný systém, obsahující vodu a za vhodné lze pokládat pouze systémy, obsahující organická rozpouštědla.

Potah výhodně obsahuje hydrofilní složku /jako je polyethylenglykol, ve vodě rozpustné ethery celulozy nebo kopolymer vinylpyrrolidon/vinylacetát/ a hydrofobní složku /ethylcelulozu nebo kopolymer akrylát/methakrylát ester/. Hmotnostní poměr hydrofilních složek k hydrofobním složkám je výhodně 1 : 1 až 1 : 1,5.

Farmaceuticky přijatelná organická rozpouštědla schopná rozpouštět složky potahu, jako jsou alkoholy a ketony, například ethanol, isopropanol, aceton nebo jejich směsi, mohou být použita jako rozpouštědla pro potahový materiál.

Jako rozpouštědlo jsou výhodné směsi, obsahující ethanol/aceton nebo isopropanol/aceton v objemovém poměru 1:0,2 až 1:1,5.

Proces potahování se provádí za použití suspenze připravené s organickým rozpouštědlem, obsahující hydrofilní a hydrofobní složky a popřípadě další aditiva /například barviva chránící před světlem, jako je pigment na bázi oxidu železa/ známým způsobem.

Způsob podle vynálezu je zvláště vhodný pro přípravu antiarytmicky účinných farmaceutických přípravků, obsahujících jako účinnou složku aminoguanidinový derivát obecného vzorce I, kde

R^1 , R^2 a R^3 nezávisle na sobě znamenají každý vodík, halogen nebo C_{1-4} alkyl, nitro, C_{1-4} alkoxy nebo trifluormethylovou skupinu,

R^4 a R^5 nezávisle na sobě znamenají každý C_{1-4} alkylovou skupinu,

R^6 a R^7 nezávisle na sobě znamenají každý vodík, nebo C_{1-4} alkylovou nebo C_{2-4} alkenylovou skupinu,

nebo jeho kyselá adiční sole, krystalující v monoklinickém systému.

Aminoguanidinové deriváty obecného vzorce I a jejich kyselá adiční soli jsou citlivé na vlhkost, světlo a teplo a přecházejí na červeně zbarvené deriváty fenylazofornamidinu autooxidační reakcí.

Jestliže se hydrochlorid 1-/2,6-dimethylfenyl/-4,4'-dimethylaminoguanidinu, spadající do rozsahu obecného vzorce I, zpracuje mokrou granulací známým způsobem a potom slisuje do tablet /viz příklad 1/, potom se účinná látka v kompozici výrazně rozkládá v krátké době /například 10 dnů/. Tento rozklad nebyl pozorován u účinné složky v přípravcích připravených podle vynálezu: přípravek zůstává stabilní po delší dobu skladování i v případě vyššího obsahu vlhkosti.

Podle klinických hodnocení při použití hydrochloridu 1-/2,6-dimethylfenyl/-4,4'-dimethylaminoguanidinu, který spadá do rozsahu obecného vzorce I, jako účinné složky přípravku podle vynálezu, se poločas měřeno v krvi zvýšil ze 2,4 hodiny na 3,2 hodiny ve srovnání s injekčním přípravkem, obsahujícím stejnou účinnou složku, čímž bylo dosaženo relativní biologické dostupnosti účinné látky asi 80 %.

Způsob podle vynálezu je dále podrobněji ilustrován následujícími příklady, které jej však nikterak neomezuji.

Příklady provedení vynálezu

Hydrochlorid 1-/2,6-dimethylfenyl/-4,4'-dimethylaminoguanidinu byl použit jako účinná složka ve všech příkladech. Množství uvedená v příkladech znamenají díly hmotnostní /hmotn. d./ ve všech případech, pokud není uvedeno jinak.

Srovnávací příklad 1

Složky	množství
účinná látka	500
laktóza	1 005
kukuřičný škrob	900
mikrokrystalická celulóza	420
polyvinylpyrrolidon	85
kyselina askorbová	30
stearát hořečnatý	20
talek	40

Účinná látka byla smíšena s kukuřičným škrobem, mikrokrystalickou celulózą a laktózą.

Polyvinylpyrrolidon a kyselina askorbová byly rozpuštěny v 800 ml ethanolu a homogenní směs byla granulována s uvedeným roztokem. Po sušení byl granulát homogenizován se zbylými substancemi a potom slisován na ploché tablety o hmotnosti 300 mg na tabletu za použití lisovacího tlaku 100 až 150 MPa. Síla pro rozdrčení tablet byla 50 až 75 N.

Tablety takto získané byly zkoušeny ve skladovacích pokusech za přítomnosti vlhkosti a tepla jakož i světla. Bylo pozorováno, že barva těchto tablet tmavne a je možno detegovat rozklad produktu 1 až 2 % hmotnostní při teplotě 60 °C nebo při teplotě místnosti za přítomnosti relativní vlhkosti 80 % během 10 dnů. Tomuto rozkladnému procesu není možno zabránit kyselinou askorbovou.

Příklad 2

Složky	množství
účinná látka	500
laktóza	810
kukuřičný škrob	900
koloidní oxid křemičitý	15
polyvinylpyrrolidon	85
mikrokrytalická celulóza	600
askorbová kyselina	30
talek	40
stearát hořečnatý	20

Prosáté komponenty s předem stanovenou velikostí částic se pečlivě zhomogenizují a agregáty takto získaných granulí byly slisovány na bikonvexní tablety o průměru 10 mm a hmotnosti 300 mg pro každou tabletu za použití kompresního tlaku 150 MPa na rotačním tabletovacím zařízení.

Tyto tablety vyžadují pro rozdrčení sílu 40 až 50 N.

Příklad 3

Složky	množství
účinná látka	1 000
kukuřičný škrob	660
bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý	900
mikrokrytalická celulóza	1 540
kopolymer vinylpyrrolidon/vinylacetát	160
talek	120
askorbová kyselina	60
stearát hořečnatý	40
koloidní oxid křemičitý	20

Prosáté komponenty s předem stanovenou velikostí částic byly pečlivě zhomogenizovány a získané agregáty granulí byly slisovány na bikonvexní tablety o průměru 9 mm a o hmotnosti tablety 300 mg za použití kompresního tlaku 150 MPa na rotačním tabletovacím zařízení.

Tyto tablety vyžadují pro rozdrčení sílu 50 až 80 N.

Jádra dražé získaná shora uvedeným způsobem byla potažena suspenzí, obsahující složky uvedené dále v zařízení vhodném pro tvorbu potahového filmu.

Složky	g
ethylcelulóza	56
kopolymer vinylpyrrolidon/vinylacetát	56
talek	68
stearát hořečnatý	10
oxid titaničitý	4
žlutý pigment na bázi oxidu železa	6
ethanol	1 080
aceton	1 000

Tablety připravené shora uvedeným způsobem byly uchovávány při relativní vlhkosti 75 % a 95 % po 12 měsíců. Výsledky jsou uvedeny v tabulce I.

Tabulka I

Měsíce	obsah relativní vlhkosti			
	75 %		95 %	
	mg/tableta	rozkl. %	mg/tableta	rozkl. %
0	49,85	0	0	0
1	49,82	0,09	50,17	0,2
2	49,22	0,10	49,82	0,1
4	49,73	0,90	49,37	1,7
12	49,98	0,05	-	-

Za účelem stanovení teplotní stability byly tablety uchovávány při 24, 40, 50 nebo 60 °C po dobu 12 měsíců. Výsledky jsou uvedeny v tabulce II.

Tabulka II

Doba sklad. měsíce	teplota							
	24 °C		40 °C		50 °C		60 °C	
	mg/tab.	rozkl.	mg/tab.	rozkl.	mg/tab.	rozkl.	mg/tab.	rozkl.
0	-	-	-	-	-	-	-	-
1	-	-	-	-	49,06	0,25	49,04	0,09
2	-	-	48,88	0,13	48,35	0,13	48,23	0,13
4	-	-	48,06	0,40	48,00	0,60	47,22	0,13
8	52,32	0,35	49,10	-	-	-	-	-
12	51,06	0,45	-	-	-	-	-	-

Absorpce účinné látky z tablet připravených shora uvedeným způsobem byla hodnocena na psech. Přípravek vykazuje absorpční

koeficient $/k_a/$ od 0,9 do 1,6 h^{-1} a eliminační koeficient $/k_e/$ od 0,20 do 0,25 h^{-1} , tj. hodnoty indikují rychlou absorpci.

Předcházející výsledky byly podpořeny farmakokinetickými zkouškami prováděnými v první fázi klinických pokusů na lidech. V těchto pokusech na lidech byla získána hodnota 1,4 h^{-1} pro absorpční koeficient $/k_a/$. Relativní biologická dostupnost vypočtená z UC hodnot byla 80 %. Tato hodnota může být pokládána za velmi vysokou, protože některá referenční antiarytmická léčiva /například aminodaron/ nebyla absorbována a v případě dalších léčiv /například chinidin-lidokain/ byla dosažena biologická dostupnost pouze 40 až 70 % /P. G-Welling a spol.: Pharmacokinetics of Cardiovascular, Central Nervous System and Antimicrobial Drugs, Londýn, /1985//.

Příklad 4

Složka	množství
účinná látka	1 000
kukuřičný škrob	600
bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý	900
mikrokystalická celulóza	1 800
kopolymer vinylpyrrolidon/vinylacetát	160
talek	120
askorbová kyselina	60
stearát hořečnatý	40
koloidní oxid křemičitý	20

Po rozdrcení a prosetí na požadovanou velikost částic, se složky pečlivě zhomogenizují, potom se agregací získané granule slisují na bikonvexní tablety o průměru 11 mm a o hmotnosti 430 mg na tabletu za použití kompresního tlaku 200 MPa na rotačním tabletovacím zařízení.

Tyto tablety vyžadují pro rozdrcení sílu 80 až 100 N.

Jádra dražé byla jednotně potažena na automatickém zařízení pro potahování dražé suspenzí, obsahující následující složky.

Složky	g
kopolymer akrylová kyseliny/methakrylová kyselina	60
polyethylenglykol 600	40
talek	80
stearát hořečnatý	10
oxid titaničitý	4
žlutý pigment na bázi oxidu železa	6
isopropanol	1 000
aceton	900

Příklad 5

Složky	množství
účinná látka	2 000
kukuřičný škrob	110
bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý	450
mikrokrystalická celulóza	1 200
polyvinylpyrrolidon	200
talek	120
disulfit sodný	50
stearát hořečnatý	40
koloidní oxid křemičitý	30

Prosáté komponenty s předem stanovenou velikostí částic byly pečlivě homogenizovány, potom byly agregací získané granule sli-
sovány na bikonvexní tablety o průměru 11 mm a o hmotnosti 420 mg
na tabletu za použití kompresního tlaku 150 MPa na rotačním
tabletovacím zařízení.

Tyto tablety vyžadují pro rozdrčení sílu 90 až 100 N.

Tato jádra tablet se jednotně potáhnou v automatickém zaří-
zení pro přípravu dražé suspenzí, obsahující následující složky:

Složky	g
ethylcelulóza	58
hydroxypropylcelulóza	50
talek	70
stearát hořečnatý	11
oxid titaničitý	3
železitá červen	8
ethanol	1 800
aceton	400

Příklad A

účinná složka:

fenoxymethylpenicilin	590 g
bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý	130 g
polyethylenglykol 6000	80 g
mikrokrystalická celulóza	340 g
koloidní oxid křemičitý	10 g
karboxymethylškrob	30 g
stearát hořečnatý	20 g

Směs fenoxymethylpenicilinu, bezvodého hydrogenfosforečnanu vápenatého, polyethylenglykolu 6000 a mikrokrystalické celulozy se granuluje a takto získané granule se homogenizují s karboxymethylškrobem a stearátem hořečnatým. Takto získaná homogenní směs granulí se pak slisuje na podlouhlé tablety o hmotnosti 1 200 mg. Jedna tableta obsahuje 10^6 NE fenoxymethylpenicilinu.

Příklad B

účinná složka:	
penamecillin	700 g
bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý	140 g
polyethylenglykol 8000	80 g
mikrokrystalická celulóza	350 g
crosskarmeloza sodná	5 g
stearát hořečnatý	1 g
talek	20 g

Směs penamecillinu, bezvodého hydrogenfosforečnanu vápenatého, polyethylenglykolu 8000 a poloviny mikrokrystalické celulozy se stlačí a homogenizuje s crosskarmelozou sodnou, stearátem hořečnatým, talkem a se druhou polovinou mikrokrystalické celulozy. Takto získaná homogenní směs granulí se potom slisuje na podélné tablety. Jedna tableta obsahuje 10^6 NE penamecillinu.

Získaná jádra tablet se jednotně potáhnou v automatickém zařízení pro výrobu dražé suspenzí, obsahující následující složky:

hydroxypropylmethylcelulóza	100 g
talek	60 g
oxid titaničitý	10 g
ionexem zpracovaná voda	1 500 g

Příklad C

účinné složky, skupina I:	
paracetamol	1 000 g
fenazon	500 g
kofein citrát	200 g
fenobarbital	50 g
papaveriniumchlorid	50 g
účinné složky, skupina II:	
efedriniumchlorid	50 g
kodeinium chlorid	50 g
methylhomatropinium bromid	5 g

aditiva, skupina III:

bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý	360 g
mikrokrystalická celulóza	900 g
polyvinylpyrrolidon	140 g
polyethylenglykol 6000	130 g

aditiva, skupina IV:

crosspovidon	40 g
stearát hořečnatý	45 g
talek	100 g

Účinné složky ze skupiny I, mající monoklinickou strukturu, jakož i účinné složky ze skupiny II se smísí odděleně a dvě takto získané směsi se homogenizují se směsí aditiv ze skupiny III a IV. Takto získaná směs se slisuje do tablet o hmotnosti 362 mg každá.

Příklad D

účinná složka:

kyselina askorbová	1 000 g
mikrokrystalická celulóza	200 g
bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý	280 g
bezvodý dihydrogenfosforečnan vápenatý	280 g
Luwiskol-VA 64	140 g
koloidní oxid křemičitý	20 g
kyselina stearová	20 g
talek	60 g

Kyselina askorbová, mající požadovanou velikost částic se homogenizuje s uvedenými aditivami a takto získaná směs se slisuje na bikonvexní tablety o hmotnosti 100 mg popřípadě 200 mg. Takto získaná jádra dražé obsahují 50 a 100 mg vitamínu C.

Získaná jádra dražé se potom potáhnou v automatickém dražovací zařízení suspenzí, obsahující následující složky:

hydroxypropylcelulóza	100 g
talek	60 g
stearát hořečnatý	10 g
erythrosin-aluminum lak	7 g
oxid titaničitý	3 g
ethanol	1 700 g
aceton	300 g

Příklad E

účinná složka

kyselina klavulanová /pufrovaná/	1 500 g
dihydrogenfosforečnan draselný	1 360 g
mikrokrystalická celulóza	800 g
mléčný cukr	140 g
crossmeloza sodná	80 g
stearát hořečnatý	40 g
talek	80 g

Klavulanová kyselina pufrovaná na pH 4,5 až 5,0 se homogenizuje s uvedenými aditivami a takto získaná směs granulí se slisuje na bikonvexní tablety o hmotnosti 0,40 g každá nebo na podlouhlé tablety o hmotnosti 0,80 g každá, za použití prekompresního rotačního tabletovacího zařízení.

Takto získaná jádra tablet se potom potáhnou v automatickém zařízení pro výrobu dražé suspenzí, obsahující následující složky:

hydroxypropylmethylcelulóza	100 g
talek	60 g
stearát hořečnatý	15 g
oxid titaničitý	10 g
isopropylalkohol	1 800 g
aceton	200 g

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutické přípravky ve formě tablet nebo dražé, obsahující účinné látky citlivé na vlhkost, teplo a světlo, mající monoklinickou krystalickou strukturu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahují účinnou látku spolu s 0,2 až 1,5 díly hmotnostními bezvodé soli kovu alkalické zeminy a 0,5 až 2,5 díly hmotnostními mikrokrystalické celulózy, počítáno na účinnou látku a spolu s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči a/nebo aditivami.
2. Farmaceutické přípravky podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako sůl kovu alkalických zemin obsahují hydrogenfosforečnan, dihydrogenfosforečnan, hydrogenuhlícitan, uhličitan nebo síran vápenatý nebo hořečnatý.

Konec dokumentu
