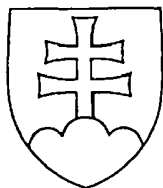


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **21. 11. 2000**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **A 1988/99**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **23. 11. 1999**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **AT**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **8. 10. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **10/2002**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/EP00/11590**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO01/37816**

(11), (21) Číslo dokumentu:

696-2002

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**A61K 9/34,
A61K 9/36**

(71) Prihlasovateľ: **BIOCHEMIE GESELLSCHAFT M. B. H., Kundl, AT;**

(72) Pôvodca: **Entner Reinhard, Breitenbach, AT;
Jennewein Herwig, Absam, AT;**

(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob pot'ahovania jadier tabliet a tablety získané týmto spôsobom**

(57) Anotácia:
Opisuje sa spôsob pot'ahovania jadier tabliet, ktoré obsahujú účinné množstvo aspoň jednej farmaceuticky účinnej zlúčeniny zvolenej zo skupiny zahŕňajúcej cefuroxím-axetil, cefpodoxím-proxetil, amoxicilín, sumatriptan a olanzapine. Tento spôsob zahŕňa rozprašovanie roztoku alebo suspenzie na pot'ahovanie, obsahujúcich cukor alebo škrob alebo zmes cukru a škrobu, na tablety alebo jadrá tabliet, s tou výhradou, že použitie filmotvorných činidiel v roztoku alebo suspenzii na pot'ahovanie sa vylučuje, čím sa získajú potiahnuté tablety, a týmto spôsobom získané tablety.

Spôsob potahovania jadier tabliet a tablety získané týmto spôsobom

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka potahov, napr. potahov farmaceutických tabliet/jadier tabliet.

Doterajší stav techniky

Medzi farmaceutické dávkovacie liekové formy na orálne podávanie farmaceuticky účinných zlúčenín patria tablety. Na podávanie farmaceuticky účinných zlúčenín vo forme tabliet je často nutné zakryť nepríjemnú, napr. horkú, chuť farmaceuticky účinnej zlúčeniny. Jednou z možností, ako zakryť túto chuť je potahovanie filmom, ktorý je rozpustný v žalúdočných šťavách, použitím filmotvorných činidiel, čoho výsledkom sú tablety potiahnuté filmom.

Filmotvornými činidlami sú obvykle polyméry, ktoré vytvárajú okolo jadra tablety súvislý elastický a rovnomerný obal, napr. ako šupka, ktorý je aspoň čiastočne oddeliteľný ako súvislá vrstva. Takýto film vo filmom potiahnutej tablete však môže predstavovať významnú prekážku pre prenikanie vodných kvapalín do jadier tabliet, ktoré je základnou podmienkou na rozpad jadra tablety a uvoľňovanie, napr. dostatočného množstva, farmaceuticky účinnej zlúčeniny. Nedostatočné uvoľňovanie farmaceuticky účinnej zlúčeniny môže byť príčinou komplikácií, napr. ako sa opisalo u filmom potiahnutých tabliet obsahujúcich cefuroxím-axetil ako farmaceuticky účinnú zlúčeninu, z čoho je známe, že na zaistenie dostatočného uvoľňovania je nutné naniesť veľmi tenkú vrstvu potahu v podobe filmu. Skúšanie a kontrola týchto tenkých vrstiev sú obtiažne, pretože vyžadujú špeciálne a komplexné, avšak nešpecifické, spôsoby testovania (napr. test roz-

trhnutia filmu). Preto nemožno vylúčiť odlišnosti v hrúbke filmu u rôznych filmom potiahnutých tabliet z jednej výrobnnej šarže, a tým nemožno zaručiť rovnaký priebeh uvoľňovania cefuroxím-axetilu z rôznych filmom potiahnutých tabliet obsahujúcich cefuroxím-axetil u každej tablety, i keď pochádzajú z rovnakej výrobnnej šarže.

Podstata vynálezu

Teraz sa prekvapivo našiel spôsob, pri ktorom možno jadro tablety, ktoré obsahuje farmaceuticky účinnú zlúčeninu zvolenú zo skupiny zahŕňajúcej cefuroxím-axetil, cefpodoxím-proxetil, amoxicilín, sumatriptan a olanzapíne, potahovať bez použitia filmotvorných činidiel, pričom sa dosiahne uspokojivé prekrytie chuti a zabráni sa nepriaznivým účinkom potahu v podobe filmu na uvoľňovanie farmaceuticky účinnej zlúčeniny; a ktorý poskytuje tablety, ktoré možno priamo podávať, bez toho aby sa museli ďalej upravovať. Podľa predkladaného vynálezu nie je nutné, aby bol potah tenký a komplexný, lebo potah podľa predkladaného vynálezu neprestavuje významnú prekážku pre vstup vodnej kvapaliny do jadra tablety, a takto neovplyvňuje alebo nezaťažuje rozpadu jadra tablety.

Podľa jedného uskutočnenia vynálezu predkladaný vynález poskytuje spôsob pre potahovanie jadier tabliet, čo zahŕňa napr. normálne jadro tablety a disperzibilné jadro tablety, pričom uvedené jadro tablety obsahuje účinné množstvo aspoň jednej farmaceuticky účinnej zlúčeniny zvolenej zo skupiny zahŕňajúcej cefuroxím-axetil, cefpodoxím-proxetil, amoxicilín, sumatriptan a olanzapíne, z ktorých všetky majú nepríjemnú, napr. horkú, chuť; napr. amoxicilín samotný alebo v kombinácii s kyselinou klavulanovou; pričom tento spôsob zahŕňa rozprašovanie potahového roztoku alebo suspenzie obsahujúcej cukor, čo zahŕňa napr. cukry, alkoholické cukry; alebo škrob, čo zahŕňa napr. škrobové produkty a škrobové hydrolyzáty, alebo zmes cukru

a šrobu, na jadrá tabliet, s tou výhradou, že použitie filmotvorných činidiel v tejto suspenzii alebo roztoku sa vylučuje, čím sa získajú potiahnuté tablety, napríklad ktoré sú pripravené na podávanie, bez toho aby sa ďalej upravovali.

Farmaceuticky účinná zlúčenina zvolená zo skupiny zahŕňajúcej cefuroxím-axetil, cefpodoxím-proxetil, amoxicilín, sumatriptan a olanzapine, podľa predkladaného vynálezu zahŕňa ich soli a/alebo solváty, napr. zahŕňa amoxicilín samotný alebo v kombinácii s kyselinou klavulánovou alebo jej soľou, ako je kyselina klavulánová v podobe draselnej soli; napr. cefpodoxím-proxetil alebo cefuroxím-axetil vrátane ich solí a/alebo solvátov; sumatriptan napr. vrátane jeho solí a/alebo solvátov, napr. v podobe hemisulfátu alebo sukcinátu, alebo olanzapine vrátane jeho solí a/alebo solvátov.

Farmaceuticky účinnú zlúčeninu zvolenú zo skupiny zahŕňajúcej cefuroxím-axetil, cefpodoxím-proxetil, amoxicilín, sumatriptan a olanzapine možno použiť v ľubovolne známej pevnej podobe; napr. cefuroxím-axetil možno použiť v amorfnej forme, kryštalickej forme a vo forme tuhého roztoku v polymére alebo pevnej disperzii na adsorbente, pričom cefuroxím-axetil nie je ani kryštalický, ani amorfný, napr. cefuroxím-axetil, ktorý sa dá získať odstránením rozpúšťadla z roztoku alebo suspenzie cefuroxím-axetilu a polyméru, respektíve adsorbenta.

Antibiotiká, antimigreniká a neuroleptiká, ktoré sa už opísali, sa publikovali napr. v The Merck Index, 12. vydanie, položky 617, 1991, 2002, 6959.

Jadro tablety, ako sa tu používa, označuje nepotiahnutú tabletu obsahujúcu aspoň jednu farmaceuticky účinnú zlúčeninu zvolenú zo skupiny zahŕňajúcej cefuroxím-axetil, cefpodoxím-proxetil, amoxicilín, sumatriptan a olanzapine. Jadro tablety použiteľné podľa predkladaného vynálezu môže byť v ľubovolnej podobe a tvare a možno ho získať obvyklými spôsobmi. Jadro tablety môže okrem farmaceuticky účinnej zlúčeniny obsahovať

farmaceuticky prijateľné pomocné látky, čo zahŕňa napr. pomocné látky ako spojivá, plnivá, dezintegračné činidlá, urýchľovače, činidlá upravujúce tok, uvoľňovacie činidlá, antiadhezívne činidlá, zvlhčovadlá, konzervačné činidlá, farbivá, cukry, náhrady cukrov, sladidlá, aromatické činidlá. Jadro tablety možno získať vhodným spôsobom, napr. zmiešaním farmaceuticky účinnej zlúčeniny s farmaceuticky prijateľnými pomocnými látkami, čo zahŕňa napr. granuláciu, napr. vlhkú a suchú granuláciu, a vyrovnávacie stupne (stupne preosievania, resp. triedenie); a stlačením získanej zmesi. Na výrobu jadier tabliet môže byť farmaceuticky účinná zlúčenina v ľubovoľnej forme, čo zahŕňa napr. negranulované a granulované formy, extrudované formy.

Jadrá tabliet zahŕňajú jadrá normálnych tabliet a jadrá disperzibilných tabliet, t.j. rýchle sa rozpadajúcich tabliet. Disperzibilné tablety sa dajú napr. použiť na prípravu roztoku alebo suspenzie určených na pitie, alebo ich možno podávať ako také. Všeobecne sa disperzibilné tablety skladajú z čistých jadier tabliet, ktoré sú nepotiahnuté, napr. kvôli tomu, že prípadný potah v podobe filmu predstavuje prekážku pre prenikanie kvapaliny, a tým neumožňuje rýchly rozpad, a napr. ďalej obsahujú v jadre tablety sladidlá, cukry, aromatické činidlá a iné látky, ktoré slúžia na prekrytie nepríjemnej, napr. horkej, chuti farmaceuticky účinnej zlúčeniny.

Zmes na potahovanie podľa predkladaného vynálezu obsahuje cukor, čo zahŕňa napr. jeden alebo viac cukrov, škrob, čo napr. zahŕňa jeden alebo viac škrobov; alebo cukor a škrob, čo napr. zahŕňa jeden alebo viac cukrov a jeden alebo viac škrobov. Termín „cukor“ zahŕňa všetky druhy cukrov a zlúčenín s chemickou štruktúrou odvodenou z chemickej štruktúry cukrov, napr. cukorné alkoholy, ako sú sacharóza, laktóza, manitol. Pojem „škrob“ zahŕňa všetky typy škrobov a zlúčenín s chemickou štruktúrou odvodenou od škrobu, čo zahŕňa napr. modifikované škroby, ako sú zemiakový škrob, kukuričný škrob, rozpustné škroby, škrobové hydrolyzáty, napr. dextríny, maltodextrín, cyklodextríny. Zmes

na obalovanie podľa predkladaného vynálezu môže ďalej obsahovať antiadhezívne činidlá, čo zahŕňa napr. mastenec, pigmenty, čo zahŕňa napr. oxid titánu, farbivá, sladidlá, čo zahŕňa napr. aspartám, aromatické činidlá, zvlhčovadlá, čo zahŕňa napr. Texapon®, polyoxyetylén-sorbitanové estery mastných kyselín, čo zahŕňa napr. POLYSORBATE 80®, konzervačné činidlá a klzné látky, napr. koloidný oxid kremičitý, napr. Aerosil® a odpeňovadlá, napr. Simethicone USP. Použitie filmotvorných činidiel je vylúčené. Roztok alebo suspenziu na potahovanie podľa predkladaného vynálezu možno získať známymi spôsobmi, napr. analogicky, napr. zmiešaním potahovej zmesi podľa predkladaného vynálezu s kvapalinou, ktorá je vhodná na potahovanie rozprašovaním, čo zahŕňa napr. vodu, organické, s vodou miešateľné rozpúšťadlo (zmes), alebo zmes vody a organického, s vodou miešateľného rozpúšťadla (zmesi). Organické, s vodou miešateľné rozpúšťadlo (zmes) je rozpúšťadlo (zmes) vhodné na potahovanie rozprašovaním a zahŕňa obvyklé s vodou miešateľné rozpúšťadlá (zmesi).

Jadrá tabliet sa potahujú roztokom alebo suspenziou zmesi na potahovanie podľa predkladaného vynálezu, a to pomocou rozprašovania, napr. ak je vhodné, napr. podľa, napr. analogicky, obvyklých spôsobov, napr. pomocou bežného rozprašovacieho zariadenia. Roztok alebo suspenzia zmesi na potahovanie sa rozprašuje na jadrá tabliet v množstve, ktoré je dostatočné na pokrytie, napr. na rovnomerné pokrytie, povrchu jadier tablety. Hrúbka potahu nie je rozhodujúca, lebo potah podľa predkladaného vynálezu nepredstavuje prekážku pre prenikanie vody do potiahnutej tablety. Výhodne predstavuje hmotnosť potahu 20 % a menej, výhodnejšie 10 % a menej, napr. 5 % a menej, ako 0,5 až 20 %, výhodne 1 až 15 %, hmotnosti potiahnutej tablety. Je výhodné, aby geometrická podoba alebo tvar jadra tablety pred potahovaním boli rovnaké aj u potiahnutej tablety po uskutočnení potahovania. Potiahnutá tableta podľa predkladaného vynálezu môže mať charakteristicky rozpadu a charakteristiky uvoľňovania farmaceuticky účinnej zlúčeniny veľmi podobné, ako malo jadro

tablety pred potahovaním.

Podľa ďalšieho uskutočnenia predkladaný vynález poskytuje spôsob na potahovanie jadier tabliet, čo zahŕňa napr. normálne jadrá tabliet a disperzibilné jadrá tabliet; pričom uvedené jadro tablety obsahuje účinné množstvo aspoň jednej farmaceuticky účinnej zlúčeniny zvolenej zo skupiny zahŕňajúcej cefuroxím-axetil, cefpodoxím-proxetil, amoxicilín, sumatriptan a olanzapine, pričom tento spôsob zahŕňa rozprašovanie roztoku alebo suspenzie na potahovanie pripravených zo zmesi na potahovanie obsahujúcej cukor, čo zahŕňa napr. cukry, cukorné alkoholy; alebo škrob, čo zahŕňa napr. škrobové produkty a škrobové hydrolyzáty, alebo zmes cukru a škrobu, a poprípadе antiadhezívne činidlá, a/alebo pigmenty, a/alebo farbivá, a/alebo sladidlá, a/alebo aromatické činidlá, a/alebo zvlhčovadlá, a/alebo konzervačné činidlá, a/alebo klzné látky (glidanty), a/alebo odpeňovadlá, na jadrá tabliet, čím sa získajú potiahnuté tablety, ktoré sú napr. pripravené na podávanie, bez toho aby sa ďalej upravovali.

Potiahnutú tablety podľa predkladaného vynálezu sú nové.

Podľa ďalšieho uskutočnenia predkladaný vynález poskytuje potiahnutú tabletu, čo zahŕňa napr. normálne tablety a disperzibilné tablety; ktoré sa napr. pripravili na podávanie, bez toho aby sa ďalej upravovali, pričom táto tableta obsahuje účinné množstvo aspoň jednej farmaceuticky účinnej zlúčeniny, a je potiahnutá zmesou na potahovanie obsahujúcou cukor, čo zahŕňa napr. cukry, cukorné alkoholy; alebo škrob, čo zahŕňa napr. škrobové produkty a škrobové hydrolyzáty, alebo zmes cukru a škrobu, a poprípadе antiadhezívne činidlá, a/alebo pigmenty, a/alebo farbivá, a/alebo sladidlá, a/alebo aromatické činidlá, a/alebo zvlhčovadlá, a/alebo konzervačné činidlá, a/alebo klzné látky (glidanty), a/alebo odpeňovadlá.

Disperzibilné tablety obsahujúce jadro tablety obsahujúce farmaceuticky účinnú zlúčeninu zvolenú zo skupiny zahŕňajúcej

cefuroxím-axetil, cefpodoxím-proxetil, amoxicilín, sumatriptan a olanzapine, pričom toto jadro tablety je potiahnuté, sú nové. Zistilo sa, že čas rozpadu jadra disperzibilnej tablety bez potahu a odpovedajúceho (zhodného) jadra tablety, ktoré je potiahnuté potahom podľa vynálezu, sú veľmi podobné, napr. prakticky rovnaké.

Podľa ďalšieho uskutočnenia predkladaný vynález poskytuje disperzibilnú tabletu obsahujúcu jadro tablety, ktoré obsahuje účinné množstvo aspoň jednej farmaceuticky účinnej zlúčeniny zvolenej zo skupiny zahŕňajúcej cefuroxím-axetil, cefpodoxím-proxetil, amoxicilín, sumatriptan a olanzapine, pričom takéto jadro tablety je potiahnuté; napr. potiahnuté zmesou na potahovanie podľa predkladaného vynálezu, a napr. čas rozpadu nepotiahnutej tablety je veľmi podobný času rozpadu odpovedajúcej potiahnutej tablety, obe tablety napr. obsahujú rovnaké látky v rovnakých množstvách, čas rozpadu sa napr. stanovuje štandardnými spôsobmi; napr. spôsobom opísaným v Liekopisoch (Pharmacopoeias) pre skúšky rozpadavosti, tableta, ktorej čas rozpadu sa stanovuje, sa napr. vloží do vody s neutrálnym pH a teplotou predstavujúcou 20 °C pre disperzibilné tablety, alebo 37 °C pre tablety, ktoré nie sú disperzibilné, potom sa vizuálne hodnotí rozpad tablety a stanoví sa čas rozpadu.

Potiahnuté jadro tablety v disperzibilnej tablete môže mať určité výhody:

- potah podľa predkladaného vynálezu môže zabráňovať rozpadu tablety a uvoľňovanie účinnej zlúčeniny už v ústach pacienta, ako je to možné u nepotiahnutých tabliet pri styku so slinami alebo inou tekutinou, ktoré môžu byť pre pacienta nepríjemné;
- potiahnutá disperzibilná tableta je lepšie chránená voči vplyvom prostredia než tableta nepotiahnutá, čoho výsledkom môže byť lepšia stabilita, dlhší čas použiteľnosti a vyššia čistota potiahnutej tablety, napr. pri skladovaní;
- nepotiahnuté disperzibilné tablety môžu obsahovať prach,

pochádzajúci napr. z neodstrániteľnej abrázie, napr. v priebehu balenia a transportu, pričom uvedený prach obsahuje farmaceuticky účinnú zlúčeninu; čo môže byť napr. nepríjemné pre podávanie; uvedenej abrázii a vzniku prachu možno zabrániť v potiahnutej disperzibilnej tablete podľa predkladaného vynálezu;

- disperzibilnú tabletu podľa predkladaného vynálezu možno použiť na prípravu roztoku alebo suspenzie určených na vypitie, pričom sa vylúči nevýhodné správanie tabliet potiahnutých filmom, t.j. to, že štandardný poťah v podobe filmu vďaka svojej vlastnosti, že tvorí súvislú štruktúru podobnú šupke, zostáva v kvapaline roztoku určeného na pitie vo forme súvislých kúskov alebo segmentov filmu.

Podľa ďalšieho uskutočnenia predkladaný vynález poskytuje použitie zmesi na potahovanie podľa predkladaného vynálezu na výrobu potiahnutých tabliet, čo zahŕňa napr. normálne tablety a disperzibilné tablety, ktoré obsahujú v jadre tablety účinné množstvá aspoň jednej farmaceuticky účinnej zlúčeniny zvolenej zo skupiny zahŕňajúcej cefuroxím-axetil, cefpodoxím-proxetil, amoxicilín, sumatriptan a olanzapine.

Podľa ďalšieho uskutočnenia predkladaný vynález poskytuje tablety, ktoré obsahujú účinnú látku s horkou chuťou, zvolenú zo skupiny zahŕňajúcej cefuroxím-axetil, cefpodoxím-proxetil, amoxicilín, sumatriptan a olanzapine, vyznačujúci sa tým, že sú potiahnuté cukrami, cukornými derivátmi, cukornými alkoholmi a ich derivátmi, ako sú sacharóza, laktóza alebo manitol, všetky škroby, škrobové produkty, ako sú zemiakový škrob, rozpustný škrob a škrobové hydrolyzáty, ako sú dextríny, maltodextrín, cyklodextríny, pričom sa dajú použiť samotné alebo v ľubovoľnej kombinácii s inými.

Všetky teploty v nasledujúcich príkladoch uskutočnenia predkladaného vynálezu sa udávajú v stupňoch Celzia.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Všeobecný postup - potahovanie rozprašovaním

Homogenizovaná suspenzia obsahujúca zmes na potahovanie sa rozprašuje na jadrá tabliet pokiaľ nie sú jadrá tabliet rovnomerne potiahnutá potahom. Získajú sa potiahnuté tablety s rovnakým geometrickým tvarom ako tablety pred potahovaním. Hmotnosť potahu predstavuje menej ako 20 %, napr. menej ako 10 % hmotnosti potiahnutej tablety.

Príklad 1

Potiahnuté tablety obsahujúce granulát cefuroxím-axetilu

A) Jadrá tabliet

V zmesi acetónu a vody sa za mierneho zahrievania rozpustí 608 mg cefuroxím-axetilu, 243 mg polyvinylpyrolidónového polyméru (Kollidone VA64®) a 6 mg natriumlaurylsulfátu (Texapon®) na tabletu. Získaný roztok sa suší rozprašovaním, a tým sa získa granulát, ktorý sa zmieša s 110 mg natriumkarboxymetylcelulózy (Ac-di-Sol®), 30 mg oxidu kremičitého (Aerosil 200®) a 5 mg stearanu horečnatého na tabletu. Získaná zmes sa zhutní a zhutnený materiál rozláme a vytriedi sa pomocou sita. Získaný vytriedený materiál sa zmieša s 90 mg manitolu (Pearlitol SD 20), 30 mg mikrokryštalickej celulózy (Avicel PH 200®), 40 mg zosieteného polyvinylpyrolidónu (Polyplasdone®), 14 mg mastenca, 3 mg stearanu horečnatého, 6 mg natriumlaurylsulfátu (Texapon®), 40 mg natriumkarboxymetylcelulózy (Ac-di-Sol®) a 6 mg oxidu kremičitého (Aerosil 200®) na tabletu a získaná zmes sa stlačí, čím sa získa jadro tablety.

B) Poťahovanie

Jadrá tabliet, ktoré sa dajú získať tak, ako sa opisuje v príklade 1 A) sa poťahujú nasledujúcimi poťahovými zmesami (množstvo v % (hmotn./hmotn. celkovej hmotnosti zmesi na poťahovanie):

- 1) Manitol (21,4 %), rozpustný škrob (21,4 %), oxid kremičitý (Aerosil 200) (2,0 %), mastenec (31,8 %), oxid titaničitý (21,4 %), aspartám (2,0 %).

Manitol a rozpustný škrob sa rozpustia vo vode. Ostatné zložky sa suspendujú vo výslednom roztoku, ktorý sa homogenizuje. Získa sa homogenizovaná suspenzia použiteľná na poťahovanie rozprašovaním. Potom sa uskutoční poťahovanie už opísaným spôsobom, s výsledkami, ktoré sa už uviedli v časti „Všeobecný postup“.

- 2) Manitol (32 %), rozpustný škrob (20 %), mastenec (28 %), oxid titaničitý (18 %), aspartám (2,0 %).

Manitol a rozpustný škrob sa rozpustia vo vode. Mastenec, oxid titaničitý a aspartám sa dispergujú vo vode. Tieto dve výsledné zmesi sa zmiešajú a homogenizujú. Získa sa homogenizovaná suspenzia použiteľná na poťahovanie rozprašovaním. Potom sa uskutoční poťahovanie už opísaným spôsobom, s výsledkami, ktoré sa už uviedli v časti „Všeobecný postup“.

Příklad 2

Jadrá tabliet, ktoré sa dajú získať tak, ako sa opisuje v príklade 1 A), sa poťahujú nasledujúcou poťahovou zmesou (množstvo v % (hmotn./hmotn. celkovej hmotnosti zmesi na poťahovanie):

Manitol (60,6 %), škrob (6,1 %), mastenec (18,2 %), oxid titaničitý (12,1 %), aspartám (2,6 %), natriumlaurylsulfát (Texapon®) (0,4 %).

Manitol a aspartám sa rozpustia vo vode a do získaného roztoku sa vmieša škrob vopred nabobtnaný vo vode. Výsledná zmes sa zmieša so zvyšnými látkami a získaná zmes sa homogenizuje. Získa sa homogenizovaná suspenzia použiteľná na potahovanie rozprašovaním. Potom sa uskutoční potahovanie už opísaným spôsobom, s výsledkami, ktoré sa už uviedli v časti „Všeobecný postup“.

Príklad 3

Potiahnuté tablety obsahujúce cefuroxím-axetil v amorfnej forme

A) Jadrá tabliet

Zmieša sa 608 mg cefuroxím-axetilu v amorfnej forme (toto odpovedá 500 mg cefuroxímu), 110 mg mikrokryštalickej celulózy, 80 mg natriumkarboxymetylcelulózy (Ac-di-Sol®) a 4 mg stearanu horečnatého na tabletu a výsledná zmes sa zhutní. Zhutnený materiál sa rozláme a vytriedi pomocou sita. Získaný preosiaty materiál sa zmieša so 60 mg zosieteného polyvinylpyrolidónového polyméru (Crospovidone®), 6 mg oxidu kremičitého (Aerosil 200®), 20 mg mastenca, 4 mg stearanu horečnatého a 9 mg natriumlaurylsulfátu (Texapon®) na tabletu a získaná zmes sa stlačí čím sa získa jadro tablety.

B) Potahovanie

Jadrá tabliet, ktoré sa dajú získať tak, ako sa opisuje v príklade 3 A) sa potahujú nasledujúcimi potahovými zmesami (množstvo v % (hmotn./hmotn. celkovej hmotnosti zmesi na potahovanie):

1. Manitol (33,2 %), škrob (10,0 %), laktóza (19,9 %), mastenec (21,2 %), oxid titaničitý (14,1 %), aspartám (1,4 %), natriumlaurylsulfát (Texapon®) (2,0 %).

Manitol, laktóza a aspartám sa rozpustia vo vode a do získaného roztoku sa vmieša škrob vopred nabobtnaný vo vode. Výsledná zmes sa zmieša so zvyšnými látkami a získaná zmes sa homogenizuje. Získa sa homogenizovaná suspenzia použiteľná na potahovanie rozprašovaním. Potom sa uskutoční potahovanie už opísaným spôsobom, s výsledkami, ktoré sa už uviedli v časti „Všeobecný postup“.

2. Manitol (26,7 %), rozpustný škrob (16,7 %), kukuričný škrob (16,7 %), mastenec (22,5 %), oxid titaničitý (15 %), aspartám (1,6 %), simethicon USP (0,8 %).

Kukuričný škrob sa nechá vopred nabobtnať vo vode. Mastenec, oxid titaničitý, aspartám, a simethicon USP sa dispergujú v základnej zmesi. Manitol a rozpustný škrob sa rozpustia vo vode. Tieto dve výsledné zmesi sa zmiešajú a homogenizujú. Získa sa homogenizovaná suspenzia použiteľná na potahovanie rozprašovaním. Potom sa uskutoční potahovanie už opísaným spôsobom, s výsledkami, ktoré sa už uviedli v časti „Všeobecný postup“.

Príklad 4

Jadrá tabliet, ktoré sa získali tak, ako sa opisuje v príklade 3 A), sa potahujú nasledujúcou zmesou na potahovanie (množstvá v % (hmotn./hmotn.) celkovej hmotnosti zmesi na potahovanie):

Manitol (21,8 %), rozpustný škrob (21,8 %), mastenec (32,5 %), oxid titaničitý (21,8 %), aspartám (2,1 %).

Manitol a rozpustný škrob sa rozpustia vo vode. Výsledná zmes sa zmieša so zvyšnými látkami a získaná zmes sa homogenizuje. Získa sa homogenizovaná suspenzia použiteľná na potahovanie rozprašovaním. Potom sa uskutoční potahovanie už opísaným spôsobom, s výsledkami, ktoré sa už uviedli v časti „Všeobecný postup“.

Príklad 5

Potiahnuté disperzibilné tablety obsahujúce trihydrát amoxicilínu

A) Jadrá tabliet

Zmieša sa 1163 mg trihydrátu amoxicilínu, 57 mg mikrokryštalickej celulózy a 3 mg stearanu horečnatého na tabletu a výsledná zmes sa zhutní. Zhutnený materiál sa rozláme a vytriedi sa pomocou sita. Získaný preosiaty materiál sa zmieša s 120 mg zosieťeného polyvinylpyrolidónového polyméru (Crospovidone®), 30 mg mastenca, 3 mg koloidného oxidu kremičitého (Aerosil 200®), 4 mg stearanu horečnatého, 2 mg aspartámu a 18 mg aromatického činidla na tabletu a získaná zmes sa stlačí, čím sa získa jadro tablety.

Získané jadrá vykazujú čas rozpadu vo vode 1,3 minúty pri 20 °C.

B) Poťahovanie

Zmes na poťahovanie (množstvo v % (hmotn./hmotn.) celkovej hmotnosti zmesi na poťahovanie):

Manitol (17,9 %), rozpustný škrob (17,9 %), maltodextrín (17,9 %), mastenec (26,7 %), oxid titaničitý (17,9 %) , aspartám (1,7 %).

Manitol, maltodextrín a rozpustný škrob sa rozpustia vo vode. Výsledná zmes sa zmieša so zvyšnými látkami a získaná zmes sa homogenizuje. Získaná homogenizovaná suspenzia sa rozprašuje na jadrá tabliet, ktoré sa získali v stupni A). Získajú sa jednotné potiahnuté tablety s rovnakým geometrickým tvarom ako nepotiahnuté jadrá. Hmotnosť potahu na tabletu predstavuje menej ako 10 % hmotnosti tablety. Získané potiahnuté tablety vykazujú čas rozpadu vo vode 1,2 minúty pri 20 °C. Čas rozpadu sa stanovuje štandardnými postupmi , ktoré sa už opísali.

Príklad 6

Potiahnuté tablety obsahujúce sumatriptan vo forme soli s kyselinou jantárovou (sumatriptan-sukcinát)

Pripravujú sa 25 mg, 50 mg a 100 mg potiahnuté jadrá tabliet obsahujúce látky uvedené v tabuľke (v mg na tabletu), a to pomocou granulácie, zmiešania a stlačenia štandardnými spôsobmi, čím sa získajú jadrá tabliet. Potom sa takto získané jadrá tabliet potahujú vodnou suspenziou zmesi na potahovanie obsahujúcej látky uvedené v tabuľke.

Tabuľka

Jadro	Látka	mg/tableta		
		100 mg	50 mg	25 mg
	Sumatriptan-sukcinát	140,00	70,00	35,00
	Monohydrát laktózy	116,00	58,00	29,00
	Mikrokryštalická celulóza (Avicel 200®)	35,00	17,50	8,75
	Nátriumkarboxymetycelulóza (Ac-Di-Sol®)	4,50	2,25	1,13
	Stearan horečnatý	4,50	2,25	1,13
Potahová zmes		% hmotn. z celkového potahu		
	Kukurličný škrob	7,1 až 7,2		
	Manitol	15,3		
	Rozpusťný škrob	15,3		
	Monohydrát laktózy	21,2 až 21,4		
	Polyoxyetylén-sorbitan-mastná kyselina (Polysorbate 80®)	3,5 až 3,7		
	Aspartám	1,5		
	Mastenec	21,3 až 21,4		

	Koloidný oxid kremičitý	14,2 až 14,3
	Farbivo	0 až 0,5

Príklad 7

Potiahnuté tablety obsahujúce cefpodoxím-proxetil

A) Jadrá tabliet

Zmieša sa 260 mg cefpodoxím-proxetilu (toto odpovedá 200 mg cefplodoxímu), 42 mg mikrokryštalickej celulózy, 50 mg natrium-karboxymetycelulózy (Ac-di-Sol®) a 3 mg stearanu horečnatého na tabletu a výsledná zmes sa zhutní. Zhutnený materiál sa rozláme a vytriedi pomocou sita. Získaný preosiaty materiál sa zmieša s 76 mg laktózy, 3 mg koloidného oxidu kremičitého (Aerosil 200®), 3 mg stearanu horečnatého a 3 mg natriumlaurylsulfátu (Texapon®) na tabletu a získaná zmes sa stlačí, čím sa získa jadro tablety.

B) Poťahovanie

Zmes na poťahovanie (množstvo v % (hmotn./hmotn.) celkovej hmotnosti zmesi na poťahovanie):

Manitol (26,5 %), rozpustný škrob (39,7 %), mastenec (18,6 %), oxid titaničitý (11,9 %), aspartám (1,3 %), simethicon USP (2,0 %).

Manitol a rozpustný škrob sa rozpustia vo vode. Mastenec, oxid titaničitý, aspartám a simethicon USP sa dispergujú vo vode. Tieto dve výsledné zmesi sa zmiešajú a homogenizujú. Získa sa homogenizovaná suspenzia použiteľná na poťahovanie rozprašovaním. Potom sa uskutoční poťahovanie už opísaným spôsobom, s výsledkami, ktoré sa už uviedli v časti „Všeobecný postup“.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Spôsob potahovania jadier tabliet, ktoré obsahujú účinné množstvá aspoň jednej farmaceuticky účinnej zlúčeniny zvolenej zo skupiny zahŕňajúcej cefuroxím-axetil, cefpodoxím-proxetil, amoxicilín, sumatriptan a olanzapine, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahŕňa rozprašovanie roztoku alebo suspenzie na potahovanie obsahujúcich cukor alebo škrob alebo zmes cukru a škrobu, na tablety alebo jadrá tabliet s tou výhradou, že použitie filmotvorných činidiel v roztoku alebo v suspenzii na potahovanie sa vylučuje, čím sa získajú potiahnuté tablety.

2. Spôsob potahovania jadier tabliet, ktoré obsahujú účinné množstvá aspoň jednej farmaceuticky účinnej zlúčeniny zvolenej zo skupiny zahŕňajúcej cefuroxím-axetil, cefpodoxím-proxetil, amoxicilín, sumatriptan a olanzapine, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahŕňa rozprašovanie roztoku alebo suspenzie na potahovanie skladajúcej sa z cukru alebo škrobu alebo zmesi cukru a škrobu, a prípadne z antiadhezívnych látok, a/alebo pigmentov, a/alebo farbív, a/alebo sladidiel, a/alebo aromatických činidiel, a/alebo zvlhčovadiel, a/alebo konzervačných činidiel, a/alebo klzných látok, a/alebo glidantov, a/alebo odpeňovadiel, na tablety alebo na jadrá tabliet, čím sa získajú potiahnuté tablety.

3. Potiahnutá tableta obsahujúca účinné množstvá aspoň jednej farmaceuticky účinnej zlúčeniny zvolenej zo skupiny zahŕňajúcej cefuroxím-axetil, cefpodoxím-proxetil, amoxicilín, sumatriptan a olanzapine, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že je potiahnutá zmesou na potahovanie skladajúcej sa z cukru alebo škrobu alebo zmesi cukru a škrobu, a prípadne z antiadhezívnych látok, a/alebo pigmentov, a/alebo farbív, a/alebo sladidiel, a/alebo aromatických činidiel, a/alebo zvlhčovadiel, a/alebo konzervačných činidiel, a/alebo klzných látok, a/alebo glidantov, a/alebo odpeňovadiel.

4. Použitie zmesi na potahovanie skladajúcej sa z cukru alebo škrobu alebo zmesi cukru a škrobu, a prípadne z antiadhezívnych činidiel, a/alebo pigmentov, a/alebo farbív, a/alebo sladidiel, a/alebo aromatických činidiel, a/alebo zvlhčovadiel, a/alebo konzervačných činidiel, a/alebo klzných látok, a/alebo glidantov, a/alebo odpeňovadiel, na prípravu potiahnutých tabliet, ktoré obsahujú v jadre tablety účinné množstvo aspoň jednej farmaceuticky účinnej zlúčeniny zvolenej zo skupiny zahŕňajúcej cefuroxím-axetil, cefpodoxím-proxetil, amoxicilín, sumatriptan a olanzapine.

5. Disperzibilná tableta obsahujúca v jadre tablety účinné množstvo aspoň jednej farmaceuticky účinnej zlúčeniny zvolenej zo skupiny zahŕňajúcej cefuroxím-axetil, cefpodoxím-proxetil, amoxicilín, sumatriptan a olanzapine, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že jadro tablety je potiahnuté zmesou na potahovanie, ktorá sa definovala v nároku 4.

6. Spôsob podľa ľubovolného z nárokov 1 až 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že uvedeným jadrom tablety je disperzibilné jadro.

7. Tablety, ktoré obsahujú účinnú látku s horkou chuťou, zvolenú zo skupiny zahŕňajúcej cefuroxím-axetil, cefpodoxím-proxetil, amoxicilín, sumatriptan a olanzapine, v y z n a č u j ú c e s a t ý m , že sú potiahnuté potahovými prostriedkami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej cukry, cukorné deriváty, cukorné alkoholy, deriváty cukorných alkoholov, škroby, škrobové produkty a škrobové deriváty, alebo ich ľubovolnú kombináciu.

8. Tablety podľa nároku 7, v y z n a č u j ú c e s a t ý m , že sa ako prostriedok na potahovanie použila sacharóza, laktóza, manitol, zemiakový škrob, rozpustný škrob, dextrín alebo cyklo-dextrín.