

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19) ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **02.08.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **04.08.1999 02.08.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/366686 2000/US0019564**

(33) Země priority: **US WO**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.05.2002**
(Věstník č. 5/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/US00/19564**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/10418**

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 429

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. 7:

A 61 K 9/20

(71) Přihlašovatel:

DRUGTECH CORPORATION
, Wilmington, DE, US;

(72) Původce:

Lagoviyer Yury, St. Louis, MO, US;
Levinson R. Saul, Chesterfield, MO, US;
Stotler Denis, Richmond Heights, MO, US;
Riley Thomas C., Manchester, MO, US;

(74) Zástupce:

Reichel Pavel Ing., Lopatecká 14, Praha 4, 14700;

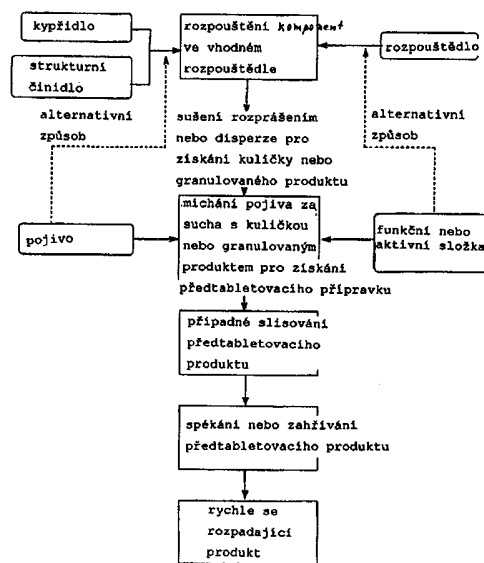
(54) Název přihlášky vynálezu:

Prostředek pro vytváření hmoty se strukturální integritou

(57) Anotace:

Předkládané řešení se týká rychle se rozpadající tablety pro podávání s použitím nebo bez použití vody. Tableta obsahuje nejméně jednu aktivní látku a směs vehikul. Vehikula zajišťují požadované charakteristické a fyzikální vlastnosti a když je tableta spékána, získá tableta výtečné soudržnostní vlastnosti. Tableta je určena pro orální podávání a rozpouští se za přítomnosti vody. Popsán je také způsob přípravy rychle se rozpadající tablety pro podávání s použitím nebo bez použití vody. Způsob zahrnuje rozpuštění nejméně jednoho sacharidu a nejméně jednoho strukturu vytvářejícího proteinu nebo polymeru ve vhodném rozpouštědle, ve kterém rozpouštědlo poskytuje vysokou poréznost po sušení; sušení uvedené rozpouštěné směsi rozprašováním pro získání trámčiny nebo kuličky; míchání za sucha nejméně jednoho pojivového polymeru a nejméně jedné aktivní léčivé látky s trámčinou nebo kuličkou pro získání předtabletovacího přípravku nebo přidání nejméně jedné aktivní léčivé látky, rozpouštěných nebo dispergovaných komponent do trámčiny nebo kuličky před sušením rozprašováním; lisování přípravku pro získání tablety; a spékání tablety po dostatečně dlouhou dobu a při teplotě, která umožní pojivovému polymeru změnit stav nebo se roztavit a dovolí polymeru znovu ztuhnout po snížení

teploty na teplotu místnosti.



Prostředky pro vytvoření hmoty se strukturní integritou

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká rychle rozpustné nebo se rozpadající dávky ve formě pevné látky, určené v první řadě k orálnímu podávání pacientovi.

Dosavadní stav techniky

Vyhovění pacientovi (kompliance) zůstává významným problémem zdravotní péče. Compliance závisí na řadě faktorů zahrnujících, ale nikoliv omezených na způsob a frekvenci podávání léčiva. Frekvence podávání může být někdy snížena podáváním dlouho působících farmaceutických prostředků, s prodlouženým uvolňováním nebo regulovaným uvolňováním. Tyto techniky znamenají ohromný přínos, zvláště pro orální podávání. Avšak samotné orální dávky mají často závažné nevýhody, které nepříznivě ovlivňují spokojenost pacienta.

Formy orálních dávek zůstávají pro část populace významným problémem. Mnoho pacientů není schopno nebo ochotno polknout dávku ve formě pevné látky. Tento problém se v první řadě vyskytuje u dětí a postarších osob, avšak problémy s polykáním nejsou omezeny na tyto části populace. Jisté podmínky nebo stavy nemocí se projevují potížemi při polykání. Problémy s polykáním mohou také vykazovat jinak zdraví jedinci. Takové potíže s polykáním, mohou bez ohledu na jejich příčinu, způsobit vážný ústup v spokojenosti pacienta. Navíc nejsou potíže s polykáním omezeny pouze na lidi a polykání zůstává závažným problémem při podávání léků zvířatům.

Farmaceutický průmysl před dlouhou dobou rozeznal potřebu forem pro orální podávání, které se vyhýbají potížím s polykáním spojeným s tradičními tabletami. Byly vyvinuty sirupy, elixíry, mikrokapsle obsahující suspenze a jiné nové formy tablet nebo kapslí. Žádná z těchto dávkových forem není ideální a každá má své vlastní nevýhody. Nevýhody zahrnují dražší proces přípravy a/nebo dražší balicí materiály.

Řada výzkumných pracovníků popsala široké spektrum technik odstraňujících nebo minimalizujících problémy s polykáním. Alkire a kol., US patent č. 5 607 697 popisuje formu orálních dávek, která je tvořena množstvím mikročástic z nichž každá má jádro, obsahující aktivní složku a sloučeninu, která je sladké chuti a vyvolává pocit chladu. Taková sloučenina může být vybrána ze skupiny skládající se z mannitolu, sorbitolu a směsi umělých sladidel a mentholu, směsi cukru a mentholu nebo methylsalicylátu.

Jiné řešení tohoto problému bylo popsáno ve Wehling a kol., US patent č. 5 178 878, který se týká jistých šumivých dávkových forem obsahujících mikročástice. Šumivé dávkové formy podle Wehlinga a kol., poskytují šumivou dávkovou formu pro přímé orální podávání. Forma dávky je konstruována tak, že se rychle rozpadá v ústech, přičemž uvolňuje pro požití své mikročástice jako suspenzi. Formy dávek připravené podle Wehling a kol., mohou být vloženy do pacientových úst a v nich obsažená šumivá složka může být aktivována kontaktem s pacientovými slinami. Tableta se potom rozpadne.

Källstrand a kol., US patent č. 4 994 260 se týká farmaceutické směsi. Směs je používána pro regulované uvolňování látky. Podle Källstranda a kol., je připravena kapalná forma dávky při použití buď bezvodého prášku nebo

mikrokapslí, které jsou suspendovány v roztoku látky regulující uvolňování, také označované jako "rezervoár". Alternativně je možné zapouzdřit látku regulující uvolňování společně s léčivem, do zapouzdřující skořepiny. Látka regulující uvolňování může mimo jiné obsahovat sacharidy a sacharidům příbuzné sloučeniny, disacharidy, monosacharidy, glycerol, glykol, glykosidy monosacharidů a látky odvozené od ethylenglykolu.

Boder a kol., US patent č. 5 126 151 se týká zapouzdřované směsi. Boder a kol., se zabývá strukturami z pryskyřic rozpustných ve vodě a kandovaných cukrů ve formách dávek pro orální podávání. Podle Boder a kol., jsou mikrokapsle připravovány za použití materiálu jádra, který může být vybrán z široké škály látek zahrnující sladidla, léčiva, aktivní léčivé látky, příchuti a podobné. Tyto materiály mohou být použity buď jednotlivě nebo v kombinaci, buď v jednorázovém nebo více částicemi tvořeném doručovacím systému. Proto jedna nebo více z těchto látek mohou být přítomny v rámci jedné trámčiny povlaku nebo mohou být oděleně povlečeny trámčinou a použity samostatně nebo v kombinaci v konečném produktu. Uvádí se, že výsledné prostředky poskytují maskování léčiv s nepříjemnou chutí, jako je chlorid draselný a podobné, což činí konzumaci takových léčiv pro pacienta více přitažlivou.

Předmětem zájmu může být také Schoebelův a kol., US patent č. 4 824 681 a Weiův a kol., US patent č. 4 590 075. Zapouzdřená sladidla jsou také používána k zajištění prodlouženého uvolňování sladidel v, například žvýkací gumě.

Cousin a kol., US patent č. 5 464 632 popisuje rychle se rozpadající tabletu pro orální podávání s použitím nebo bez

použití vody. Tableta obsahuje aktivní látku a směs vehikul, ve kterých je aktivní látka ve formě více částic a ve formě povlečených mikrokystalů, povlečených mikrogranulí nebo nepovlečených mikrogranulí a ve kterých směs vehikul obsahuje vehikula, která zodpovídají za rozpad a které jsou vybrány ze skupiny skládající se z nejméně jednoho činidla usnadňujícího rozpad a z nejméně jednoho bobtnadla.

Cherukuri a kol., US patent č. 5 587 172 je zaměřen na jedlou jednotku, která v ústech rychle disperguje a je připravena pomocí podrobení suroviny obsahující sacharidy schopné prodělat zpracování mžikovým průtokem bez použití roztoku k získání trámčiny ve formě stříže; iniciací krystalizace střížové trámčiny; vytvořením tekutých mikročástic slučitelných pomocí kombinace aditiv se střížovou trámčinou; a zhutňováním mikročástic vycházejících z kroku "c", které obsahují při nejmenším částečně krystalizovanou střížovou trámčinu, čímž se vytvoří finální jednotka.

Gole a kol., US patent č. 5 558 880 se zabývá způsobem přípravy pevné, porézní doručovací trámčiny obsahující porézní síť vytvořenou z materiálu trámčiny, která rychle disperguje ve vodě a kterýžto způsob zahrnuje kroky: a) tvorbu disperze materiálu trámčiny obsahující od asi 0,1 do asi 7,5 % hmotnostních disperze materiálu trámčiny. Materiál trámčiny zahrnuje činidlo vytvářející trámčinu a jednu nebo více aminokyselin, které mají od asi 2 do 12 atomů uhlíku. Aby vytvořila pevnou, porézní doručovací trámčinu je pak disperze materiálu trámčiny lyofilizována nebo podrobena rozpuštění v pevném stavu.

Řada společností se pokusila vyvinout rychle rozpustnou tabletu pro orální podávání za použití lyofilizačních technik.

S těmito produkty je také spojena řada nevýhod. Za prvé, vodou rozpustné sloučeniny ruší cyklus sušení vymrazováním. Za druhé, produkt má často nepříjemnou nebo špatnou chuť a za třetí, sám proces lyofilizace je časově náročný a drahý. Lyofilizovaný prostředek nemůže být použit s vodou rozpustnými aktivními složkami a je omezen na nízké dávky aktivních složek. Dále, tyto tablety jsou velmi křehké a vyžadují speciální postupy balení, tím zvyšující cenu finálního produktu.

Ještě jiný výrobce využívá šumivost, aby vytvořil rychle rozpustnou tabletu. Z tablety je vylučován oxid uhličitý, aby rozfoukal tabletu. Ještě jednou, tablety připravené tímto způsobem jsou velmi křehké a vyžadují speciální a nákladné postupy balení.

Jiný výrobce používá jako rychle rozpustnou trámčinu tablety střížovou sacharózu. To je z důvodu hygroskopické povahy střížové sacharózy nežádoucí technologie. Výsledné tablety jsou, ještě jednou, velmi křehké a vyžadují speciální balení.

Ještě další rozpouštějí přípravek z 3% želatinových kuliček připravený za použití způsobu sušení rozprášením. To není velmi účinné z hlediska výrobní kapacity. K přípravě rozprašováním sušených kuliček, které jsou míchány s ostatními složkami jsou používány želatina živočišného původu a cukry a tablety jsou raženy za použití tabletovacího stroje.

V oboru zůstávají potřeby rychle rozpustných tablet pro orální podávání, tj. tablet, které se rozpustí, bez potřeby vody nebo kapaliny v ústech pacienta. Voda nebo jiná vhodná kapalina nemusí být vyhovující nebo snadno dostupná nebo

pacient může zažívat potíže s polykáním. V kterékoliv situaci by bylo žádoucí použít tabletu, která může zahrnout velké množství aktivní složky nebo léčiva a uvolnit aktivní složku po kontaktu s povrchem úst.

Tak, zatímco obor dlouho bojoval s vývojem žádoucnější farmaceutické formy orální dávky, dlouho pocítovaná potřeba vylepšené formy orální dávky zůstává.

Podstata vynálezu

Předmětem předkládaného vynálezu je vyvinout relativně rychle se rozpouštějící orální dávkovou formu, která se rozpadá v úszech během přibližně 60 sekund, výhodně deseti sekund a vzbuzuje příjemný pocit v ústech.

Dalším předmětem předkládaného vynálezu je vyvinout tabletu pro orální podávání s lepší chutí, pohodlným podáváním a vysokým obsahem aktivní složky na jednotku, bez potřeby nákladných balicích procesů.

V souladu s předkládaným vynálezem je poskytována rychle rozložitelná tableta pro podávání s použitím nebo bez použití vody, přičemž uvedená tableta obsahuje nejméně jednu aktivní látku a směs vehikul, v kteréžto tabletě zajišťují uvedená vehikula požadované charakteristické a fyzikální vlastnosti a kdy je tableta spékána, přičemž jsou získány výtečné soudržnostní vlastnosti. Tableta je v první řadě určena pro orální podávání a rozpouští nebo rozpadá se za přítomnosti vody. Když je tableta spékána, zajišťuje směs vehikul v tabletě schopné rychlého rozpadu požadované kvality pocitu v ústech a fyzikální vlastnosti. Spékání je výhodně prováděno při teplotě přibližně od 50 do 120 °C. Směs může obsahovat

nejméně jeden pojivový polymer a pojivovým polymerem je výhodně polyethylenglykol, který má molekulovou hmotnost od přibližně 1000 do 1 000 000. Tableta schopná rychlého rozpadu výhodně obsahuje strukturu vytvářející polymer nebo protein, výhodně želatinu, výhodněji rybí želatinu.

Přihlašovatelé také objevili způsob přípravy rychle rozpustné nebo rychle se rozpadající tablety pro podávání s použitím nebo bez použití vody. Způsob zahrnuje rozpouštění nejméně jednoho sacharidu a nejméně jednoho strukturu vytvářejícího proteinu nebo polymeru ve vhodném rozpouštědle, ve kterém uvedené rozpouštědlo poskytuje při sušení vysokou poréznost; sušení uvedené rozpuštěné směsi rozprášením, aby se získala trámčina nebo kulička; míchání za sucha nejméně jednoho pojivového polymeru a nejméně jedné aktivní léčivé látky s trámčinou nebo kuličkou pro získání předtabletovacího přípravku nebo přidání nejméně jedné aktivní léčivé látky do rozpuštěných složek předtabletovaných před sušením; lisování uvedeného předtabletovacího přípravku pro získání tablet; a spékání uvedených tablet po dostatečný čas a při teplotě, která umožňuje pojivovému polymeru změnit stav nebo se roztavit, a která umožňuje uvedenému polymeru opětovný návrat do pevného stavu, jak je teplota snížena na teplotu místnosti.

Obraz poskytuje schéma popisující proces přípravy rychle rozpustné tablety podle předkládaného vynálezu.

Předkládaný vynález zahrnuje přípravu rychle rozpustné porézní tablety, bez lyofilizace, pomocí tvorby porézní směsi a tím se vyhýbá mnoha nevýhodám spojeným s předchozím stavem techniky. Zatímco takto rychle rozpustná tableta je zvláště vhodná pro prostředky s okamžitým uvolňováním, je také užitečná pro aplikace s prodlouženým a regulovaným

uvolňováním. Navíc, zatímco je vynález zvláště vhodný pro podávání léčiv lidem, předpokládá se, že dávkové jednotky připravené pomocí těchto doktrín jsou vhodné pro podávání léčiv živočichům a pro jiná použití, jako jsou soupravy pro rychlou diagnostiku.

Předkládaný vynález zahrnuje tvorbu rozprašováním sušené trámčiny nebo kuličky, při které je trámčina nebo kulička s pomocnými pojivy a strukturu vytvářejícími činidly zabudována později při tvorbě do lisované tablety, a ve které jsou uvedena pojiva a/strukturu vytvářející činidla aktivována teplem během kroku spékání.

Výhodou předkládaného vynálezu je, že může využít chuť maskující technologie. Dále, jelikož aktivní složka nebo léčivo může být k prostředku přidáno v suchém stavu, může být v prostředku použita široká škála různých typů sloučenin nebo aktivních látek. Aktivní složka může být také vložena ve formě suspenze nebo kaše, která může být bez ohledu na rozpustnost sušena rozprašováním. Existují významné výhody spojené s praktickým použitím tohoto vynálezu.

Prostředek podle předkládaného vynálezu může také nést větší užitečné zatížení tj. větší množství aktivní složky na dávkovou jednotku, přičemž si ještě udržuje velikost malé tablety. Například je možné rozmezí dávek až do 2500 mg, raději 1000 mg. Rozmezí dávek pro lidi se obvykle pohybuje od přibližně 2 mg do 500 mg, výhodně od 10 mg do 250 mg.

Způsob podle předkládaného vynálezu se také výhodně vyhýbá významným časům a nákladům spojeným s lyofilizací. Lyofilizace omezuje množství aktivní složky na přibližně 100 mg na dávkovou jednotku, nemůže zabudovat aktivní složky,

které vykazují vyšší rozpustnost ve vodě, která se ruší s procesem vymrazování a vylučuje použití kandidátů na léčiva, kteří jsou spojeni s nežádoucí chutí.

Způsob podle předkládaného vynálezu je také výhodný, protože nespolehá pouze na šumivost nebo uvolňování oxidu uhličitého, jelikož množství aktivní složky je také v těchto způsobech omezeno, protože příliš mnoho léčiva může rušit rychlost vyšumění a tím ovlivňovat rychlost rozpouštění/rozpadu tablety.

Žádoucí rychle rozpustná dávková forma podle předkládaného vynálezu se rozpouští nebo rozpadá v ústech rychle, obecně během 3 až 60 sekund, výhodně během 10 až 30 sekund. Dávková forma podle předkládaného vynálezu také umožňuje zabudování širokého rozsahu úrovní dávek. Rozpustnost nebo nerozpustnost aktivní složky nebo léčiva neovlivňuje prostředek. Prostředek podle předkládaného vynálezu může zahrnovat jak chuť maskující tak uvolňování regulující formy.

Prostředek podle předkládaného vynálezu umožňuje výrobu silné dávkové formy, která může být balena v široké škále balicích sestav, jako jsou lahve o větším objemu, pásy, puchýře a podobné.

Způsob podle předkládaného vynálezu poskytuje rychle rozpustnou dávkovou formu pro orální podávání jedné nebo více aktivních složek nebo léčiv, ve kterých pokud je to žádoucí, může být zabudováno maskování chuti. Prostředek není omezen na zvláštní třídu, kategorii nebo typ aktivní složky a umnožňuje využití široké škály takových aktivních složek nebo sloučenin, které mohou být buď vodou rozpustné nebo vodou nerozpustné.

Rychle rozpustné dávkové formy podle dosavadního stavu techniky měly tendenci být křehké, nemohly obsahovat maskování chuti a/nebo nemohly být vyvinuty pro řadu léčivých činidel. Předmětná technologie se zabývá omezeními současných technologií a umožňuje získat prostředek v mnohem přijatelnější rychle rozpustné dávkové formě pro orální podávání.

Při praktickém použití předkládaného vynálezu je sacharid kombinován se strukturou tvořícím polymerem nebo proteinem. Sacharidy vhodné pro použití při praktickém využití předkládaného vynálezu zahrnují sacharózu, mannitol, sorbitol, xylózu, dextrózu, fruktózu, mannózu a podobné. Množství sacharidu užitečné při praktickém použití předkládaného vynálezu je množství dostatečné k zajištění hmotnosti celé vytvářené tablety a může se pohybovat v rozsahu od přibližně 20 do 95 %.

Strukturu vytvářející polymer nebo protein užitečný při praktickém použití předkládaného vynálezu může být agar, želatina, bílek, chondroitin a podobné. Výhodným strukturou tvořícím polymerem nebo proteinem je želatina. Nejvýhodnější želatinou je rybí želatina. Rybí želatina je obzvláště výhodná, jelikož má slabý zákal, který podle předkládaného vynálezu dovoluje velmi vysokou koncentraci materiálu na rozprašování sušené trámčiny nebo kuličky. Rybí želatina je také výhodná, protože nakonec poskytuje porézní podpůrnou strukturu, která umožňuje tabletě snadné rozpuštění v ústech.

Existují další výhody spojené s použitím rybí želatiny proti použití běžné želatiny. Běžná želatina může pocházet z prasat nebo krav. Záležitosti týkající se přípravy košer produktů nebo nemoci šílených krav jsou použitím rybí želatiny

eliminovány. Navíc, když se běžná želatina mající obsah pevných částic 2 až 3 % dostane do roztoku, nemůže být sušena rozprašováním, protože běžná želatina vykazuje sílu zákalu 100 až 300 a vyvolává viskozitu, která je příliš vysoká pro účinné sušení rozprašováním. Na druhé straně rybí želatina vykazuje sílu zákalu pouze asi 0 až 25, takže je tím proces sušení rozprašováním učiněn účinnější.

Množství želatiny užitečné při praktickém použití předkládaného vynálezu je množství dostatečné k zajištění struktury nebo podpůrné struktury tablety a může se pohybovat od přibližně 0,1 do 20 %, výhodně od 1 do 3 %.

Směs sacharid/protein je pak rozpuštěna v rozpouštědle. Vhodná rozpouštědla zahrnují vodu, ethylalkohol, isopropylalkohol a podobná nebo jejich směs. Výhodným rozpouštědlem je kombinace ethylalkoholu a vody v poměru pohybujícím se od přibližně 1 : 100 do 1 : 1. Rozpouštědlo je přítomno v množství dostatečném k zajištění požadované porozity tablety po sušení.

Trámčina nebo kulička vytvořená za použití sacharidů a proteinů nebo polymerů tvořících strukturu umožňuje konečně vytvoření tablety o nízké hustotě a trámčina nebo kulička může být snadno připravena za použití procesu sušení rozprašováním. Tak je pevnost finální tablety zvýšena pomocí míchání rozprašováním sušené trámčiny nebo kuličky s pojivovým polymerem společně s jinými aktivními složkami nebo komponentami. Alternativně, když je aktivní složka nebo sloučenina přidána k rozpouštědлу nebo rozpuštěným komponentám, trámčina nebo kulička takto obsahující aktivní složku může být sušena rozprašováním. Tak může být aktivní léčivá látka nebo činidlo zavedeno do procesu řadou způsobů.

Trámčina nebo kulička je získána za použití jakékoliv techniky sušení rozprašováním známé v oboru. Krok sušení rozprašováním je určen k výrobě rychle rozpustné trámčiny nebo kuličky. Typ jednotky pro sušení rozprašováním a použitá technika se liší v závislosti na vybrané jednotce a může být snadno určena osobou znalou oboru, tak že je získán produkt podle předkládaného vynálezu.

Pojivový polymer může být také přidán do rozprašováním sušeného předtabletovacího přípravku společně s aktivní léčivou látkou. Tyto tři komponenty mohou pak být míchány za sucha a lisovány, výhodně za lehkého stlačení pro vytvoření tablet. Tyto slisované tablety jsou pak spékány do formy robustních finálních tablet. Alternativně může být pojivový polymer vložen společně se strukturou tvořícím polymerem nebo proteinem stejně jako sacharidem a/nebo rozpouštědlem. Tudíž může být pojivový polymer zaveden do procesu řadou způsobů.

Při variacích procesu, může být aktivní léčivá látka přidána do rozprašováním sušeného předtabletovacího přípravku alternativním způsobem zobrazeným na obraze vpravo. To znamená, že farmaceuticky aktivní činidlo nebo léčivo by mohlo být vneseno před krokem sušení rozprašováním, buď společně s rozpouštědlem nebo společně se sacharidy a strukturou tvořícím polymerem v rozpouštědle.

Při ještě další variaci procesu, může být pojivový polymer, jak je zobrazeno na levé straně obrazu, přidán společně se strukturou tvořícím proteinem nebo sacharidem nebo, alternativně, by mohl být pojivový polymer rozpuštěn přímo v rozpouštědle v jakémkoliv pořadí společně se sacharidy, strukturou tvořícím proteinem a popřípadě aktivní složkou. Tyto

variace procesu stejně jako ostatní variace jsou dobře známe osobě znalé oboru farmaceutických prostředků.

Výhodnými pojivovými polymery nebo činidly užitečnými při praktickém použití předkládaného vynálezu zahrnují polyethylenglykol, C_{12} - C_{18} alkoholy mastných kyselin, výhodně stearylalkohol, polypetid a podobné. Polypeptid může být jakýmkoliv uspořádáním aminokyselin pohybujícím se od přibližně 100 do 300 000 daltonů. Jakýkoliv z předchozích by byl užitečný při praktickém použití předkládaného vynálezu. Výhodným pojivovým polymerem je polyethylenglykol (PEG), který má molekulovou hmotnost od přibližně 1000 do 1 000 000. PEG, výhodně taje při asi 50 až 90 °C a je určený k resolidifikaci, jak se teplota konečného kroku spékání sníží. PEG je vodou rozpustný a může fungovat buď jako pojivo nebo jako kapilární atraktant. Množství pojivového polymeru užitečné při praktickém použití předkládaného vynálezu je množství dostatečné k tomu, aby se roztavilo při spékání, a aby zajistilo tuhost nebo pevnost finální tablety a může se pohybovat v rozmezí od 0,5 do 25 % hmotnostních konečného produktu.

Při praktickém použití předkládaného vynálezu je užitečná jakákoliv technika používaná pro lisování, včetně ručního lisování nebo použití tabletovacího zařízení. O takovém tabletovacím zařízení se projednává v Remington's Pharmaceutical Sciences, které jsou tímto způsobem zde zahrnuty ve formě odkazů ve své celistvosti.

Závěrečný krok při výrobě rychle rozpustných/rozpadajících se tablet zahrnuje tepelné zpracování nebo spékání lisovaných tablet. Tepelné zpracování vytváří nitrotabletové vazby a pomáhá svařit dohromady tvar tablety. Zahřívání může

být prováděno v peci, mikrovlnami nebo podobně. Obvykle je laboratorní pec nastavena na teplotu přibližně od 50 do 100 °C. Čas zahřívání závisí na přesném složení směsi, ale může být někde prodloužen z 1 minuty do 2 hodin, výhodně z 3 minut na 45 minut. Krok zahřívání je určen k roztavení pojivového polymeru, jako je pevný polyethylenglykol. Obvykleji je spékání prováděno při přibližně 90 °C po přibližně 10 minut. Krok tepelného zpracování nebo spékání zlepšuje pevnost a trvanlivost tablety a tím obchází potřebu speciálního balení a dovoluje tabletám, aby byly přemísťovány během výroby, dopravy a použití zákazníkem. Mohou být použity jiné způsoby ohřevu/spékání a jsou známé osobě seznámené s procesem průmyslového ohřevu. Takové způsoby ohřevu jako infračervený ohřev, ultrafialový ohřev(UV) a ozařování jinými krátkými vlnami, mikrovlnný ohřev, radiační ohřev a průmyslové zařízení konstruované s takovými znaky mohou být rovněž použity.

Jakákoliv farmaceutická složka nebo aktivní činidlo je užitečné při praktickém použití předkládaného vynálezu, takové složky nebo činidla zahrnují systémově distribuovatelné farmaceutické složky, jako jsou vitaminy, minerály, potravní doplňky, stejně jako nesystémově distribuovatelné léčiva.

Farmaceutické složky mohou zahrnovat, bez omezení, antacidy, analgetika, protizánětlivá činidla, antibiotika, protivirová činidla, antiparazitika, laxativa, anorektika, antihistaminika, antiastmatika, bronchodilatační činidla, činidla proti plynatosti, protimigrénová činidla, sedativa, protihyperaktivitní činidla, antihypertonika, tranquilizery, antidepressiva, látky snižující překrvení, beta blokátory, H₂-
-anatagonisty, antitusika, alkaloidy, iontoměničové pryskyřice, anticholesterolémika, antilipidická činidla, antiarytmika, antipyretika, činidla potlačující chuť k jídlu,

čínidla usnadňující vykašlávání (expektorans), protiúzkostná čínidla, protivředová čínidla, koronární vazodilátory, cerebrální dilatans, periferní vazodilátory, protiinfekční čínidla, psychotropika, antimanika, neuroleptika, stimulanty centrálního nervového systému, gastrointestinální čínidla, antidiaroidické přípravky, antianginální léčiva, periferní a mozkové vazodilátory, antihypertonická léčiva, vazokonstriktory, antipsychotika, protinádorová nebo protirakovinná léčiva, antikoagulanty, antitrombotická léčiva, hypnotika, antiemetika, antinauzetická čínidla, antikonvulzanty, neuromuskulární léčiva, hyper a hypoglykemická čínidla, tyroidní a antityroidní přípravky, diuretika, antispazmotika, uterorelaxanty, léky proti obezitě, anabolika, erytropoteinová léčiva, hematopoézní čínidla, urikosurika, rostlinné výtažky, kontrastní látky, prostředky proti kašli, mukolytika nebo mukoregulátory, antiuricemické látky, látky potlačující imunitu, čínidla snižující hladinu chlesterolu, hormony, enzymy, látky působící na srdeční rytmus, látky používané při léčbě arteriální hypertenze, čínidla, látky působící na nestálost srážlivosti, antiepileptika, svalové relaxanty, léčiva proti Parkinsonově chorobě, anorexigenní látky, vitaminy, minerály, potravní doplňky, nutriční přísady a jejich směsi.

Zvláště výhodnými aktivními složkami uvažovanými pokud jde o použití v předpokládaném vynálezu jsou antacidy, H_2 -antagonisté a analgetika. Například, dávky antacidu mohou být připraveny za použití uhličitanu vápenatého samotného nebo v kombinaci s hydroxidem hořečnatým a/nebo hydroxidem hlinitým. Nadto, mohou být antacidy použity v kombinaci s H_2 -antagonisty.

Analgetika zahrnují aspirin, ibuprofen, naproxen, acetaminofen a podobné plus kofein.

Jiná výhodná léčiva nebo aktivní složky, pokud jde o použití v předkládaném vynálezu, zahrnují antidiaroeika, jako je Immodium AD, antihistaminika, antitusika, látky snižující překrvení, vitaminy a osvěžovače dechu. Pokud jde o použití v tomto vynálezu jsou uvažována také anxiolytika, jako je Xanax, antipsychotika, jako je Klozaril a Haldol, nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID's), jako je Voltaren a Lodin, antihistaminika, jako jsou Seldan, Hismanal, Relafen a Tavist, antiemetika, jako je Kytril a Cesamet, bronchodilátory, jako je Ventolin a Proventil, antidepresanty, jako jsou Prozac, Zoloft a Paxil, prostředky proti migréně, jako je Imigran, ACE-inhibitory, jako jsou Vasotek, Kapoten a Zeetril, činidla proti Alzheimerově chorobě, jako je Nikergolin a Ca^{2+} -antagonisty, jako jsou Prokardia, Adalat a Kalan.

Oblíbení H_2 -antagonisté, kteří jsou uvažováni pro použití v předkládaném vynálezu, zahrnují kimetidin, ranitidinhydrochlorid, famotidin, nizatidin, ebrotidin, mifentidin, roxatidin, pisatidin a aceroxatidin.

Aktivní složky nejužitečnější při praktickém použití předkládaného vynálezu zahrnují ibuprofen, nitroglycerin, klaritromycin a azitromycin.

Jak je používán v tomto vynálezu, týká se výraz vitamin stopových organických látek, které jsou v potravě potřebné. Pro účely předkládaného vynálezu, výraz vitamin(y) zahrnuje, bez omezení, thiamin, riboflavin, kyselinu nikotinovou, kyselinu pantothenovou, pyroxidin, biotin, kyselinu listovou, vitamin B_{12} , kyselinu lipovou, kyselinu askorbovou, vitamin A, vitamin D, vitamin E a vitamin K. Také jsou v rámci výrazu vitamin zahrnuty jejich koenzymy. Koenzymy zahrnují difosforečnany thiaminu (TPP), mononukleotid flavinu (FMM),

dinukleotid flavinadeninu (FAD), dinukleotid nikotinamidadeninu (NAD), dinukleotidfosfát nikotinamidadeninu (NADP), koenzym A(CoA), pyridoxalfosfát, biocytin, kyselinu tetrahydrolistovou, koenzym B₁₂, lipoyllysin, 11-cis-retinal a 1,25-dihydroxycholekalciferol. Výraz vitamin(y) také zahrnuje cholin, karnitin a alfa, beta a gama karoteny.

Jak je používán v tomto vynálezu, týká se výraz minerál anorganických látek, kovů a podobných, potřebných v lidské potravě. Tak, výraz minerál, jak je používán zde zahrnuje, bez omezení, vápník, železo, zinek, selen, měď, jód, hořčík, fosfor, chrom a podobné a jejich směsi.

Výraz potravní doplněk, jak je používán zde, znamená látku, která má patrný nutriční účinek, když je podávána v malých množstvích. Potravní doplňky zahrnují, bez omezení, takové složky jako včelí pyl, otruby, pšeničné klíčky, chaluhy, čepelatku, olej z tresčích jater, žen-šen, a rybí oleje, aminokyseliny, proteiny a jejich směsi. Jak bude oceněno, mohou potravní doplňky zahrnovat vitaminy a minerály.

Obecně, může být počet farmaceutických složek obsažených v každé tabletě vybrán podle známých principů farmacie. Zvláště je počítáno účinné množství farmaceutické složky. Výrazem účinné množství se rozumí, že pokud jde například o léčiva, je počítáno s farmaceuticky účinným množstvím. Farmaceuticky účinné množství je množství nebo množstevní objem léčiva nebo farmaceuticky aktivní látky, které je dostatečné k vyvolání požadované nebo žádoucí terapeutické reakce nebo jinými slovy, množství, které je dostatečné k vyvolání patrné biologické reakce, když je podáno pacientovi. Jak je používáno zde s odkazem na vitamin nebo minerál, výraz "účinné množství" znamená pokud jde o pacienta množství

nejméně asi 10 % United States Recommended Allowance (doporučené denní povolené dávky v Spojených státech) ("RDA") té, které jednotlivé složky. Například, je-li zamýšlenou složkou vitamin C, pak účinné množství vitaminu C by mělo zahrnovat množství vitaminu C dostatečné, aby zajistilo 10 % nebo více z RDA. Obvykle, kde tableta obsahuje minerál nebo vitamin, bude obsahovat větší množství, výhodně asi 100 % nebo více z použitelné RDA.

Používané množství aktivního činidla se může velice lišit od několika miligramů do 2500 miligramů nebo více. Ovšem, velikost dávkové formy, potřeby jiných složek a jejich počet například v tabletách, které tvoří jednorázovou dávku, bude ovlivňovat horní mez množství farmaceuticky aktivní složky, které může být použito. Obecně však bude v souladu s předkládaným vynálezem použito mezi asi 0,1 a 2500 miligramy aktivní složky. Výhodněji je použito mezi asi 1 a asi 500 miligramy a nejvýhodněji mezi asi 5 a asi 250 miligramy aktivní složky. Jinak řečeno, mezi asi 0,1 a asi 67 % dávkové formy může tvořit aktivní činidlo, vztaženo na hmotnost finální dávkové formy. Výhodněji, množství aktivního činidla se může pohybovat od mezi asi 0,6 a asi 34 % hmotnostními, vztaženo na celkovou hmotnost konečné dávkové formy. (Pokud jde o tyto výpočty, byla použita 750mg tableta.)

Mohou být také použita jiná adjuvans při tvorbě rychle rozpustné/rozpadající se tablety podle předkládaného vynálezu nebo skutečně stejně při tvorbě dávkové formy. Adjuvans zahrnují například síran vápenatý NF, dihydrogenfosforečnan vápenatý NF, trihydrogensíran vápenatý NF, škrob, uhličitan vápenatý, mikrokystalická celulóza, modifikované škroby, laktóza, sacharóza a podobné, staRx, Avicel, Solka-Floc BW40 alginová kyselina, Explotab, AUTOTAB, agarová guma, kaolin,

Vecgum, bentonit a podobné. Obecně může být těchto adjuvans použito až do 20 % hmotnost/hmotnost, ale často jsou používána v množstvích tak nízkých jako 3 až 5 % hmotnost/hmotnost.

Navíc ke složkám v souladu s předkládaným vynálezem, může dávková forma v souladu s předkládaným vynálezem obsahovat příchuti, ředidla, barviva, pojiva, plnidla, zhutňovací vehikula, nešumivé látky usnadňující rozpad a mazadla, jako jsou ta popsaná ve Wehling a kol. Stejně dobře mohou být také přítomny vonné látky, barviva, sladidla (jak umělá tak přírodní) a jiná aditiva.

Příchuti zabudované do kompozice mohou být vybrány ze syntetických příchutí ve formě olejů a aromátů a/nebo přírodních olejů, extraktů z rostlin, listů, květů, ovoce a tak dále, a jejich kombinace. Tyto příchuti mohou zahrnovat skořicový olej, olej z libavky, oleje z máty peprné, jetelový olej, senný olej, anýzový olej, eukalyptový, vanilkový, citrusový olej, jako je citrónový olej, pomerančový olej, hroznový a grapefrutový olej, ovocné esence včetně jablečné, broskvové, hruškové, jahodové, malinové, třešňové, švestkové, ananasové, meruňkové a tak dále. Příchuti mohou být přítomny v množství až do 20 % hmotnostních a výhodně mezi 0,5 a asi 4 % hmotnostními, vztaženo na celkovou kompozici.

K zvýšení hmoty tablety mohou být použita plniva. Některé z běžně používaných plniv jsou síran vápenatý, jak dihydrogen- tak trihydrogensíran vápenatý, škrob, uhličitan vápenatý, mikrokrytalická celulóza, modifikované škroby, laktóza, sacharóza, mannitol a sorbitol.

Sladidla mohou být vybrána z následujícího nelimitního seznamu: glukóza (kukřičný sirup), dextróza, invertní cukr,

fruktóza a jejich směsi (když nejsou používány jako nosič), sacharin a jeho různé soli, jako je sodná sůl, dipeptidová sladidla, jako je aspartam, dihydrochalkonové sloučeniny, glycyrrhizin, Stevia Rebaudiana (Steviosid), chlorové deriváty sacharózy, jako je sacharolóza, cukerné alkoholy, jako jsou sorbitol, manitol, sylitol a podobné. Také jsou zvažovány hydrolyzáty hydrogenovaného škrobu a syntetické sladidlo 3,6-dihydro-6-methyl-1,2,3-oxathiazin-4-on-2,2-dioxid, draselná sůl (acesulfam-K), a jeho sodná a draselná sůl. Mohou být také použita jiná sladidla.

Ostatní složky zahrnují pojiva, která přispívají k ulehčení tvorby a celkové kvalitě tablety. Pojiva zahrnují škroby, předželatinované škroby, želatinu, polyvinylpyrolidon, methylcelulózu, natrium karboxymethylcelulózu, ethylcelulózu, polyakrylamidy, polyvinylloxazolidon,, polyvinylalkoholy a podobné.

V tabletovacích směsích jsou také užitečné lubrikanty. Lubrikanty mohou zahrnovat, ale bez omezení na ně, následující: stearát hořečnatý, stearát vápenatý, stearát zinečnatý, hydrogenované rostlinné oleje, sterotex, polyoxyethylen, monostearát, mastek, polyethylenglykol, benzoát sodný, laurylsulfát sodný, laurylsulfát hořečnatý, lehké minerální oleje a podobné.

Mimoto mohou být popřípadě použity látky zvyšující dispergovatelnost k zvýšení schopnosti rozpadu lisovaných tablet ve vodném prostředí. Disperzní činidla mohou zahrnovat škrob, kyselinu alginovou, polyvinylpyrrolidony, agarovou gumu, kaolin, bentonit, čištěnou dřevnou celulózu, natrium glykolát škrobu, isoamorfní silikát a mikrokrystallickou celulózu jako vysoce emulgační povrchově aktivní látky HLB.

Ostatní složky, které mohou být také použity v předkládaném vynálezu zhrnují kluzné látky, jako jsou škrob, mastek, stearát hořečnatý a vápennatý, stearát zinečnatý, dihydrogenfosforečnan vápenatý, uhličitan hořečnatý, oxid hořečnatý, křemičitan vápennatý a silikaarogely.

Při přípravě tablet mohou být použity také barevné přísady. Takové barevné přísady zahrnují potravinářské, farmaceutické a kosmetické barvy (FD & C), farmaceutické a kosmetické barvy (D & C) nebo externí farmaceutické a kosmetické barvy (ext.D & C). Tyto barvy nebo barviva, společně se svými odpovídajícími laky a jistými přírodními a odvozenými barvivy jsou užitečné při praktickém použití předkládaného vynálezu. Laky jsou barviva absorbovaná na hydroxidu hlinitém. Barvicí činidla mohou činit od asi 0,1 do 3,5 % hmotnostních celkové kompozice.

Osoba kvalifikovaná v oboru farmaceutických přípravků by měla znát kdy do procesu přidat předcházející složky. Nejvhodnější okamžik přidání je během kroku míchání za sucha.

Předkládaný vynález je způsobem přípravy tablet, které se rychle rozpadají v ústech pacienta. Rychle rozpustné/rozpadající se jednotky nebo dávkové formy připravené podle předkládaného vynálezu se rozpadají/rozpouští téměř okamžitě. Avšak tyto tablety jsou schopné být připraveny tak, že s nimi může být zacházeno, pokud jde o balení a distribuci, bez ztráty celistvosti produktu.

V minulosti byly tablety nejprve připraveny slisováním náplně za extrémně vysokého tlaku, aby se dosáhlo nezbytné tvrdosti pro manipulaci potřebnou během balení a distribuce. Následně, tablety podle dosavadního stavu techniky takto

připravené byly omezeny tím, že jejich vysoká hustota snižovala schopnost připravit je tak, aby se rychle rozpadly v ústech. Vysoká hustota balení pocházející z vysokého stlačení brání rozpadu a bobtnání vnitřní části tablety.

Výsledkem předkládaného vynálezu je však to, že byl učiněn významný krok vpřed v přípravě tablet, které se velmi rychle rozpadají v ústech. Ve skutečnosti tablety připravené podle předkládaného vynálezu se mohou výhodně rozpadnout během několika sekund.

Rychlý rozpad nebo rozpouštění tablety podle předkládaného vynálezu může být také užitečné pro in vitro zkušební sadu, diagnostickou zkušební sadu obsahující reagenty, imunizační činidlo, kožní antigen, akvakulturu jako živinu nebo léčivo, orálně hygienickou tabletu, lokalizované infekce v ústech, prostředky pro přípravu oftalmického roztoku pro podávání do oka v čas potřeby nebo podobné. Tak nová rychle se rozpadající nebo rozpouštějící tableta podle předkládaného vynálezu může mít širokou škálu použití, z nichž všechny poze vyžadují vystavení vodnému prostředí.

Dříve uvedenému bude lépe porozuměno s odkazem na následující příklady, které podrobněji vysvětlují jisté způsoby přípravy tablet podle předkládaného vynálezu. Všechny odkazy na tyto příklady jsou uvedeny za účelem vysvětlení. Nejsou uvažovány jako omezení rozsahu a povahy předkládaného vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Cílem těchto příkladů je zformovat, namíchat a ztabletovat rychle rozpustnou tabletu, která jako aktivní složku obsahuje chlorfeniramin maleát s maskovanou chutí, Descote® je ochranná známka společnosti Particle Dynamics, Inc., St. Louis, Missouri.

Složka	Množství (g)	% z kompozice
Descote ^R chlorfeniramin maleát, 10% rozprašováním sušené kuličky trámčiny	1,4	7
polyethylenglykol, PEG-3350	14,12	70,6
sladidla	3,2	16
Cab-O-Sil	0,6	3,0
barvicí činidla	0,14	0,7
příchuť	0,1	0,5
stearát hořečnatý	0,14	0,7
	0,1	0,5

Cílové hmotnost tablety je přibližně 150 mg. Tableta se lisuje ručně za použití 1,27cm kruhového razníku (1/2 palce) a lisovací formy. Směs se míchá po dobu 10 minut. Směs se lisuje, čímž se získá tableta, která má hmotnost 150 mg.

Slisované tablety se spékají při 50 °C po dobu 50 minut v peci. Tablety se rozpadají v přístroji USP Basket-Rack Assembly Disintegration Apparatus v 10 sekundách.

Příklad 2

Chlorfeniramin maleát (CPM) se rozpouští v nástřikovém roztoku společně s ostatními komponentami trámčiny tablety.

Roztok se suší rozprašováním. Tím se připraví rychle rozpustné kuličky trámčiny tablety. Kuličky obsahují 1,6 % CPM.

Složka	Množství (g) % kompozice	
Trámčina s CPM	231	76,0
PEG-3350	30	9,9
Fosforečnan trivápenatý	36	12,0
Cab-O-Sil	3	1,0

Cílová hmotnost tablety je přibližně 570 mg. Tableta se lisuje v tabletovacím lisu Stokes BB-2, opatřeném devíti polohami 1,27cm kruhového plochého, zkoseného nástroje. Směs se míchá po dobu 3 minut. Směs se lisuje, čímž se získá tableta o hmotnosti 570 mg.

Slisované tablety se spékají v peci při 90 °C po dobu 10 minut. Tablety se rozpadají v přístroji USP Basket-Rack Assembly Apparatus v čase pod 15 sekund.

Příklad 3

Rychle rozpustné prostředky se připraví podle předkládaného vynálezu.

Sušení trámčiny tablety rozprašováním se provádí v rozprašovací sušárně s namontovaným filtrem s aktivním uhlím pro regeneraci rozpouštědla.

Trámčina sušená rozprašováním se zpracovává jak je uvedeno na obraze a tablety připravené sintrováním při 90 °C, tak jak je také uvedeno na obraze. Připravené tablety mají robustní povahu v tom, že mohou být upuštěny na stůl z výšky

60,96 cm (2 stopy) bez poškození a přesto se ještě rozpadají v ústech během 30 sekund.

Tak, zatímco se popisují ty případy o kterých se v současné době věří, že jsou výhodnými ztělesněními předkládaného vynálezu, osoby kvalifikované v oboru ocení, že bez odklonu od ducha tohoto vynálezu je možno učinit ostatní a další ztělesnění a že vynález je zamýšlen tak, že zahrnuje všechny takové další modifikace a změny jak jsou prezentovány v skutečném rámci nároků jak jsou uvedeny zde.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Rychle se rozpadaající tableta pro podávání s použitím nebo bez použití vody, přičemž uvedená tableta obsahuje nejméně jednu aktivní látku a směs vehikul, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedená vehikula zajišťují požadované charakteristické a fyzikální vlastnosti a když je tableta spékána jsou získány výtečné soudržnostní vlastnosti.
2. Rychle se rozpadaající tableta podle nároku 1, **v y z n a - č u j í c í s e t í m**, že uvedená tableta je určena pro orální podávání.
3. Rychle se rozpadaající tableta podle nároku 2, **v y z n a - č u j í c í s e t í m**, že uvedená tableta se za přítomnosti vody rozpouští.
4. Rychle se rozpadaající tableta podle nároku 3, **v y z n a - č u j í c í s e t í m**, že uvedená směs vehikul zajišťuje požadované vlastnosti z hlediska pocitu v ústech a fyzikálních vlastností, když je tableta spékána.
5. Rychle se rozpadaající tableta podle nároku 1, **v y z n a - č u j í c í s e t í m**, že uvedená směs vehikul obsahuje alespoň jeden pojivový polymer.
6. Rychle se rozpadaající tableta podle nároku 5, **v y z n a - č u j í c í s e t í m**, že uvedeným pojivovým polymerem je polyethylenglykol.
7. Rychle se rozpadaající tableta podle nároku 6, **v y z n a -**

č u j í c í s e t í m, že uvedený polyethylenglykol má molekulovou hmotnost od přibližně 1000 do 1 milionu.

8. Rychle se rozpadající tableta podle nároku 1, v y z n a -
č u j í c í s e t í m, že uvedená směs vehikul obsahuje nejméně jeden strukturu tvořící polymer nebo protein.

9. Rychle se rozpadající tableta podle nároku 1, v y z n a -
č u j í c í s e t í m, že uvedeným strukturu tvořícím polymerem nebo proteinem je želatina.

10. Rychle se rozpadající tableta podle nároku 9, v y z n a -
č u j í c í s e t í m, že uvedenou želatinou je rybí želatina.

11. Rychle se rozpadající tableta podle nároku 1, v y z n a -
č u j í c í s e t í m, že uvedené spékání je prováděno v rozsahu teplot od přibližně 50 do 120 °C.

12. Rychle se rozpadající tableta podle nároku 1, v y z n a -
č u j í c í s e t í m, že uvedená aktivní látka je vybrána ze skupiny skládající se z antacidů, analgetia, protizánětlivých činidel, antibiotik, protivirových činidel, antiparazitik, laxativ, anorektik, antihistaminik, antiastmatik, bronchodilatačních činidel, činidel proti plynatosti, protimigrénových činidel, sedativ, protihyperaktivitních činidla, antihypertonik, tranquilizerů, antidepresív, látek snižujících překrvení, beta blokátorů, H₂-anagonistů, antitusik, alkaloidů, iontoměničových pryskyřic, anticholesterolémik, antilipidických činidel, antiarytmik, antipyretik, činidel potlačujících chuť k jídlu, činidel usnadňujících vykašlávání (expektorans),

protiúzkostných činidel, protivředových činidel, koronárních vazodilátorů, cerebrálních dilatantů, priferních vazodilátorů, protiinfekčních činidel, psychotropik, antimanik, neuroleptik, stimulatorů centrálního nervového systému, gastrointestinálních činidel, antidiaroidických přípravků, antianginálních léčiv, periferních a mozkových vazodilátorů, antihypertonických léčiv, vazokonstriktorů, antipsychotik, protinádorových nebo protirakovinných léčiv, antikoagulantů, antitrombotických léčiv, hypnotik, antiemetik, antinauzetických činidel, antikonvulzantů, neuromuskulárních léčiv, hyper a hypoglykemických činidel, tyroidních a antityroidních přípravků, diuretik, antispazmotik, uterorelaxantů, léků proti obezitě, anabolik, erytropoteinových léčiv, hematopoézních činidel, urikosurik, rostlinných výtažků, kontrastních látek, prostředků proti kašli, mukolytik nebo mukoregulátorů, antiuricemických látek, látek potlačujících imunitu, činidel snižujících hladinu chlesterolu, hormonů, enzymů, látek působících na srdeční rytmus, látek používaných při léčbě arteriální hypertenze, činidel, látek působících na nestálost srážlivosti, antiepileptik, svalových relaxantů, léčiv proti Parkinsonově chorobě, anorexigenních látek, vitaminů, minerálů, potravních doplňků, nutričních přísad a jejich směsí.

13. Rychle se rozpadající tableta podle nároku 12, **v y z n a -**
č u j í c í s e t í m, že uvedená aktivní látka je vybrána z antacidů, analgetia, protizánětlivých činidel, koronárních vazodilátorů, priferních vazodilátorů, antibiotik, protivirových činidel, léčiv úzkostných stavů, stimulantů centrálního nervového systému, antihistaminů, hormonů, protihypertenzních činidel, bronchodilátorů, antimigrénových činidel, svalových relaxantů, protiepileptických činidel, léčiv proti Parkinsonově chorobě, látek snižujících překrvení,

diuretik, hypnotických/sedativních léčiv a činidel usnadňujících vykašlávání (expektorans).

14. Rychle se rozpadající tableta podle nároku 13, **v y z n a - č u j í c í s e t í m**, že uvedená aktivní látka je vybrána z ibuprofenu, nitroglycerinu, klaritromycinu a azitromycinu.

15. Způsob přípravy rychle se rozpadající tablety pro podávání s použitím nebo bez použití vody, přičemž uvedený způsob zahrnuje:

rozpouštění nejméně jednoho sacharidu a nejméně jednoho strukturu tvořícího proteinu nebo polymeru ve vhodném rozpouštědle, ve kterém uvedeně rozpouštědlo poskytuje vysokou poréznost po sušení;

sušení rozprašováním uvedeně rozpouštění směsi pro získání trámčiny nebo kuličky;

míchání za sucha nejméně jednoho pojivového polymeru a nejméně jednoho aktivního léčiva s trámčinou nebo kuličkou pro získání předtabletovacího přípravku nebo přidání nejméně jednoho aktivního léčiva do rozpouštědla nebo rozpuštěné směsi nebo přidání uvedeného pojivového polymeru k sacharidu a/nebo strukturu tvořícímu polymeru nebo proteinu a/nebo rozpouštědlu, takže uvedený pojivový polymer a uvedená aktivní léčivá látka může být popřípadě přidána před uvedeným sušením rozprašováním;

lisování uvedeného předtabletovacího přípravku pro získání tablety; a

spékání uvedené tablety po dostatečně dlouhou dobu a při teplotě, která umožní pojivovému polymeru změnit stav nebo se roztavit a dovolí uvedenému polymeru znovu ztuhnout jak je teplota snížena na teplotu místnosti.

16. Způsob podle nároku 15, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedený sacharid je vybrán ze skupiny skládající se ze sacharózy, mannitolu, sorbitolu, xylózy, dextrózy, fruktózy a mannózy.

17. Způsob podle nároku 15, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedený strukturu vytvářející protein nebo polymer je vybrán ze skupiny skládající se z agaru, želatiny, bílku a chondroitinu.

18. Způsob podle nároku 17, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedený strukturu vytvářející protein nebo polymer je želatina.

19. Způsob podle nároku 18, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedená želatina je rybí želatina.

20. Způsob podle nároku 15, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedené rozpouštědlo je vybráno ze skupiny skládající se z vody, ethylalkoholu a jejich směsí.

21. Způsob podle nároku 15, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedený pojivový polymer je vybrán ze skupiny skládající se z polyethylenglykolu, alkoholů mastných kyselin a polypeptidů.

22. Způsob podle nároku 21, **v y z n a č u j í c í s e**

t í m, že uvedeným pojivovým polymerem je polyethylenglykol.

23. Způsob podle nároku 22, **v y z n a č u j í c í s e**
t í m, že uvedený polyethylenglykol má molekulovou hmotnost
přibližně od 1000 do 1 000 000.

24. Způsob podle nároku 15, **v y z n a č u j í c í s e**
t í m, že uvedené spékání je prováděno při teplotě přibližně
od 50 do 100 °C a po dobu přibližně od 3 minut do dvou hodin.

25. Způsob podle nároku 24, **v y z n a č u j í c í s e**
t í m, že spékání je prováděno při přibližně 90 °C po dobu
přibližně 10 minut.

1/1

