

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **19.12.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.01.2002**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2002/0200647**
(33) Země priority: **FR**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.01.2004**
(Věstník č. 1/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/FR02/04454**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO03/061623**

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 2486

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 9/00
A 61 K 9/16
A 61 K 47/26
A 61 K 47/36

(71) Přihlašovatel:
ROQUETTE FRERES, Lestrem, FR;

(72) Původce:
Serpelloni Michel, Beuvry-les-Béthune, FR;

(74) Zástupce:
Malůšek Jiří Ing., Mendlovo nám. 1a, Brno, 60300;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Pevný farmaceutický přípravek rozpustný v ústech

(57) Anotace:
Pevná farmaceutický přípravek rozpustný v ústech, obsahuje granule, skládající se ze společně sušené laktózy a škrobu a nejméně jedné aktivní látky.

Pevný farmaceutický přípravek rozpustný v ústech

Oblast techniky

Předmětem vynálezu je pevný farmaceutický přípravek rychle se rozkládající v ústech, přesněji pevný farmaceutický přípravek rozpustný v ústech, obsahující nejméně jednu aktivní látku a jedno speciální vehikulum.

Dosavadní stav techniky

I když evropský lékopis ze roku 2001 ještě do stávajících galenických forem nezahrnuje útvar rozpouštějící se v ústech, termín „tableta rozpustná v ústech“ je dnes přípustný. Odpovídá této definici:

„Tableta, která se po vložení do úst před spolknutím rychle rozpustí“ (Pharmeuropa, sv. 10, č. 4, prosinec 1998, str. 547).

Forma rozpustná v ústech má tu zvláštnost, že pro své užívání nevyžaduje vodu ani rozkousání. Rozpustí se v přítomnosti slin obvykle za méně než jednu minutu.

Útvary rozpustné v ústech mohou mít dvojí formu:

- formy, které se rozpadnou: tyto velmi porézní formy, dosažené nejčastěji lyofylizací, obsahují rozpustná vehikula, jejichž rozpuštění vyvolá rozpad struktury.
- Formy, které explodují: jsou vyrobené lisováním a mechanismus způsobující rozpad těchto forem v ústech je vyvolán rozkladnými činidly, které obsahují.

V tomto vynálezu se zajímáme zejména o lisované útvary, a zejména útvary získané přímou kompresí.

Na trhu v současnosti existují různé přípravky pro orální použití, které však ne vždy odpovídají zvykům uživatelů. Tabletky určené k polykání musí absorbovat vodu, gumové útvary a tablety určené ke žvýkání vyžadují zase použití zubů.

Mnohým lidem působí problémy, mají-li spolknout běžné tablety často dost velkých rozměrů. Problémy spojené s požitím léků jako vdechnutí či dušení způsobené ucpáním hrdla, jsou často důvodem k nerespektování dávkování nebo dokonce k přerušení léčby. Tyto problémy se týkají zejména dětí, starých lidí, pacientů trpících potížemi polykání nebo chorobami narušujícími tvorbu slin.

Útvary rozpustné v ústech zmírňují tyto nevýhody díky svému snadnému užívání. Díky rychlému rozkládání, umožněnému přítomností slin, se tableta rozpustná v ústech po několika desetinách vteřiny rozpadne na malé částičky, které se snadno



polykají. V případě podání přípravku s okamžitým uvolněním aktivní látky umožňuje rozpuštění v ústech jejich rychlejší působení na organismus ve srovnání s přípravky určenými k polykání tím, že se zvětší plocha pro výměnu s fyziologickými tekutinami. Vyplývá z toho rychlejší biodisponibilita aktivní látky.

Rozpustnost v ústech není jediným jevem. Mechanismus rozkládání má více příčin, jako rozpínání rozkladné aktivní látky v přítomnosti slin, rozvoj sítě kapilár, k němuž přispívá přítomnost pórů v tabletě, tendence částic k nabírání jejich původního tvaru, teplo uvolňované namočením komponent, zvyšující tlak vzduchu a síla odpuzování mezi částicemi v kontaktu s vodou. Ať je jakákoliv použita teorie, průnik vody je první fází rozkladu. Součásti tablet rozpustných v ústech k němu tedy musí přispívat nebo přinejmenším jej neomezovat. Pokud jde o složení a výrobu, je tedy nutno nalézt kompromis mezi fyzikálními vlastnostmi tablety a chemickými vlastnostmi vehikul.

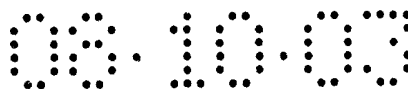
V starších spisech jsou popsány četné přípravky s rychlým rozpouštěním. Patent US 5.464.632 popisuje technologii založenou na vrstvení aktivního principu, jehož cílem je nejen zamaskovat chuť aktivních molekul, nýbrž také vytvořit nerozpustný povlak zlepšující rychlost rozkladu tablety. Rozpustnost vehikul na povrchu ve skutečnosti tvoří brzdu pronikání vody do tablety zvýšením viskozity pronikající tekutiny. Použitý vzorec používá rozpouštědlo (vícemocné alkoholy), rozkladnou látku (retikulovaný polyvinylpyrolidon) a běžná mazadla a přísady.

Dokument PCT/FR00/00495 popisuje použití hydrokopických mazadel, jejichž negativní účinek na pronikání vody se kompenzuje použitím látky přispívající k propustnosti jako jsou silice, aby se zvýšila citlivost tablet vůči vodě. Vzorem obsahuje také rozpouštědlo a látku způsobující rozklad.

Dokument WO 00/57857 popisuje použití šumivé látky spojené s látkou způsobující rozklad tak, aby se zlepšilo rozkládání v ústech. Vzorec zahrnuje kromě toho také nepřímo slisovatelné rozpouštědlo.

Konečně dokument FR 98.09221 (FR 2 781 152) popisuje technologii založenou na spolupůsobení rozkladné látky a akrylického polymeru typu C, který výrazně zlepšuje rychlost rozkládání.

Všechny tyto technologie mají společné použití nejméně jedné rozkladné látky nazývané ještě „superdezintegrující látka“. Tento termín zahrnuje sloučeniny s vysokou schopností dezintegrace. Mezi nejúčinnější patří zejména KOLLIDOL CL (retikulovaný polivinylpyrolidon, který prodává BASF), EXPLOTAB (karboxymetylový



škrob- prodává PENWEST), a AC DI SOL (retikulovaná karboxymetylcelulóza sodná – prodává FMC). Tato superdezintegrační látka je nezbytná ve složení tablet rozpustných v ústech a musí se používat společně s přímo slisovatelným vehikulem.

Výrobce tedy musí připravit fyzikální směsi různých vehikul potřebných pro vytvoření tablet rozpustných v ústech. Tyto fyzikální směsi vyžadují striktní dodržování pokynů pro výrobu a manipulaci, aby se zajistila stejnorodost směsi a nevznikala nepromíchaná místa, což jsou v praxi nezbytné vlastnosti pro výrobu tablet konstantní kvality a tak, aby se nevyráběly tablety proměnlivé tvrdosti podle plánovaného použití. Jako výsledek těchto směsí vznikají tablety velmi vysoké tvrdosti, zcela nevhodné pro rychlé rozkládání v dutině ústní.

Cílem vynálezu tedy je odstranit tuto nevýhodu a poskytnout farmaceutickou pevnou formu rozpustnou v ústech, s příjemnou texturou, za použití jednoduchého vehikula přírodního původu, která se rychle rozpouští v ústech a chuťově je neutrální.

Přihlašovatel zjistil, že cíl může být dosažen, když pro výrobu této pevné formy použijeme speciální vehikulum, které plní současně úlohu pojiva, dezintegrační látky a rozpouštědla, přičemž umožňuje výrobu pevných útvarů v široké škále tvrdosti.

Podstata vynálezu

Výše uvedené nedostatky odstraňuje do značné míry pevný farmaceutický přípravek rozpustný v ústech, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje:

- granule skládající se ze společně sušené laktózy a škrobu
- nejméně jednu aktivní látku.

Předmětem vynálezu je dále použití granulí ze společně sušené laktózy a škrobu pro přípravu farmaceutických pevných útvarů rozpustných v ústech.

Farmaceutickým pevným přípravkem ve smyslu tohoto vynálezu rozumíme jakoukoliv formu tablet, získaných zhuštěním prášku. Tyto pevné útvary se skládají zejména z inertních materiálů hromadně nazývaných vehikula a z jedné nebo několika farmaceutických aktivních látek.

Termínem „rozpustná v ústech“ rozumíme pevné útvary, které se rozpouštějí v ústní dutině za méně než 3 minuty, nejlépe však za méně než jednu minutu.

Uvedené granule obsažené v pevných útvarech podle vynálezu odpovídají sloučeninám popsaných v žádosti o patent EP 00/402159.8 přihlašovatele. Granule jsou charakterizovány kulovou strukturou a dobrou stlačitelností a přihlašovatel a společnost MEGGLE GmbH je prodávají pod názvem STARLAC.



Dezintegrační vlastnosti uvedených granulí jsou známé u tablet ve velkých objemech kapaliny bez míchání. Je obzvláště překvapivé, že tyto granule používané pro výrobu útvarů rozpustných v ústech mohou dosáhnout zvlášť uspokojivých výsledků z hlediska rozpouštění v ústech, a to ze dvou důvodů.

První důvod je založen na zjištění, že nejméně rozpustná vehikula ve vodě jsou nevhodnější pro výrobu tablet rozpustných v ústech (vytvoření roztoku, způsobující zvýšení viskozity vody, je brzdou jejímu pronikání do tablet). Uvedené granule tedy obsahují důležitou část laktózy silně rozpustné ve vodě. Navíc škrob obsažený v granulích není „superdezintegrační látka“ tak, jak je používána a popsána v útvarech rozpustných v ústech v dřívějších pracích.

Druhý je založen na zjištění, že dezintegrační vlastnosti vehikula (použitého v tabletě) hodnocené ve vodě běžnými metodami se nedají extrapolovat na chování téže tablety in vivo, ve slinách. Rychlosti dezintegrace ve vodě se ve skutečnosti měří (podle Evropského lékopisu) v dostatečném množství vody, aby se nedosáhla saturace z hlediska vytvoření roztoku, zatímco „in vivo“ jsou vehikula nasycená z důvodu malého objemu slin. Navíc míchání, jakému jsou tablety vystaveny při běžném testu, neodrážejí rozklad v ústech. Přihlašovatel takto při komparativních zkouškách zjistil, že některá vehikula známá jako dobré dezintegrační látky, nejsou uzpůsobena výrobě forem rozpustných v ústech. Naopak některá vehikula, která se ve vodě rozkládají průměrně, mohou mít výhodné vlastnosti in vivo.

Přihlašovatel tedy zjistil, že uvedené granule dodávají překvapivě tabletám velmi dobré schopnosti rozkládat se v ústech, a to pro širokou škálu tvrdostí tablet, přičemž si zachovávají nízkou drobivost, což je obzvláště pozoruhodné. Většina dříve známých útvarů rozpustných v ústech, které se v ústech snadno rozkládají, se velmi drolí, což se projevuje rozpadem tablety při manipulaci s ní a vyjímání z obalu.

Farmaceutická přípravek rozpustný v ústech podle vynálezu, tzn. rozpouštějící se v ústech za dobu kratší než minuta, má drobivost nižší než 2%, a nejlépe nižší nebo rovnu 1%. Tato drobivost se měří farmakotechnickou metodou 2.9.7 evropského lékopisu, 3. vydání.

Je obzvláště pozoruhodné, že kritéria rozpustnosti v ústech a slabé drobivosti jsou dodržena pro širokou škálu tvrdostí tablety, tzn. pro tablety s tvrdostí měřenou podle tvrdoměru typu ERWEKA TBH 30 GMD mezi 30 až 300 Newtony.

Farmaceutické formy rozpustné v ústech podle vynálezu tedy z výše uvedených důvodů představují nový průmyslový výrobek.



Pro výrobu těchto farmaceutických forem podle vynálezu se postupuje takto:

Nejprve si vybereme požadovanou aktivní látku nebo látky. Tyto aktivní látky můžeme vybrat z velkého množství farmaceutických aktivních látek pro orální podávání, a zejména ze skupiny skládající se z analgetik, antipyretik, protiprůjmových látek, antispasmodik, protiinfekčních látek, antibiotik, antivirových a antiparazitárních léků, regulátorů zažívání, regulátorů krevního tlaku, srdeční a koronární insuficience, regulátorů srdečního rytmu, regulátorů centrálního nervového systému, regulátorů metabolismu lipidů, cukrů a proteinů, kostního metabolismu, cévních protektorů a venotonik, regulátorů hormonálních a imunitních systémů, steroidních a nesteroidních protizánětlivých látek, antihistaminik a antialergetik, antiastmatik, antitussik, expektorantů, regulátorů slin, antiemetik, diuretik, projímadel, cytotoxik a cytostatik, vitamínových a minerálních prvků a rostlinných extraktů.

V některých případech můžeme dobře zamaskovat hořkost nebo nepříjemnou chuť aktivní látky nebo změnit její adsorpci tím, že ji povrstvíme nebo zabalíme do dražé. Obal může být z různých látek pro maskování chuti známých lidem z oboru jako např. polymery celulózy (etylcelulóza, hydroxyetylcelulóza, hydroxypopylmetylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, celulóza, acetylcelulóza, polymetakryláty prodávané pod názvem EUDRAGIT, směsi polymerů celulózy a jiných polymerů jako např. polyvinylpyrolidon prodávané pod názvem KOLLIDON, všechny polymery nebo jejich směsi případně spojené se změkčovadly jako je zejména polyetylenglykol.

Obal aktivní látky se provádí podle známého postupu jako je např. postup v loži fluidizovaného vzduchu, v turbíně, koacervací, mikrokapsulací, extruzí-sféronizací.

I když je to méně častá metoda, můžeme použít pro techniku obalení aktivní látky také metodu výroby dražé. Provádí se podle postupů známých pro lidi z oboru, za použití různých cukrů nebo vícemocných alkoholů, případně smíchaných s polymery vytvářejícími povlak.

Množství aktivní látky přítomné v pevné formě podle vynálezu závisí na zvolené aktivní látce. Obvykle tvoří 0,2 až 95%, a nejlépe 1 až 50% hmotnost pevného útvaru.

Tato aktivní látka se smísí s vehikulem skládajícím se z granulí škrobu a laktózy.

Dobré je, když granule obsahují mezi 90/10 a 25/75, a ještě lepší je poměr mezi 85/15 a 50/50.

Granule lze vyrobit podle různých variant a zejména společným sušením. Nejlépe se granule vyrobí společnou atomizací laktózy a škrobu podle postupu popsaného ve výše uvedeném popise.

Poměry uvedených granulí v pevném útvaru podle vynálezu se mění podle typu léku, který chceme vyrobit. Obvykle představují granule 20 až 99%, nejlépe 40 až 98% hmotnosti uvedeného pevného útvaru.

Můžeme rovněž do takto připravené směsi přidat jednu nebo několik sloučenin skládajících se z arómat, mazadel, barviv a sladidel.

Podle výhodné varianty vynálezu můžeme přidat až do 50% hmotnosti směsi jedno nebo několik práškových sladidel, a by se ještě více zlepšily organoleptické a mechanické vlastnosti směsi. Je samozřejmé, že množství barviva se vybírá tak, aby se nenarušily vlastnosti tablety spojené s jejím rozpouštěním v ústech.

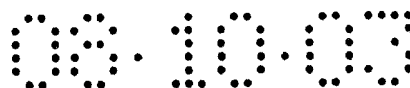
Sladidla se mohou skládat z cukrů jako např. dextróza, maltóza, fruktóza, maltodextriny nebo z vícemocných alkoholů jako mannitol, sorbitol, maltitol, xylitol, erytritol nebo laktitol. Nevhodnější je použít cukry nebo vícemocné alkoholy přizpůsobené přímé kompresi, ještě vhodnější jsou vícemocné alkoholy.

Velmi dobrých výsledků bylo dosaženo, když do uvedené směsi byl přidán mannitol pro přímou kompresi, zejména atomizovaný mannitol jako PEARLITOL 200 SD, který prodává přihlašovatel, a zejména v poměru 10 až 30%, nejlépe však 15 až 25% hmotnosti. Do směsi také můžeme přidat šumivý prvek, skládající se např. z organické kyseliny a uhlíkaté báze, tak, aby se připravily lehce šumivé tablety rozpustné v ústech. To je výhodné zvláště tehdy, když se snažíme optimalizovat chuť tablety. Jakmile se tableta vloží do úst, okamžitě nastane mírně šumivý efekt, který takto vyplní čas před začátkem vlastního rozkladu tablety. Spotřebitel tedy vnímá rozpouštění tablety v ústech úplněji a příjemněji.

Můžeme použít cca 5% hmotnosti tohoto kyselého-zásaditého prvku, skládajícího se např. z kyseliny citrónové a z hydrouhličitanu sodného.

Tuto směs vyrobíme zhuštěním prášku. Tato operace se může provést zejména přímou kompresí.

Takto získané pevné formy se pozoruhodně dobře rozpouštějí v ústech, ať je jakákoliv jejich tvrdost nebo hustota. Použití granulí laktózy a škrobu podle vynálezu umožňuje výrobcům zvolit si ze široké škály parametrů výroby pevných útvarů a zajistit málo drolivou konečnou formu, která se velmi rychle rozpouští v ústech, což neumožňovala dřívější vehikula s formami s rychlým uvolňováním. Vlastnosti



uvedených granulí navíc zbavují výrobce nutnosti použít v tabletách super dezintegrační prostředek, což je z ekonomického i technického hlediska velmi výhodné. Použití podle vynálezu granulí skládajících se ze společně sušené laktózy a škrobu při výrobě útvarů rozpustných v ústech za méně než jednu minutu je tedy velice inovativní.

Pevné útvary podle vynálezu mohou nalézt použití také v potravinářství, zejména ve výrobě cukrovinek. Půjde o náhradu farmaceutické aktivní látky jakoukoliv jinou potravinářskou látkou nebo látkou určenou např. k ústní hygieně.

Příklady provedení vynálezu

Vynález bude lépe vysvětlen pomocí následujících příkladů, které se k němu vztahují a jejichž cílem je neomezujícím způsobem ilustrovat výhodné způsoby výroby a zdůraznit výhodnost výroby pevných útvarů podle vynálezu oproti dřívějším způsobům.

Příklad 1: příprava pevných útvarů podle vynálezu

Připravíme tablety podle vynálezu, proměnlivé tvrdosti a hmotnosti, a změříme dobu jejich rozpuštění v ústech. Tato doba rozpuštění odpovídá času potřebnému k tomu, aby se roztok získaný rozpuštěním tablety v ústech spolkl (doba polykání je nedílnou součástí doby rozpuštění a zohledňuje i případy, kdy příliš vysoká hygroskopičnost by mohla vadit polykání kvůli nedostatku slin).

Doba rozpuštění se měří stopkami: stopky spustíme, jakmile je tableta v ústech a zastavíme je, když je roztok spolkne.

Dosažená tvrdost jednotlivých tablet se měří tvrdoměrem typu ERWEKA TBH 30GMD.

Používají se různé aktivní látky: paracetamol, ibuprofen, vitamín C.

Pro přípravu tablet se používá lis typu FETTE EXACTA 21, vybavený plochými lisovníky.

a) tablety z paracetamolu:



Tabulka 1

Složka	Množství v procentech	Jednotkové množství
Povrstvený paracetamol (RHODAPAP NCR)	53,76%	537,6 mg
STARLAC	44,44%	444,4 mg
Aroma červeného ovoce	1,00%	10,0 mg
Aspartam	0,30%	3,0 mg
Stearát hořčíku	0,5%	5,0 mg
Celkem	100	1000 mg

Vlastnosti tablet:

- průměr = 16 mm
- hmotnost = 1 g
- tvrdost Erweka = 45N
- doba potřebná pro rozpuštění v ústech kratší než 30 vteřin

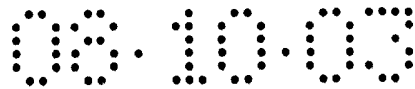
b) Tablety Ibuprofenu.

Tabulka 2

Složka	Množství v %	Jednotkové množství
Ibuprofen obalený do tuků (70% aktivní látky)	23,82%	142,9 mg
STARLAC	73,18%	439,1 mg
Aroma červeného ovoce	2,00%	12,0 mg
Aspartám	0,5%	3,0 mg
Stearát hořčíku	0,5%	3,0 mg
CELKEM	100%	600,0 mg

Vlastnosti tablety:

- průměr = 13 mm
- hmotnost = 600 mg
- tvrdost Erweka = 40 N
- doba potřebná pro rozpuštění v ústech kratší než 20 vteřin



Tabulka 3

Složka	Množství v %	Jednotkové množství
Ibuprofen obalený do polysacharidu (90% aktivní látky)	18,52%	111,1 mg
STARLAC	78,48%	470,0 mg
Aroma červeného ovoce	2,00%	12,0 mg
Aspartám	0,50%	3,0 mg
Stearát hořčíku	0,5%	3,0 mg
CELKEM	100%	600,0 mg

Vlastnosti tablet:

- průměr = 13 mm
- hmotnost = 600 mg
- tvrdost Erweka = 30N
- doba potřebná pro rozpuštění v ústech kratší než 20 vteřin

c) tablety vitamínu C:

Tabulka 4

Složka	Množství v %	Jednotkové množství
Vitamín C	25%	100 mg
STARLAC	74,5%	298 mg
Stearát hořčíku	0,5%	2,0 mg
CELKEM	100%	400,0 mg

Vlastnosti tablet:

- průměr = 10 mm
- hmotnost = 400 mg
- tvrdost Erweka = 80N
- doba potřebná pro rozpuštění v ústech = 30 vteřin

ZÁVĚR: ať jsou jakékoliv vlastnosti tablet co do tvrdosti, hmotnosti, průměru, doba potřebná pro rozpuštění v ústech je vždy krátká, kratší než 40 vteřin, a to i při vysoké tvrdosti. To je obzvlášť výhodné, protože velké tvrdosti tablet umožňují manipulovat s nimi bez rizika poškození.

Příklad 2: příprava pevných útvarů podle vynálezu a srovnání se sloučeninou podle dřívějšího postupu

Vzorec podle vynálezu (STARLAC + mazadlo) se srovnává se vzorcem podle dřívějšího postupu (mannitol pro přímou kompresi + dezintegrační činidlo + mazadlo) pro přípravu výrobků rozpustných v ústech.

Kompresce se provádí na lisu FETTE EXACTA 21 vybaveném plochými lisovnicí o průměru 16 mm se zkosenými okraji.

Měří se jednotlivé vlastnosti vyrobených tablet:

- průměrná hmotnost



- průměrná tloušťka
- hustota
- tvrdost Erweka
- drobivost podle Evropského lékopisu
- doba potřebná pro rozpuštění v ústech
- síla komprese potřebná k výrobě tablety

Vzorec podle vynálezu:

STARLAC: 99,4%

Stearan hořčíku: 0,6%

Směs: 5 minut v míchačce TURBULA

Vzorec podle dřívějšího postupu:

Mannitol PARTECK M300 (MERCK): 95,0%

KOLLIDON CL (BASF): 3,0%

Stearan hořčíku: 2,0%

Míchá se v míchačce TURBULA 5 minut bez mazadla, pak 5 minut s mazadlem.

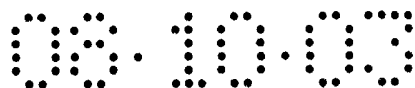
Vlastnosti jednotlivých tablet jsou uvedeny v následujících tabulkách:

Tabulka 5

Tablety podle vynálezu	Zkouška 1	Zkouška 2	Zkouška 3	Zkouška 4	Zkouška 5
Průměrná hmotnost (mg)	929	1009	1069	1113	1135
Koeficient změny (%)	0,16	0,07	0,08	0,10	0,08
Průměrná tloušťka (mm)	4,00	4,00	3,98	3,99	3,98
Koeficient změny (%)	0,06	0,05	0,09	0,05	0,05
Hustota	1,160	1,250	1,340	1,390	1,420
Tvrdost Erweka	32,1	64,1	145,2	209,7	300,5
Koeficient změny (%)	17,83	5,65	6,13	4,52	2,20
Drobivost (%)	12,28	2,17	0,84	0,54	0,44
Doba rozpustnosti v ústech (s)	14	18	23	26	31
Síla komprese (kN)	13,4	23	33,9	43,3	54,7

Tabulka 6

Tableta podle dřívějšího způsobu	Zkouška 6	Zkouška 7	Zkouška 8	Zkouška 9
Průměrná hmotnost (mg)	946	991	1036	1074
Koeficient změny (%)	0,21	0,39	0,20	0,23
Průměrná tloušťka (mm)	4,01	4,00	4,01	4,01
Koeficient změny (%)	0,11	0,04	0,09	0,10
Hustota	1.170	1.230	1.280	1.330
Tvrdost Erweka	61.1	121.1	188.6	289.9
Koeficient změny (%)	6.67	18.88	13.29	5.33
Drobivost (%)	2.3	0.90	0.50	0.50
Doba rozpuštění v ústech (s)	42	78	174	340
Síla komprese (kN)	20.0	27.0	38.4	51.4



Lehce šumivé tablety rozpustné v ústech podle vynálezu připravíme podle tohoto vzorce:

STARLAC	580.8 mg	72.6 %
PEARLITOL 200 SD	160.0 mg	20.0 %
Bezvodá kyselina citrónová	16.0 mg	2.0 %
Kyselý uhličitan sodný	20.0 mg	2.5 %
Barvivo	3.2 mg	0.4 %
Pomerančové aroma	8.0 mg	1.0 %
Aspartám	4.0 mg	0.5 %
Acesulfam K	4.0 mg	0.5 %
Stearan hořčíku	4.0 mg	0.5 %

Směs se slisuje stejným přístrojem jako předtím tak, aby se vyrobily tablety tloušťky 5 mm a průměru 1,3 cm.

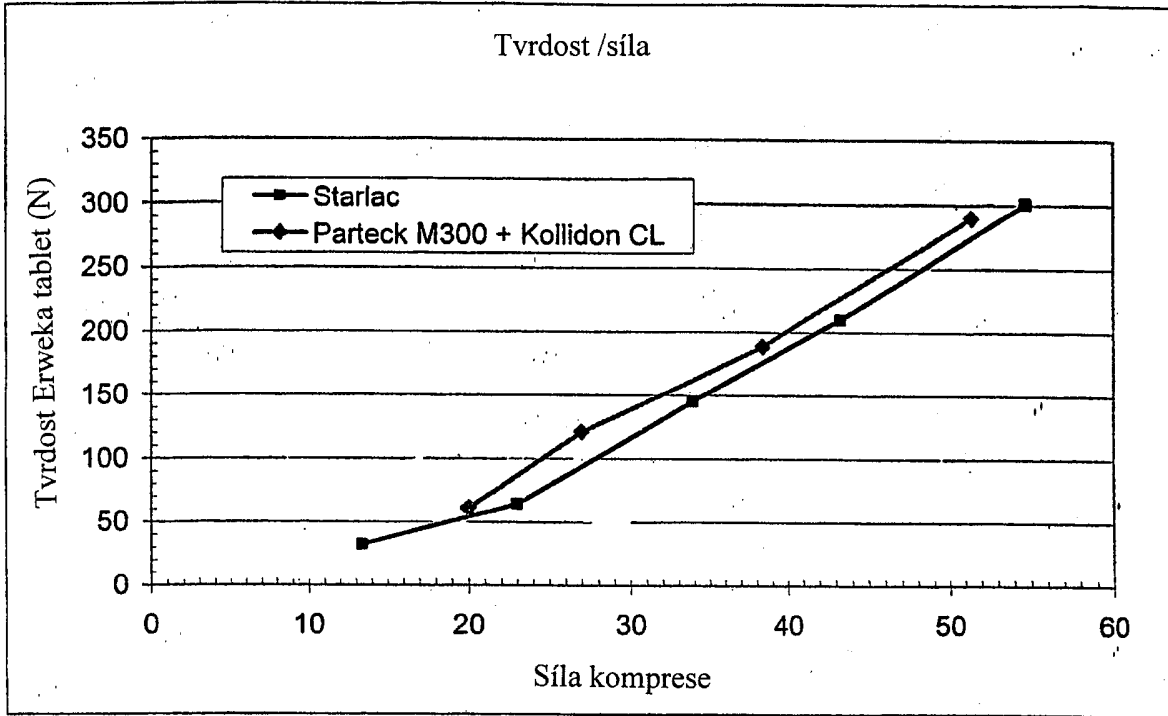
Tablety se v ústech úplně rozloží a navíc mají v ústech pozoruhodnou texturu. Přidání mannitolu pro přímou kompresi nenaruší rozpustnost v ústech a zlepšuje chuťové vlastnosti tablety.

PATENTOVÉ NÁROKY

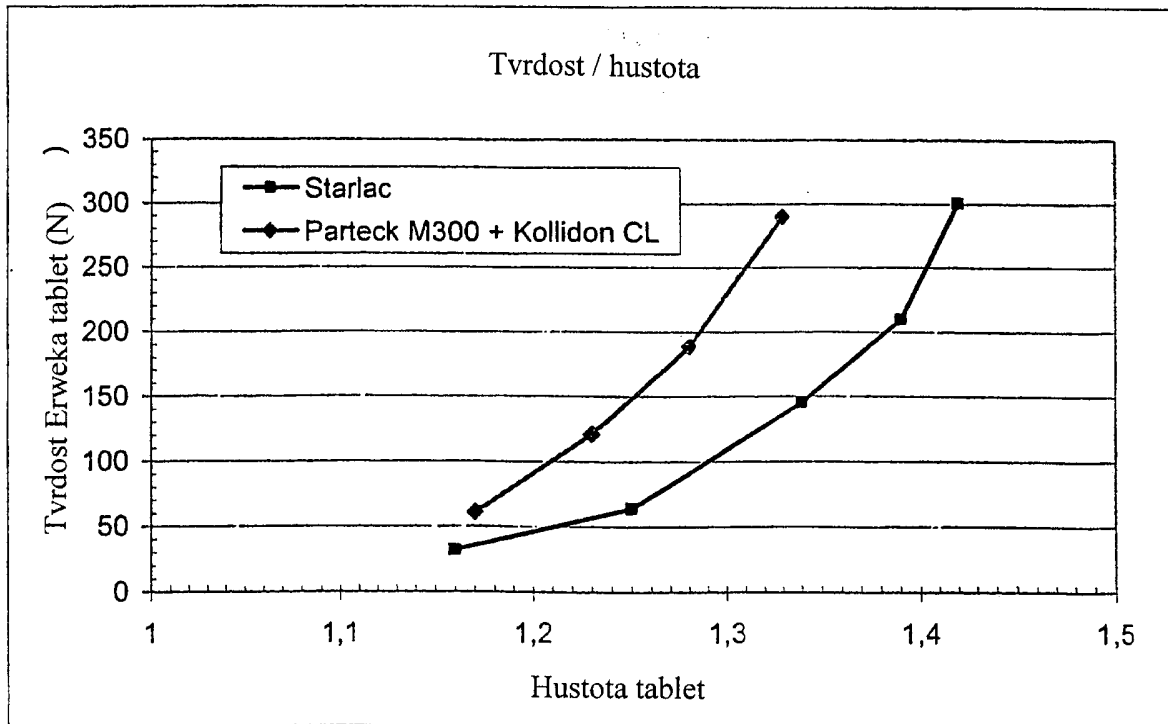
1. Pevný farmaceutický přípravek rozpustný v ústech, **vyznačující se tím, že** obsahuje:
 - granule skládající se ze společně sušené laktózy a škrobu
 - nejméně jednu aktivní látku.
2. Pevný farmaceutický přípravek podle nároku 1, **vyznačující se tím, že se** rozkládá v ústech za méně než 3 minuty, nejlépe za jednu minutu.
3. Pevný farmaceutický přípravek podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím, že** uvedené granule tvoří 20 až 99%, nejlépe 40 až 98% hmotnosti tohoto pevného útvaru.
4. Pevný farmaceutický přípravek podle některého z nároků 1 až 3, **vyznačující se tím, že** uvedené granule obsahují poměr laktózy/škrobu 90/10 až 25/75, nejlépe 85/15 až 50/50.
5. Pevný farmaceutický přípravek podle některého z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím, že** aktivní látka je vybraná ze skupiny složené z analgetik, antipyretik, protiprůjmových látek, antispasmodik, protiinfekčních látek, antibiotik, antivirových a antiparazitárních léků, regulátorů zažívání, regulátorů krevního tlaku, srdeční a koronární insuficience, regulátorů srdečního rytmu, regulátorů centrálního nervového systému, regulátorů metabolismu lipidů, cukrů a proteinů, kostního metabolismu, cévních protektorů a venotonik, regulátorů hormonálních a imunitních systémů, steroidních a nesteroidních protizánětlivých látek, antihistaminik a antialergetik, antiastmatik, antitussik, expektorantů, regulátorů slin, antiemetik, diuretik, projímadel, cytotoxik a cytostatik, vitamínových a minerálních prvků a rostlinných extraktů.
6. Pevný farmaceutický přípravek podle některého z nároků 1 až 5, **vyznačující se tím, že** aktivní látka tvoří 0,2 až 95%, nejlépe 1 až 50% hmotnosti pevného útvaru.



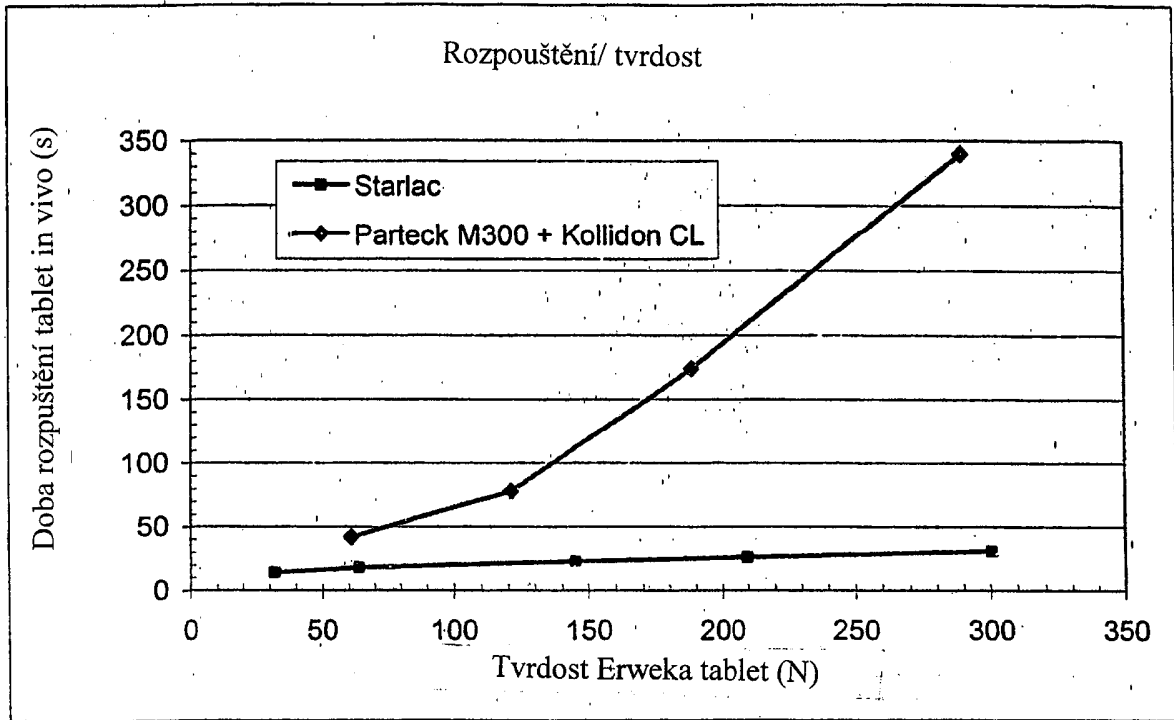
7. Pevný farmaceutický přípravek podle některého z nároků 1 až 6, **vyznačující se tím, že** aktivní látka je povrstvena nebo zabalená formou dražé.
8. Pevný farmaceutický přípravek podle některého z nároků 1 až 7, **vyznačující se tím, že** jeho drobivost je nižší než 2%, nejlépe nižší nebo rovna 1%.
9. Pevný farmaceutický přípravek podle některého z nároků 1 až 7, **vyznačující se tím, že** obsahuje navíc vícemocný alkohol pro přímou kompresi.
10. Pevný farmaceutický přípravek podle nároku 9, **vyznačující se tím, že** uvedeným vícemocným alkoholem je mannitol.
11. Použití granulí ze společně sušené laktózy a škrobu pro výrobu pevných farmaceutických přípravků rozpustných v ústech za méně než jednu minutu.



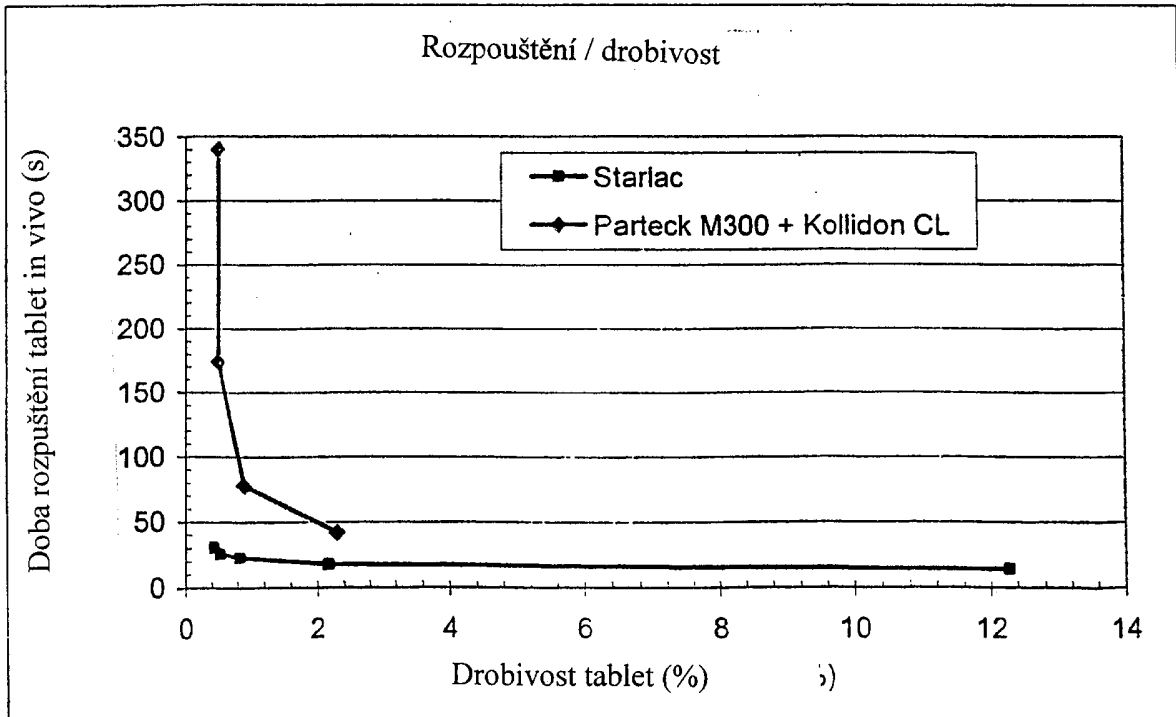
Obr. 1



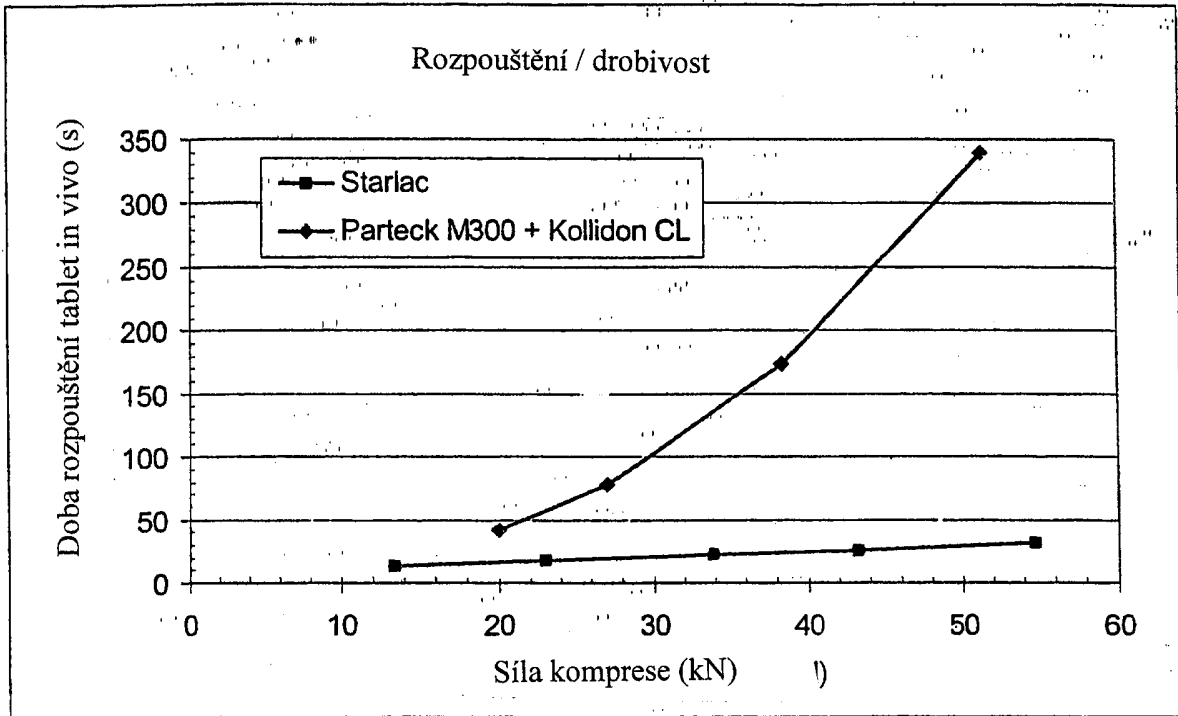
Obr. 2



Obr. 3



Obr. 4



Obr. 5