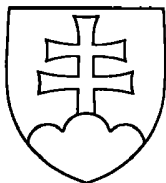


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

## ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(22) Dátum podania: 23.12.91  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: FR 8808497  
(32) Dátum priority: 24.06.88  
(33) Krajina priority: FR  
(40) Dátum zverejnenia: 04.03.98  
(86) Číslo PCT:

(21) Číslo dokumentu:

# 4038-91

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.<sup>6</sup> :

**A 61K 47/12**  
**A 61K 9/46**  
**A 61K 31/34**  
**A 61K 31/13**

(71) Prihlasovateľ: Laboratoires Glaxo SA, Paris, FR;

(72) Pôvodca vynálezu: Schaeffer Alain Emile Edouard, Evreux, FR;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Šumivý farmaceutický prostriedok**

(57) Anotácia:  
Farmaceutický prostriedok na báze ranitidínu v efer-vescentnej forme je určený na perorálne podávanie. Prostriedok obsahuje ranitidín alebo jeho soľ, prijateľnú z fyziologického hľadiska, výhodne ranitidínhydrochlorid, citrát alkalického kovu a alkalický uhličitan alebo hydrogenuhličitan, ako citrát alkalického kovu obsahuje výlučne dihydrogencitrát alkalického kovu, výhodne sodíka. Okrem toho môže farmaceutický prostriedok obsahovať aromatizujúcu prísadu a/alebo sladidlo. Obsah ranitidínu v jednotlivej dávke prostriedku, ktorá je výhodne tvorená tabletou alebo práškom balenom vo vrecúškach, je 150 mg.

## Šumivý farmaceutický prostriedok

### Oblasť techniky

Vynález sa týka farmaceutického prostriedku na báze ranitidínu s antagonistickým účinkom proti histamínovým  $H_2$ -receptorom, určeného najmä na perorálne podanie.

### Doterajší stav techniky

Ranitidín, N-[2-[[[5-(dimetylamino)metyl-2-furyl]-metyl]tio]etyl]-N'-metyl-2-nitro-1,1-eténdiamín a jeho soli, prijateľné z fyziologického hľadiska boli opísané vo francúzskom patentovom spise č. 7724021 a zvláštna kryštalická forma ranitidínu bola opísaná vo francúzskom patentovom spise č. 8118528. V týchto patentových spisoch sa opisujú aj farmaceutické prostriedky na perorálne podanie napríklad vo forme tabliet, kapsúl, granulátov, práškov, roztokov, sirupov, suspenzií alebo tabliet alebo pastiliek na bukálne podanie. Farmaceutické prostriedky, určené na perorálne podanie sú opísané aj vo francúzskom patentovom spise č. 8407305.

Ranitidín je veľmi účinným antagonistom histamínových  $H_2$ -receptorov a ten, ktorý je vo forme hydrochloridu je možné použiť najmä pri stavoch, pri ktorých je potrebné znížiť kyslosť žalúdočnej šťavy. Ide o stavy, zahrnujúce žalúdočný a dvastníkový vred, ezofageálny reflux a Zollinger-Ellisonov syndróm. Ranitidín je možné použiť aj profylakticky pri chirurgických zákrokoch a pri liečbe alergických a zápalových stavov, u ktorých je známe, že má histamín úlohu mediátora.

Perorálne podanie predstavuje výhodný spôsob podania ranitidínu a šumivé prostriedky predstavujú výhodnú liekovú formu na perorálne použitie. Prostriedok tohto typu sa pred podaním chorému rozpustí a/alebo disperguje vo vodnom prostredí, napríklad v pitnej vode. Rozpúšťanie a/alebo dispergovanie je urýchlené efervescenciou, čo spríjemňuje

požívanie lieku, najmä u chorých, ktorí nemajú radi tableto-  
vú formu alebo u chorých s prehĺtacími ťažkosťami. Okrem to-  
ho obsahuje roztok alebo disperzia šumivého prostriedku ur-  
čitú presnú dávku účinnej látky bez toho, aby chorý musel  
merať objem roztoku.

Efervescenčné (šumivé) prostriedky zvyčajne okrem účin-  
nej látky obsahujú aj zdroj oxidu uhličitého, napríklad uh-  
ličitan alkalického kovu a kyselinu, napríklad kyselinu cit-  
rónovú. Avšak podľa európskeho patentového spisu č. 233 853  
spôsobuje použitie kyseliny citrónovej v šumivých prostried-  
koch, obsahujúcich antagonisty  $H_2$ -receptorov ťažkosti vzhľa-  
dom na nestálosť uvedených antagonistov v prítomnosti kyse-  
liny. Náhrada kyseliny citrónovej jej monosodnou soľou ne-  
poskytuje požadovaný stupeň stálosti, náhrada disodnou soľou  
má za následok nedostatočnú efervescenciu a tým aj dlhšiu  
dobu rozpúšťania. Podľa uvedeného európskeho patentového  
spisu je nutné na dosiahnutie dostatočnej efervescencie  
a súčasne dostatočnej stálosti nahradiť kyselinu citrónovú  
zmesou monoalkalickej a dialkalickej soli kyseliny citróno-  
vej, najmä zmesou monosodnej a monodraselnej soli s disodnou  
a didraselnou soľou.

Uvedený európsky patentový spis síce pojednáva o efer-  
vescenčných prostriedkoch s obsahom antagonistov histamíno-  
vých  $H_2$ -receptorov celkom všeobecne, avšak jediným antago-  
nistom, použitým v skutočnosti je cimetidín. Najmä sa však  
v opise uvedeného patentového spisu neuvádzajú farmaceutické  
prostriedky, ktoré ako svoju účinnú zložku obsahujú raniti-  
dín.

Teraz bolo neočakávane, v priamom kontraste s európskym  
patentovým spisom č. 233 853 zistené, že ranitidín, ktorý je  
taktiež antagonistom histamínových  $H_2$ -receptorov je možné  
spracovať na šumivý prostriedok s dostatočnou stálosťou  
a dostatočnou rýchlosťou rozpúšťania tak, že sa v ňom použi-  
je monoalkalická, najmä monosodná soľ kyseliny citrónovej.  
Okrem toho je možné šumivé farmaceutické prostriedky, obsa-  
hujúce len monoalkalickú soľ kyseliny citrónovej vyrobiť

oveľa ľahšie než prostriedky, ktoré obsahujú zmes monoalkalickej a dialkalickej soli tejto kyseliny.

#### Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvorí farmaceutický prostriedok na báze ranitidínu a citrátu alkalického kovu v šumivej forme, určený na perorálne podanie, obsahujúci 2 až 30 % hmotnostných ranitidínu alebo jeho soli, prijateľnej z fyziologického hľadiska, 25 až 55 % hmotnostných citrátu alkalického kovu a 25 až 55 % hmotnostných uhličitanu alebo hydrogénuhličitanu alkalického kovu, pričom citrát alkalického kovu je tvorený výlučne dihydrogéncitrátom alkalického kovu.

Monoalkalicou soľou kyseliny citrónovej môže byť napríklad monodraselná soľ tejto kyseliny alebo s výhodou monosodná soľ tejto kyseliny.

Alkalickým uhličitanom alebo hydrogénuhličitanom môže byť napríklad uhličitan alebo hydrogénuhličitan alkalického kovu, napríklad sodíka alebo draslíka alebo kovu alkalických zemín, napríklad horčíka alebo vápnika, s výhodou sa používa hydrogénuhličitan sodný.

Je výhodné použiť ranitidín vo farmaceutickom prostriedku podľa vynálezu vo forme soli, prijateľnej z fyziologického hľadiska. Ide najmä o soli s anorganickými alebo organickými kyselinami, napríklad o hydrochloridy, hydrobromidy, síran, acetát, maleát, jantaran, fumarát a askorbát. Zvlášť výhodné je použitie ranitidínu vo forme hydrochloridu.

Množstvo ranitidínu, použité v šumivom farmaceutickom prostriedku podľa vynálezu, najmä vo forme soli, prijateľnej z fyziologického hľadiska sa pohybuje v rozmedzí napríklad 50 až 600 mg, s výhodou 50 až 500 mg a najmä 150 až 300 mg v jednotlivej dávke, vzťahnuté na hmotnosť voľnej bázy. Obsah ranitidínu v šumivom farmaceutickom prostriedku (vo forme voľnej bázy alebo vo forme fyziologicky prijateľnej soli) sa môže pohybovať napríklad v rozmedzí 2 až 30 % hmotnostných.

Monoalkalická soľ kyseliny citrónovej a alkalický uhličitan alebo hydrogénuhličitan môžu byť nazávisle na sebe obsiahnuté napríklad v množstve 25 až 55 % hmotnostných, s výhodou 35 až 45 % hmotnostných. Pomer monoalkalickej soli kyseliny citrónovej a alkalického uhličitanu alebo hydrogénuhličitanu je v rozmedzí 1:2 až 2:1, s výhodou 1:1.

Vo výhodnom uskutočnení obsahuje šumivý farmaceutický prostriedok podľa vynálezu hydrochlorid ranitidínu, monosodnú soľ kyseliny citrónovej a hydrogénuhličitan sodný. Tieto zložky sú zvlášť výhodne prítomné v množstvách 2 až 30 % hmotnostných, 25 až 55 % hmotnostných a 25 až 55 % hmotnostných.

Efervescenčné farmaceutické prostriedky podľa vynálezu sú určené najmä na použitie v ľudskom lekárstve.

Prostriedky je možné podávať napríklad 1 až 4 x denne, s výhodou raz alebo dvakrát denne. Je samozrejme, že dávky je nutné upravovať zvyčajným spôsobom v závislosti na veku a hmotnosti chorého.

Farmaceutický prostriedok podľa vynálezu môže mať napríklad formu tabliet, granulátu alebo prášku, výhodný je granulát a prášková forma, uložená s výhodou vo vopred odmeraných dávkach do jednotlivých sáčkov.

Efervescenčné farmaceutické prostriedky podľa vynálezu je možné vyrobiť za použitia ďalších nosičov a pomocných prostriedkov, prijateľných z fyziologického hľadiska. Tieto nosiče alebo pomocné prostriedky sú s výhodou rozpustné vo vode alebo v podstate rozpustné vo vode, ide napríklad o polyvinylpyrolidón a/alebo o klznú látku, ako silikonizovaný benzoát sodný a/alebo polyalkylénglykoly. Je tiež možné použiť farbivo alebo niekoľko farbív.

V prípade, že sa šumivý prostriedok nachádza vo forme tabliet, obsahujú tieto tablety s výhodou 1 až 2 % hmotnostné spojiva, napríklad polyvinylpyrolidónu a 2 až 4 % hmotnostné klznej látky, napríklad silikonovaného benzoátu sodného. V prípade, že je šumivý prostriedok uložený do sáčkov, obsahuje s výhodou 2 až 4 % hmotnostné spojiva, napríklad polyvinylpyrolidónu.

Vzhľadom na to, že sa šumivý prostriedok pred použitím rozpustí alebo disperguje, môžu mať najmä tablety väčšie rozmery než tablety obvykle používané, čo umožňuje pridávať do tabliet ešte ďalšie žiadúce zložky, ako napríklad prostriedky, znižujúce kyslosť žalúdočnej šťavy, napríklad hydroxid hlinitý alebo hydroxid horečnatý.

Prostriedok taktiež môže obsahovať aromatizujúce látky a/alebo sladidlá, zastierajúce horkú chuť ranitidínu. Aromatizujúce látky môžu byť napríklad citrónová, pomarančová, mäťová alebo grapefruitová silica. Ako sladidlá je možné použiť aj veľmi silne sladiace látky, ako sodnú soľ sacharínu, cyklamát sodný, aspartam, taumatín alebo acesulfam K. Je tiež možné použiť zmes sladidiel a/alebo aromatizujúcich látok. Ich presné množstvo závisí na povahe použitej látky tak, aby bolo použité množstvo dostatočné na zakrytie horkej chuti ranitidínu.

Je dôležité, aby prostriedok, ktorý má byť dodaný na trh, mal požadovanú stálosť. Efervescenčné prostriedky podľa vynálezu majú dostatočný stupeň stability nielen v tuhej forme, ale aj v prostredí, v ktorom boli dispergované alebo rozpustené chorým.

Efervescenčné prostriedky podľa vynálezu je možné vyrobiť obvyklými známymi postupmi, bežne používanými vo farmaceutickom priemysle na výrobu tabliet, granulátov a práškov. Tieto postupy sú veľmi ľahko uskutočniteľné a je možné ich ľahko reprodukovat' v priemyselnom meradle. Pri výrobe týchto prostriedkov je navyše možné použiť východiskové látky, s ktorými sa ľahko manipuluje. V tom spočíva rozdiel v porovnaní s výrobou šumivých prostriedkov podľa európskeho patentového spisu č. 233 853, pri ktorom je nutné pred pridaním antagonistov histamínových  $H_2$ -receptorov pripraviť šumivú časť prostriedku tak, že sa zmieša stechiometrické množstvo kyseliny citrónovej a uhličitanu alebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu a tieto látky sa nechajú reagovať až do dosiahnutia presného bodu, v ktorom sú prítomné v zodpovedajúcom množstve monoalkalický a dialkalický citrát.

Pri výrobe šumivých farmaceutických prostriedkov podľa vynálezu je možné miešať ranitidín alebo soľ ranitidínu s monoalkalickým citrátom a uhličitanom alebo hydrogénuhličitanom alkalického kovu a prípadne s pomocnými látkami a vzniknutú zmes granulovať. V prípade, že spôsob výroby zahŕňa granuláciu, mala by byť granulácia vykonaná pred pridaním aromatizujúcej látky. Sladidlo je možné pridať pred granuláciou aj po nej. Je napríklad možné vyrobiť tablety tak, že sa lisuje zmes prášku alebo granulátu spolu s klznou látkou, uľahčujúcou lisovanie na tablety.

Vzhľadom na to, že jedným zo znakov farmaceutického prostriedku podľa vynálezu je jeho rozpustnosť vo vode a/alebo jeho schopnosť byť vo vode dispergovaný, je dôležité, aby bol tento prostriedok vyrábaný, balený a skladovaný pri nízkom obsahu vlhkosti. Je napríklad možné baliť tablety jednotlivito do pásov materiálu, nepriepustného pre vodu a pás medzi tabletami zvariť alebo zlepiť. Materiálom, nepriepustným pre vodu môže byť napríklad hliníková fólia alebo môže ísť aj o balenie, obsahujúce väčší počet jednotiek, napríklad tabliet v jednom balení, vyrobenom napríklad z polypropylénu, balenie obvykle obsahuje dehydratačné činidlo, ako silikagél. Je tiež možné ukladať napríklad prášok alebo granulát do zatavených sáčkov z materiálu, nepriepustného pre vodu, tieto sáčky s výhodou obsahujú množstvo účinnej látky, vhodné pre jednotlivé podania.

V nasledujúcich príkladoch sú uvedené rôzne typy efervescenčných prostriedkov podľa vynálezu, v ktorých je ako účinná zložka obsiahnutý ranitidínhydrochlorid. Rovnakým spôsobom je možné spracovať na farmaceutické prostriedky aj voľný ranitidín alebo jeho inú soľ, prijateľnú z fyziologického hľadiska.

V nasledujúcich príkladoch 1 až 5 sú uvedené efervescenčné tablety podľa vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

| Zložka                                             | mg v tablete s<br>hmotnosťou 2 g |
|----------------------------------------------------|----------------------------------|
| Ranitidínhydrochlorid                              | 168,0 <sup>x</sup>               |
| Bezvodý dihydrogéncitrát sodný                     | 836,0                            |
| Sodná soľ sacharínu                                | 11,0                             |
| Polyvinylpyrolidón                                 | 40,0                             |
| Benzoát sodný, silikonovaný<br>(10 % hmotnostných) | 80,0                             |
| Aromatizujúca látka (citrón)                       | 25,0                             |
| Priemyslový alkohol na granuláciu.                 |                                  |
| x = ekvivalentné 150 mg voľnej bázy                |                                  |

Ranitidínhydrochlorid, bezvodý dihydrogéncitrát sodný, hydrogénuhličitan sodný a sodná soľ sacharínu sa zmieša a zmes sa granuluje za pridania alkoholového roztoku polyvinylpyrolidónu. Získaný granulát sa suší, potom sa nechá prejsť kalibračným zariadením a potom sa získaný zmieša s benzoátom sodným a s aromatizujúcou látkou (citrón). Granulovaný materiál sa lisuje na tablety v tabletovacom stroji, vybavenom matricami s priemerom 20 mm. Použije sa zariadenie so striedavým pohybom.

Na výrobu tabliet je možné použiť aj zariadenie s rotačným pohybom, ktoré je taktiež vybavené matricami s priemerom 20 mm.



## Príklad 2

| Zložka                                             | mg v tablete<br>s hmotnosťou 2 g |
|----------------------------------------------------|----------------------------------|
| Ranitidínhydrochlorid                              | 168,0 <sup>x</sup>               |
| Bezvodý dihydrogéncitrát sodný                     | 840,0                            |
| Hydrogénuhličitan sodný                            | 836,0                            |
| Sodná soľ sacharínu                                | 11,0                             |
| Polyvinylpyrolidón                                 | 40,0                             |
| Benzoát sodný, silikonovaný<br>(10 % hmotnostných) | 80,0                             |
| Aromatizujúci prášok (pomaranč)                    | 16,65                            |
| Aromatizujúci prášok (grapefruit)                  | 8,35                             |
| Priemyslový alkohol na granuláciu.                 |                                  |
| x = ekvivalentné 150 mg voľnej bázy                |                                  |

Tablety sa pripravujú ako v príklade 1, len sa použijú iné aromatizujúce látky.

## Príklad 3

| Zložka                                             | mg v tablete<br>s hmotnosťou 3 g |
|----------------------------------------------------|----------------------------------|
| Ranitidínhydrochlorid                              | 336,0 <sup>x</sup>               |
| Bezvodý dihydrogéncitrát sodný                     | 1236,7                           |
| Hydrogénuhličitan sodný                            | 1230,8                           |
| Sodná soľ sacharínu                                | 16,5                             |
| Polyvinylpyrolidón                                 | 45,0                             |
| Benzoát sodný, silikonovaný<br>(10 % hmotnostných) | 90,0                             |
| Aromatizujúci prášok (grapefruit)                  | 15,0                             |
| Aromatizujúci prášok (pomaranč)                    | 30,0                             |

Farmaceutický alkohol na granuláciu.

x = ekvivalentné 300 mg voľnej bázy

---

Zmieša sa ranitidínhydrochlorid, bezvodý dihydrogéncitrát sodný, hydrogénuhličitan sodný a sodná soľ sacharínu a zmes sa granuluje po pridaní alkoholového roztoku polyvinylpyrolidónu. Potom sa granulát suší, nechá sa prejsť kalibračným zariadením a potom sa získaný granulát zmieša s benzoátom sodným a s aromatizujúcimi látkami (pomaranč a grapefruit). Výsledná zmes sa lisuje použitím tabletovacieho stroja so striedavým pohybom a s matricami s priemerom 23 mm.

#### Príklad 4

| Zložka | mg v tablete<br>s hmotnosťou 3 g |
|--------|----------------------------------|
|--------|----------------------------------|

---

|                                                    |                    |
|----------------------------------------------------|--------------------|
| Ranitidínhydrochlorid                              | 336,0 <sup>x</sup> |
| Bezvodý dihydrogéncitrát sodný                     | 1229,0             |
| Hydrogénuhličitan sodný                            | 1223,0             |
| Sodná soľ sacharínu                                | 17,0               |
| Polyvinylpyrolidón                                 | 60,0               |
| Benzoát sodný, silikonovaný<br>(10 % hmotnostných) | 120,0              |
| Aromatizujúca látka (mäta)                         | 15,0               |

---

Farmaceutický alkohol na granuláciu.

x = ekvivalentné 300 mg voľnej bázy

---

Tablety sa pripravujú podobným spôsobom ako v príklade 3, avšak sa použije aromatizujúca látka z mäty namiesto aromatizujúcich látok z pomaranča a grapefruitu.

V príkladoch 1 až 4 je možné použiť namiesto sodnej soli sacharínu ako sladidlo napríklad aj zodpovedajúce množst-

vo cyklamátu sodného (napríklad 50 až 150 mg, s výhodou 80 mg pre liekovú formu, obsahujúcu ekvivalent 150 mg bázy a 120 mg pre liekovú formu, obsahujúcu ekvivalent 300 mg bázy) alebo tiež aspartam (napríklad 20 až 60 mg, s výhodou 30 mg pre liekovú formu s obsahom ekvivalentu 150 mg bázy a 40 až 80 mg pre liekovú formu s ekvivalentom 300 mg bázy).

#### Príklad 5

| Zložka | mg v tablete<br>s hmotnosťou 2 g |
|--------|----------------------------------|
|--------|----------------------------------|

|                                                    |                    |
|----------------------------------------------------|--------------------|
| Ranitidínhydrochlorid                              | 168,0 <sup>x</sup> |
| Bezvodý dihydrogéncitrát sodný                     | 845,5              |
| Hydrogénuhličitan sodný                            | 841,5              |
| Aspartam                                           | 30,0               |
| Polyvinylpyrolidón                                 | 30,0               |
| Benzoát sodný, silikonovaný<br>(10 % hmotnostných) | 60,0               |
| Aromatizujúca látka v prášku (citrón)              | 25,0               |

Farmaceutický priemyslový alkohol na granuláciu.

x = ekvivalentné 150 mg voľnej bázy

Zmieša sa ranitidínhydrochlorid, bezvodý dihydrogéncitrát sodný, hydrogénuhličitan sodný a aspartam a zmes sa granuluje pri pridaní alkoholového roztoku polyvinylpyrolidónu. Získaný granulát sa suší a nechá sa prejsť kalibračným zariadením, potom sa zmieša s benzoátom sodným a s aromatizačnou látkou (citrón). Potom sa granulát spracuje na tablety v tabletovacom stroji so striedavým pohybom, vybavenom matricami s priemerom 20 mm.

Je tiež možné použiť zariadenie s rotačným pohybom, vybavené matricami s priemerom 20 mm.

V príkladoch 6 až 8 je uvedené možné zloženie efervescentných prostriedkov podľa vynálezu, určených na uloženie

do jednotlivých sáčkov.

#### Príklad 6

| Zložka                         | % hmotnostné |
|--------------------------------|--------------|
| Ranitidínhydrochlorid          | 11,200       |
| Bezvodý citrát sodný           | 41,975       |
| Hydrogénuhličitan sodný        | 41,775       |
| Sodná soľ sacharínu            | 0,550        |
| Polyvinylpyrolidón             | 3,000        |
| Aromatizujúca prísada v prášku | 1,500        |

Farmaceutický priemyslový alkohol na granuláciu.

Všetky zložky (okrem aromatizačnej prísady v prášku) sa zmiešajú a zmes sa granuluje, získaný granulát sa nechá prejsť kalibračným zariadením tak, ako bolo vyššie opísané pri výrobe tabliet v príkladoch 1 až 5. Získaný granulát sa zmieša s aromatizačnou prísadou vo forme prášku a získaná zmes sa potom plní do sáčkov, do každého sáčku sa vloží 1,5 g zmesi v prípade, že jednotlivá dávka je 150 mg ranitidínu alebo 3,0 g zmesi v prípade, že jednotlivá dávka je 300 mg ranitidínu (jednotlivé dávky sú vyjadrené ako voľná báza).

Ako aromatizačnú prísadu vo forme prášku je možné použiť prísadu s arómou citrónu alebo prísadu, ktorá je zmesou pomarančovej a grapefruitovej arómy.

#### Príklad 7

| Zložka                         | mg pre sáčok<br>s obsahom 1,5 g |
|--------------------------------|---------------------------------|
| Ranitidínhydrochlorid          | 168,0 <sup>x</sup>              |
| Bezvodý dihydrogéncitrát sodný | 629,625                         |
| Hydrogénuhličitan sodný        | 626,625                         |

|                                         |      |
|-----------------------------------------|------|
| Sodná soľ sacharínu                     | 8,25 |
| Polyvinylpyrolidón                      | 45,0 |
| Aromatizujúca prísada v prášku (citrón) | 22,5 |

---

Farmaceutický priemyslový alkohol na granuláciu.

x = ekvivalentné 150 mg voľnej bázy

---

Všetky zložky (okrem aromatizačnej prísady v prášku) sa zmiešajú a zmes sa granuluje, získaný granulát sa nechá prejsť kalibračným zariadením tak, ako bolo vyššie opísané pri výrobe tabliet v príkladoch 1 až 5. Získaný granulát sa zmieša s aromatizačnou prísadou s arómou citrónu vo forme prášku a získaná zmes sa potom plní do jednotlivých sáčkov po podieloch 1,5 g čo znamená jednotlivú dávku 150 mg ranitidínu (vzťahnuté na voľnú bázu).

V prípade potreby je možné nahradiť aromatizačnú prísadu s citrónovou arómou zodpovedajúcim množstvom zmesi prísad s arómou pomaranča a grapefruitu.

#### Príklad 8

| Zložka | mg pre sáčok<br>s obsahom 3 g |
|--------|-------------------------------|
|--------|-------------------------------|

---

|                                           |                    |
|-------------------------------------------|--------------------|
| Ranitidínhydrochlorid                     | 336,0 <sup>x</sup> |
| Bezvodý dihydrogéncitrát sodný            | 1259,25            |
| Hydrogénuhličitan sodný                   | 1253,25            |
| Sodná soľ sacharínu                       | 16,5               |
| Polyvinylpyrolidón                        | 90,0               |
| Aromatizujúca látka v prášku (grapefruit) | 15,0               |
| Aromatizujúca látka v prášku (pomaranč)   | 30,0               |

---

Farmaceutický priemyslový alkohol na granuláciu.

x = ekvivalentné 150 mg voľnej bázy

---

Všetky zložky (okrem aromatizačnej prísady v prášku) sa zmiešajú a zmes sa granuluje, získaný granulát sa nechá prejsť kalibračným zariadením tak, ako bolo vyššie opísané pri výrobe tabliet v príkladoch 1 až 5. Získaný granulát sa zmieša s aromatizačnou prísadou s arómou grapefruitu a pomaranča a vzniknutá zmes sa potom plní do jednotlivých sáčkov po podieloch 3,0 g čo znamená jednotlivú dávku 300 mg rani-tidínu, vzťahnuté na voľnú bázu.

V prípade potreby je možné nahradiť aromatizačnú prísadu s arómou pomaranča a grapefruitu zodpovedajúcim množstvom prísady s citrónovou arómou.

V príkladoch 6 až 8 je možné nahradiť sodnú soľ sacharínu zodpovedajúcim množstvom aspartamu alebo cyklamátu sodného (ako je uvedené aj v príkladoch 1 až 5 pre tablety).

## P A T E N T O V É      N Á R O K Y

1. Šumivý farmaceutický prostriedok na per~~or~~álne podávanie obsahujúci ranitidín alebo jeho fyziologicky prijateľnú soľ, a uhličitan alebo hydrogénuhličitan alkalického kovu, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje dihydrogencitrát alkalického kovu.

2. Šumivý farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že dihydrogencitrátom alkalického kovu je dihydrogencitrát sodný.

3. Šumivý farmaceutický prostriedok podľa nároku 1 alebo 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje 25 až 55 % hmotn. dihydrogencitrátu alkalického kovu.

4. Šumivý farmaceutický prostriedok podľa niektorého z nárokov 1 až 3, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že <sup>obsahuje</sup> 25 až 55 % hmotn. uhličitanu alebo hydrogénuhličitanu alkalického kovu.

5. Šumivý farmaceutický prostriedok podľa nároku 1 až 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje ranitidín hydrochlorid, dihydrogencitrát sodný a hydrogénuhličitan sodný

6. Šumivý farmaceutický prostriedok podľa nároku 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje ranitidín hydrochlorid v množstve 2 až 50 % hmotn., dihydrogencitrát

sodný v množstve 35 až 45 % hmotn. a hydrogénuhličitan sodný v množstve 35 až 45 % hmotn..

7. Šumivý farmaceutický prostriedok podľa niektorého z nárokov 1 až 6, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje aspoň jeden fyziologicky prijateľný nosič alebo excipient.

8. Šumivý farmaceutický prostriedok podľa niektorého z nárokov 1 až 7, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je vo forme tabliet, granúl alebo prášku.

9. Šumivý farmaceutický prostriedok podľa nároku 8, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je vo forme tabliet.

10. Šumivý farmaceutický prostriedok podľa nároku 9, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje 1 až 2 % hmotn. spojiva a 2 až 4 % hmotn. lubrikantu.

11. Šumivý farmaceutický prostriedok podľa nároku 8, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je vo forme vreciek s obsahom určitej dávky granúl alebo prášku.

12. Šumivý farmaceutický prostriedok podľa nároku 11, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje 2 až 4 % hmotn. spojiva.

13. Šumivý farmaceutický prostriedok podľa niektorého z nárokov 1 až 12, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje jedno alebo viac aromatizačných prísad a/alebo sladidiel.

14. Šumivý farmaceutický prostriedok podľa nároku 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje 2 až 30 % hmotn. ranitidínhydrochloridu, 35 až 45 % hmotnostných dihydrogéncitrátu sodného, 35 až 45 % hmotnostných hydrogénuhličitanu sodného a ako sladidlo sodnú soľ sacharínu, pričom obsah ranitidínu v jednotlivej dávke je 150 mg, vyjadrený ako hmotnosť voľnej bázy.



15. Šumivý farmaceutický prostriedok podľa nároku 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje 2 až 30 % hmotnostných ranitidínhydrochloridu, 35 až 45 % hmotnostných dihydrogéncitrátu sodného, 35 až 45 % hmotnostných hydrogén-uhličitanu sodného a ako sladidlo cyklamát sodný pričom obsah ranitidínu v jednotlivej dávke je 150 mg, vyjadrený ako hmotnosť voľnej bázy.

16. Šumivý farmaceutický prostriedok podľa nároku 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje 2 až 30 % hmotnostných ranitidínhydrochloridu, 35 až 45 % hmotnostných dihydrogéncitrátu sodného, 35 až 45 % hmotnostných hydrogén-uhličitanu sodného a ako sladidlo aspartam, pričom obsah ranitidínu v jednotlivej dávke je 150 mg, vyjadrený ako hmotnosť voľnej bázy.