

P0200646



Ar

Magas N-acetilcisztein-tartalmú lenyelhető tabletták

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány lenyelhető tablettára vonatkozik, amely amely 80 tömeg% és 95 tömeg% közötti mennyiségű N-acetilciszteint, az N-acetilciszteinre vonatkoztatva 0,5 tömeg% és 4 tömeg% közötti mennyiségű kötőanyagot és egy további gyógyászatilag elfogadható adalékanyagot, úgy mint hígítószer, diszintegránst, kenőanyagot és adott esetben folyékony anyagot és filmbevonó réteget tartalmaz.

Találmány kiterjed a fenti tablettá előállítására is.

Jelölve —

2002 APR 04



AZ

Magas N-acetilcisztein-tartalmú lenyelhető tabletták

A találmány magas N-acetilcisztein-tartalmú lenyelhető tablettákra vonatkozik. A N-acetilcisztein (NAC) ismert vegyület, amelyet a gyógyászatban főleg nyálkaoldóként és köptetőként használnak (The Merck Index, XII, 16. old. 89. számú vegyület).

Az N-acetilciszteint általában helyi vagy orális úton adják be granulátum vagy tablettá formájában. Orális beadás esetén szilárd formában a N-acetilciszteint jelenleg csak 200 mg maximális dózisban formálják szájon oldódó szétrágható tablettákban. Ehhez a hatóanyag ízének és szagának elfedésére van szükség, mivel ez ismerten nem kellemes a molekulában lévő kéntartalmú csoport jelenléte miatt.

Az íz és szag elfedése miatt alkalmazott nagy számú és mennyiségű adalékanyag következtében nincs a piacon 65 tömeg%-nál több hatóanyagot tartalmazó orális N-acetilcisztein-tartalmú készítmény, sem 200 mg/tabletta dózisonál nagyobb dózist tartalmazó lenyelhető tablettá formájú N-acetilcisztein-tartalmú készítmény.

A nagy mennyiségű hatóanyagot tartalmazható, szájon beadható tabletták formálása általában bonyolult.

A 4 908 210 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (Eastman Kodak Company) 0,5 tömeg% és 5 tömeg% közötti mennyiségű speciális kenőanyagkeveréket (monogliceridek, propilén-glikol-monoészterek, tejsav-zsírsavészterek) tartalmazó préselhető porokat ismertettek, amelyből 80 %-nál több hatóanyagot tartalmazó végső tablettát állítottak elő. Az ilyen porok gazdasági szempontból hátrányosak, mivel a kenőanyagkeverék bizonyos adalékanyagai különösen költségesek.



Az 5 501 861 számú amerikai szabadalmi leírásban (Takeda Chemical Industry Ltd.) olyan gyorsan oldódó tablettákat mutattak be, amelyek a félig kész termék tömegére vonatkoztatva 0,05 tömeg% és 90 tömeg% közötti mennyiségű hatóanyagot és 30 tömeg% és 80 tömeg% közötti mennyiségű vízoldható szénhidrátot tartalmazott. Azonban ebben a dokumentumban hangsúlyozták, hogy az előállított nagy dózisú tablettákban előnyösen 30 tömeg% és 70 tömeg% közötti mennyiségű hatóanyagot használtak. Valóban, a végtermék készítményre vonatkozó példa sosem tartalmazott 50 %-nál több hatóanyagot.

Az 5 401 514 számú amerikai szabadalmi leírásban (Spring AG) legalább 50 % N-acetilciszteint vagy karboximetil-ciszteint, továbbá legalább egy cellulózfélét, oldható cukrot, édesítőszert és ízesítőanyagot tartalmazó orálisan beadható szilád készítményt igényeltek. Ugyanezen készítmény 100 mg vagy 200 mg N-acetilciszteint tartalmazott. A hatóanyag-tartalom a bemutatott példákban legfeljebb 65 tömeg%-ot ért el.

Munkánk során magas N-acetilcisztein-tartalmú lenyelhető tablettákat kísérleteztünk ki.

A találmányunk tárgyát képező lenyelhető tabletta 80 tömeg% és 95 tömeg% közötti mennyiségű N-acetilciszteint, az N-acetilciszteinre vonatkoztatva 0,5 tömeg% és 4 tömeg% közötti mennyiségű kötőanyagot és további, gyógyászatilag elfogadható adalékanyagokat tartalmaz.

A találmányunk tárgyát képező tabletta előnyösen 80 tömeg% és 95 tömeg% közötti mennyiségű N-acetilciszteint, 1 tömeg% és 3 tömeg% közötti mennyiségű kötőanyagot, 2,5 tömeg% és 14 tömeg% közötti mennyiségű hígítószert, 1 tömeg% és 4,5 tömeg% közötti



mennyiségű diszintegránst, 0,1 tömeg% és 1,5 tömeg% közötti mennyiségű kenőanyagot tartalmaz és adott esetben egy folyékony anyag és egy filmbevonó réteg is van jelen.

A találmányunk tárgyát képező lenyelhető tablettá még előnyösebben 80 tömeg% és 90 tömeg% közötti mennyiségű N-acetilciszteint, 2 tömeg% és 3 tömeg% közötti mennyiségű kötőanyagot, 3 tömeg% és 14 tömeg% közötti mennyiségű hígítószeret, 1 tömeg% és 4,5 tömeg% közötti mennyiségű diszintegránst, 0,1 tömeg% és 1 tömeg% közötti mennyiségű kenőanyagot, 0,1 tömeg% és 1 tömeg% közötti mennyiségű folyékony anyagot, adott esetben 4 tömeg% vagy ennél kevesebb filmbevonó réteget tartalmaz.

A találmányunk szerinti megoldásban kötőanyagként például lineáris polivinilpirrolidont, nátrium-karboximetilcellulózt, etilcellulózt, metilcellulózt, folyékony glükózt, zselatint és/vagy hidroxipropilcellulózt használunk.

Előnyösen lineáris polivinilpirrolidont használunk.

A találmányunk szerinti megoldás kenőanyagként magnézium-sztearátot, nátrium-sztearil-fumarátot, nátrium-benzoátot és/vagy polietilén-glikolt tartalmaz.

Előnyösen magnézium-sztearátot használunk.

A találmányunk szerinti megoldás hígítószerként előnyösen szénhidrátokat, például laktózt vagy szacharózt, mikrokristályos cellulózt vagy származékait, szervetlen sókat, például kétbázisú kalcium-foszfátot vagy nátrium-bikarbonátot, polialkoholokat, például szorbitot, mannitot vagy xilitet és/vagy ezek keverékét tartalmaz.

Előnyösen mikrokristályos cellulózt vagy származékait vagy ezek keverékeit használjuk.



A találmányunk szerinti megoldás diszintegránsként például térhálósított polivinilpirrolidont, nátrium-kroszkarmelózt, nátrium-karboximetil-keményítőt, keményítőt, előzselatinizált keményítőt és/vagy mikrokristályos cellulózt tartalmaz.

Előnyösen térhálósított polivinilpirrolidont és/vagy nátrium-kroszkarmelózt használunk.

Amennyiben folyékony anyagot használunk, ez előnyösen kolloidális szilícium-dioxid.

A találmányunk tárgyát képező tablettát úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot egy kötőanyaggal és adott esetben a hígítószer és/vagy kenőanyag teljes becsült mennyiségével vagy annak egy részével nedvesen granuláljuk. A granulátumot összekeverjük a többi adalékanyaggal, majd préseljük és adott esetben az így előállított tablettára filmbevonatot viszünk fel.

Az adott esetben felvitt filmbevonatot szokásos eljárásokkal alakítjuk ki. Előnyösen cellulóz-acetát-ftalát, etilcellulóz, hidroxipropilcellulóz, hidroxipropilmetilcellulóz és/vagy metakrilsav kopolimer bevonóanyagot alkalmazunk, amelyet opálosító szerekkel, lágyítószerekkel és adott esetben festékekkel és édesítőszerekkel keverünk össze.

A találmányunk tárgyát képező lenyelhető tabletta előállítását előnyösen a N-acetilcisztein és egy kötőanyag nedves granulálásával kezeljük. Ezután a kapott granulátumot összekeverjük a többi adalékanyaggal és összepréseljük.

Ilyen kis mennyiségű adalékanyag alkalmazásával magas N-acetilcisztein-dózist tartalmazó lenyelhető tabletták előállítása válik lehetővé, közben a tabletta végső mérete a lenyeléshez megfelelő elfogadható mértéken belül marad.



Sarzonként 2 kg granulátumot megszáritunk, szítálunk és az alábbi példákban bemutatott tabletták előállítására használjuk fel.

2. Példa

2 kg A granulátumot összekeverünk mikrokristályos cellulózzal, nátrium-bikarbonáttal, PVP CL-lel és magnézium-sztearáttal. A keveréket összepréseljük, így az alábbi mg/tabletta egységben kifejezett összetételű tablettákat állítjuk elő (a mennyiségeket tömeg%-ban adjuk meg):

NAC	600.0 mg	(84.4%)
PVP K30	18.0 mg	(2.5%)
mikrokristályos cellulóz	50.8 mg	(7.1%)
nátrium-bikarbonát	20.0 mg	(2.8%)
PVP CL	16.0 mg	(2.3%)
magnézium-sztearát	6.2 mg	(0.9%)
teljes tömeg	711.0 mg	

3. Példa

2 kg A granulátumot összekeverünk mikrokristályos cellulózzal, PVP CL-lel és magnézium-sztearáttal. A keveréket összepréseljük, így az alábbi mg/tabletta egységben kifejezett összetételű tablettákat állítjuk elő (a mennyiségeket tömeg%-ban adjuk meg):

NAC	600.0 mg	(83.8%)
PVP K30	18.0 mg	(2.5%)
mikrokristályos cellulóz	75.8 mg	(10.6%)
PVP CL	16.0 mg	(2.2%)
magnézium-sztearát	6.2 mg	(0.9%)
teljes tömeg	716.0 mg	



4. Példa

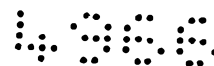
2 kg A granulátumot összekeverünk mikrokristályos cellulózzal, PVP CL-lel, magnézium-sztearáttal és kolloidális szilícium-dioxiddal. A keveréket összepréseljük, így az alábbi mg/tabletta egységben kifejezett összetételű tablettákat állítjuk elő (a mennyiségeket tömeg%-ban adjuk meg):

NAC	600.0 mg	(83.9%)
PVP K30	18.0 mg	(2.5%)
mikrokristályos cellulóz	60.0 mg	(8.4%)
PVP CL	30.0 mg	(4.2%)
magnézium-sztearát	3.5 mg	(0.5%)
kolloidális szilícium-dioxid	3.5 mg	(0.5%)
teljes tömeg	715.0 mg	

5. Példa

2 kg A granulátumot összekeverünk kétbázisú kalcium-foszfáttal, PVP CL-lel, magnézium-sztearáttal és kolloidális szilícium-dioxiddal. A keveréket összepréseljük, így az alábbi mg/tabletta egységben kifejezett összetételű tablettákat állítjuk elő (a mennyiségeket tömeg%-ban adjuk meg):

NAC	600.0 mg	(83.8%)
PVP K30	18.0 mg	(2.5%)
kétszer bázisos kalcium-foszfát	60.8 mg	(8.5%)
PVP CL	30.0 mg	(4.2%)
magnézium-sztearát	3.6 mg	(0.5%)
kolloidális szilícium-dioxid	3.6 mg	(0.5%)
teljes tömeg	716.0 mg	



6. Példa

2 kg A granulátumot összekeverünk laktózzal, PVP CL-lel, magnézium-sztearáttal és kolloidális szilícium-dioxiddal. A keveréket összepréseljük, így az alábbi mg/tabletta egységben kifejezett összetételű tablettákat állítjuk elő (a mennyiségeket tömeg%-ban adjuk meg):

NAC	600.0 mg	(83.33%)
PVP K30	18.0 mg	(2.50%)
laktóz	75.0 mg	(10.42%)
PVP CL	16.0 mg	(2.22%)
magnézium-sztearát	6.4 mg	(0.89%)
kolloidális szilícium-dioxid	4.6 mg	(0.64%)
teljes tömeg	720.0 mg	

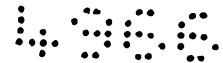
7. Példa

2 kg A granulátumot összekeverünk mikrokristályos cellulózzal, nátrium-kroszkarmelózzal és magnézium-sztearáttal. A keveréket összepréseljük, így az alábbi mg/tabletta egységben kifejezett összetételű tablettákat állítjuk elő (a mennyiségeket tömeg%-ban adjuk meg):

NAC	600.0 mg	(85.7%)
PVP K30	18.0 mg	(2.6%)
mikrokristályos cellulóz	45.8 mg	(6.5%)
nátrium-kroszkarmelóz	30.0 mg	(4.3%)
magnézium-sztearát	6.2 mg	(0.9%)
teljes tömeg	700.0 mg	

8. Példa

2 kg A granulátumot összekeverünk mikrokristályos cellulózzal, PVP CL-lel és magnézium-sztearáttal. A keveréket összepréseljük,



így az alábbi mg/tabletta egységben kifejezett összetételű tablettákat állítjuk elő (a mennyiségeket tömeg%-ban adjuk meg):

NAC	600.0 mg	(85.7%)
PVP K30	18.0 mg	(2.6%)
mikrokristályos cellulóz	45.8 mg	(6.5%)
PVP CL	30.0 mg	(4.3%)
magnézium-sztearát	6.2 mg	(0.9%)
teljes tömeg	700.0 mg	

9. Példa

2 kg C granulátumot összekeverünk PVP CL-lel, magnézium-sztearáttal és kolloidális szilícium-dioxiddal. A keveréket összepréseljük, így az alábbi mg/tabletta egységben kifejezett összetételű tablettákat állítjuk elő (a mennyiségeket tömeg%-ban adjuk meg):

NAC	600.0 mg	(84.4%)
PVP K30	20.0 mg	(2.8%)
laktóz	54.0 mg	(7.6%)
PVP CL	30.0 mg	(4.2%)
magnézium-sztearát	4.0 mg	(0.6%)
kolloidális szilícium-dioxid	3.0 mg	(0.4%)
teljes tömeg	711.0 mg	

10. Példa

2 kg D granulátumot összekeverünk mikrokristályos cellulózzal, PVP CL-lel, magnézium-sztearáttal és kolloidális szilícium-dioxiddal. A keveréket összepréseljük, így az alábbi mg/tabletta egységben kifejezett összetételű tablettákat állítjuk elő (a mennyiségeket tömeg%-ban adjuk meg):



NAC	600.0 mg	(82.6%)
PVP K30	15.0 mg	(2.1%)
laktóz	54.0 mg	(7.4%)
mikrokristályos cellulóz	30.0 mg	(4.1%)
PVP CL	20.0 mg	(2.8%)
magnézium-sztearát	4.0 mg	(0.6%)
kolloidális szilícium-dioxid	3.0 mg	(0.4%)
teljes tömeg	726.0 mg	

11. Példa

2 kg E granulátumot összekeverünk mikrokristályos cellulózzal, PVP CL-lel, magnézium-sztearáttal és kolloidális szilícium-dioxiddal. A keveréket összepréseljük, így az alábbi mg/tabletta egységben kifejezett összetételű tablettákat állítjuk elő (a mennyiségeket tömeg%-ban adjuk meg):

NAC	600.0 mg	(81.52%)
PVP K30	20.0 mg	(2.72%)
mannit	54.0 mg	(7.34%)
mikrokristályos cellulóz	30.0 mg	(4.08%)
PVP CL	25.0 mg	(3.40%)
magnézium-sztearát	4.0 mg	(0.54%)
kolloidális szilícium-dioxid	3.0 mg	(0.40%)
teljes tömeg	736.0 mg	

12. Példa

2 kg F granulátumot összekeverünk kétbázisú kalcium-foszfáttal, PVP CL-lel, magnézium-sztearáttal és kolloidális szilícium-dioxiddal. A keveréket összepréseljük, így az alábbi mg/tabletta egységben kifejezett összetételű tablettákat állítjuk elő (a mennyiségeket tömeg%-ban adjuk meg):



NAC	600.0 mg	(81.52%)
PVP K30	15.0 mg	(2.04%)
mannit	54.0 mg	(7.34%)
kétfázisú kalcium-foszfát	40.0 mg	(5.44%)
PVP CL	20.0 mg	(2.72%)
magnézium-sztearát	4.0 mg	(0.54%)
kolloidális szilícium-dioxid	3.0 mg	(0.40%)
teljes tömeg	736.0 mg	

13. Példa

2 kg G granulátumot összekeverünk mikrokristályos cellulózzal, nátrium-bikarbonáttal, PVP CL-lel és magnézium-sztearáttal. A keveréket összepréseljük, így az alábbi mg/tabletta egységben kifejezett összetételű tablettákat állítjuk elő (a mennyiségeket tömeg%-ban adjuk meg):

NAC	600.0 mg	(84.39%)
PVP K30	18.0 mg	(2.53%)
PEG 6000	6.0 mg	(0.84%)
mikrokristályos cellulóz	50.8 mg	(7.15%)
nátrium-bikarbonát	14.0 mg	(1.97%)
PVP CL	16.0 mg	(2.25%)
magnézium-sztearát	6.2 mg	(0.87%)
teljes tömeg	711.0 mg	

14. Példa

2 kg G granulátumot összekeverünk mikrokristályos cellulózzal, kolloidális szilícium-dioxiddal, PVP CL-lel és magnézium-sztearáttal. A keveréket összepréseljük, így az alábbi mg/tabletta egységben kifejezett összetételű tablettákat állítjuk elő (a mennyiségeket tömeg%-ban adjuk meg):



NAC	600.0 mg	(83.22%)
PVP K30	18.0 mg	(2.49%)
PEG 6000	6.0 mg	(0.83%)
PVP CL	30.0 mg	(4.16%)
mikrokristályos cellulóz	60.0 mg	(8.32%)
koloidális szilícium-dioxid	3.5 mg	(0.49%)
magnézium-sztearát	3.5 mg	(0.49%)
teljes tömeg	721.0 mg	

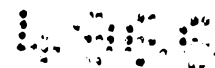
15. Példa

2 kg G granulátumot összekeverünk mikrokristályos cellulózzal, koloidális szilícium-dioxiddal, PVP CL-lel és magnézium-sztearáttal. A keveréket összepréseljük, így az alábbi mg/tabletta egységben kifejezett összetételű tablettákat állítjuk elő (a mennyiségeket tömeg%-ban adjuk meg):

NAC	400.0 mg	(83.22%)
PVP K30	12.0 mg	(2.49%)
PEG 6000	4.0 mg	(0.83%)
PVP CL	20.0 mg	(4.16%)
mikrokristályos cellulóz	40.0 mg	(8.32%)
koloidális szilícium-dioxid	2.33 mg	(0.49%)
magnézium-sztearát	2.33 mg	(0.49%)
teljes tömeg	480.66 mg	

16. Példa

2 kg G granulátumot összekeverünk mikrokristályos cellulózzal, koloidális szilícium-dioxiddal, PVP CL-lel és magnézium-sztearáttal. A keveréket összepréseljük, így az alábbi mg/tabletta egységben kifejezett összetételű tablettákat állítjuk elő (a mennyiségeket tömeg%-ban adjuk meg):



NAC	200.0 mg	(83.22%)
PVP K30	6.0 mg	(2.49%)
PEG 6000	2.0 mg	(0.83%)
PVP CL	10.0 mg	(4.16%)
mikrokristályos cellulóz	20.0 mg	(8.32%)
koloidális szilícium-dioxid	1.16 mg	(0.49%)
magnézium-sztearát	1.16 mg	(0.49%)
teljes tömeg	240.32 mg	

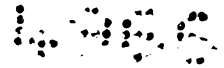
17. Példa

2 kg A granulátumot összekeverünk PVP CL-lel, mikrokristályos cellulózzal, koloidális szilícium-dioxiddal és magnézium-sztearáttal. A keveréket összepréseljük, így az alábbi mg/tabletta egységben kifejezett összetételű tablettákat állítjuk elő (a mennyiségeket tömeg%-ban adjuk meg):

NAC	400.0 mg	(83.92%)
PVP K30	12.0 mg	(2.52%)
PVP CL	20.0 mg	(4.19%)
mikrokristályos cellulóz	40.0 mg	(8.39%)
koloidális szilícium-dioxid	2.33 mg	(0.49%)
magnézium-sztearát	2.33 mg	(0.49%)
teljes tömeg	476.66 mg	

18. Példa

2 kg A granulátumot összekeverünk PVP CL-lel, mikrokristályos cellulózzal, koloidális szilícium-dioxiddal és magnézium-sztearáttal. A keveréket összepréseljük, így az alábbi mg/tabletta egységben kifejezett összetételű tablettákat állítjuk elő (a mennyiségeket tömeg%-ban adjuk meg):



NAC	200.0 mg	(83.92%)
PVP K30	6.0 mg	(2.52%)
PVP CL	10.0 mg	(4.19%)
mikrokristályos cellulóz	20.0 mg	(8.39%)
kolloidális szilícium-dioxid	1.16 mg	(0.49%)
magnézium-sztearát	1.16 mg	(0.49%)
teljes tömeg	238.32 mg	

19. Példa

A 4. példa szerint előállított tablettákat hidroxipropilmetil-cellulóz, titán-dioxid és PEG- 6000 keverékével vonjuk be.

A keveréket vízben szuszpendáljuk 10-15 %-os szuszpenziót állítunk elő és egy bevonóedényben porlasztjuk. A kapott filmbevonatos tabletták összetétele az alábbi mg/tabletta egységben kifejezve (a mennyiségeket tömeg%-ban adjuk meg):

NAC	600.0 mg	(82.4%)
PVP K30	18.0 mg	(2.5%)
mikrokristályos cellulóz	60.0 mg	(8.2%)
PVP CL	30.0 mg	(4.1%)
magnézium-sztearát	3.5 mg	(0.5%)
kolloidális szilícium-dioxid	3.5 mg	(0.5%)
HPMC	5.0 mg	(0.7%)
titán-dioxid	5.0 mg	(0.7%)
PEG 6000	3.0 mg	(0.4%)
teljes tömeg	728.0 mg	

20. Példa

A 4. példa szerint előállított tablettákat metakrilsav-kopolimer, titán-dioxid és poliszorbát 80 keverékével vonjuk be.

A keveréket vízben szuszpendáljuk 10-15 %-os szuszpenziót állítunk elő és egy bevonóedényben porlasztjuk. A kapott filmbevona-



tos tabletták összetétele az alábbi mg/tabletta egységben kifejezve (a mennyiségeket tömeg%-ban adjuk meg):

NAC	600.0 mg	(82.27%)
PVP K30	18.0 mg	(2.47%)
mikrokristályos cellulóz	60.0 mg	(8.23%)
PVP CL	30.0 mg	(4.11%)
magnézium-sztearát	3.5 mg	(0.48%)
koloidális szilícium-dioxid	3.5 mg	(0.48%)
metakrilsav kopolimer	9.2 mg	(1.26%)
titán-dioxid	3.3 mg	(0.45%)
poliszorbát 80	1.8 mg	(0.25%)
teljes tömeg	729.3 mg	

21. Példa

A 4. példa szerint előállított tablettákat polivinilalkohol, titán-dioxid, talkum, szójalecitin és xantángumi, amely a kereskedelemben Opadry OY-B-28920 néven szerezhető be, keverékével vonjuk be.

A keveréket vízben szuszpendáljuk és egy bevonóedényben porlasztjuk. A kapott 12 mm átmérőjű bevont tabletták összetétele az alábbi mg/tabletta egységben kifejezve (a mennyiségeket tömeg%-ban adjuk meg):

NAC	600.0 mg	(80.7%)
PVP K30	18.0 mg	(2.42%)
PVP CL	30.0 mg	(4.03%)
mikrokristályos cellulóz	60.0 mg	(8.06%)
magnézium-sztearát	3.5 mg	(0.47%)
koloidális szilícium-dioxid	3.5 mg	(0.47%)
Opadry OY-B-28920	28.6 mg	(3.85%)
teljes tömeg	743.6 mg	



22. Példa

A 14. példa szerint előállított tablettákat polivinilalkohol, titán-dioxid, talkum, szójalecitin és xantángumi, amely a kereskedelemben Opadry OY-B-28920 néven szerezhető be, keverékével vonjuk be.

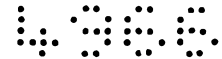
A keveréket vízben szuszpendáljuk és egy bevonóedényben porlasztjuk. A kapott 12 mm átmérőjű bevont tabletták összetétele az alábbi mg/tabletta egységben kifejezve (a mennyiségeket tömeg%-ban adjuk meg):

NAC	600.0 mg	(80.0%)
PVP K30	18.0 mg	(2.4%)
PEG 6000	6.0 mg	(0.8%)
PVP CL	30.0 mg	(4.0%)
mikrokristályos cellulóz	60.0 mg	(8.0%)
kolloidális szilícium-dioxid	3.5 mg	(0.47%)
magnézium-sztearát	3.5 mg	(0.47%)
Opadry OY-B-28920	28.84 mg	(3.86%)
teljes tömeg	749.84 mg	

23. Példa

A 15. példa szerint előállított tablettákat polivinilalkohol, titán-dioxid, talkum, szójalecitin és xantángumi, amely a kereskedelemben Opadry OY-B-28920 néven szerezhető be, keverékével vonjuk be.

A keveréket vízben szuszpendáljuk és egy bevonóedényben porlasztjuk. A kapott 10 mm átmérőjű bevont tabletták összetétele az alábbi mg/tabletta egységben kifejezve (a mennyiségeket tömeg%-ban adjuk meg):



NAC	400.0 mg	(80.0%)
PVP K30	12.0 mg	(2.4%)
PEG 6000	4.0 mg	(0.8%)
PVP CL	20.0 mg	(4.0%)
mikrokristályos cellulóz	40.0 mg	(8.0%)
kolloidális szilícium-dioxid	2.33 mg	(0.47%)
magnézium-sztearát	2.33 mg	(0.47%)
Opadry OY-B-28920	19.24 mg	(3.86%)
teljes tömeg	499.9 mg	

24. Példa

A 16. példa szerint előállított tablettákat polivinilalkohol, titán-dioxid, talkum, szójalecitin és xantángumi, amely a kereskedelemben Opadry OY-B-28920 néven szerezhető be, keverékével vonjuk be.

A keveréket vízben szuszpendáljuk és egy bevonóedényben porlasztjuk. A kapott 8 mm átmérőjű bevont tabletták összetétele az alábbi mg/tabletta egységben kifejezve (a mennyiségeket tömeg%-ban adjuk meg):

NAC	200.0 mg	(80.0%)
PVP K30	6.0 mg	(2.4%)
PEG 6000	2.0 mg	(0.8%)
PVP CL	10.0 mg	(4.0%)
mikrokristályos cellulóz	20.0 mg	(8.0%)
kolloidális szilícium-dioxid	1.16 mg	(0.47%)
magnézium-sztearát	1.16 mg	(0.47%)
Opadry OY-B-28920	9.58 mg	(3.86%)
teljes tömeg	249.9 mg	



25. Példa

A 17. példa szerint előállított tablettákat polivinilalkohol, titán-dioxid, talkum, szójalecitin és xantángumi, amely a kereskedelemben Opadry OY-B-28920 néven szerezhető be, keverékével vonjuk be.

A keveréket vízben szuszpendáljuk és egy bevonóedényben porlasztjuk. A kapott 10 mm átmérőjű bevont tabletták összetétele az alábbi mg/tabletta egységben kifejezve (a mennyiségeket tömeg%-ban adjuk meg):

NAC	400.0 mg	(80.7%)
PVP K30	12.0 mg	(2.42%)
PVP CL	20.0 mg	(4.03%)
mikrokristályos cellulóz	40.0 mg	(8.06%)
kolloidális szilícium-dioxid	2.33 mg	(0.47%)
magnézium-sztearát	2.33 mg	(0.47%)
Opadry OY-B-28920	19.04 mg	(3.85%)
teljes tömeg	495.7 mg	

26. Példa

A 18. példa szerint előállított tablettákat polivinilalkohol, titán-dioxid, talkum, szójalecitin és xantángumi, amely a kereskedelemben Opadry OY-B-28920 néven szerezhető be, keverékével vonjuk be.

A keveréket vízben szuszpendáljuk és egy bevonóedényben porlasztjuk. A kapott 8 mm átmérőjű bevont tabletták összetétele az alábbi mg/tabletta egységben kifejezve (a mennyiségeket tömeg%-ban adjuk meg):



NAC	200.0 mg	(80.7%)
PVP K30	6.0 mg	(2.42%)
PVP CL	10.0 mg	(4.03%)
mikrokristályos cellulóz	20.0 mg	(8.06%)
kolloidális szilícium-dioxid	1.16 mg	(0.47%)
magnézium-sztearát	1.16 mg	(0.47%)
Opadry OY-B-28920	9.53 mg	(3.85%)
teljes tömeg	247.85 mg	

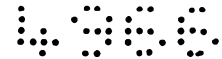
27. Példa

A 4. példa szerint előállított tablettákat polivinilalkohol, titán-dioxid, talkum, szójalecitin és xantángumi, amely a kereskedelemben Opadry OY-B-28920 néven szerezhető be, és nátrium-szacharin keverékével vonjuk be.

A keveréket vízben szuszpendáljuk és egy bevonóedényben porlasztjuk. A kapott bevont tabletták összetétele az alábbi mg/tabletta egységben kifejezve (a mennyiségeket tömeg%-ban adjuk meg):

NAC	600.0 mg	(80.6%)
PVP K30	18.0 mg	(2.4%)
PVP CL	30.0 mg	(4.0%)
mikrokristályos cellulóz	60.0 mg	(8.0%)
kolloidális szilícium-dioxid	3.5 mg	(0.5%)
magnézium-sztearát	3.5 mg	(0.5%)
Opadry OY-B-28920	28.6 mg	(3.8%)
nátrium-szacharin	1.4 mg	(0.2%)
teljes tömeg	745 mg	

Hasonló módon eljárva állítunk elő a filmbevonat keverékben kisebb mennyiségű, 1,0 mg és 0,5 mg mennyiségű nátrium-szacharint tartalmazó tablettákat.



Szabadalmi igénypontok

1. Lenyelhető tabletta, amely 80 tömeg% és 95 tömeg% közötti mennyiségű N-acetilciszteint, az N-acetilciszteinre vonatkoztatva 0,5 tömeg% és 4 tömeg% közötti mennyiségű kötőanyagot és egy további gyógyászatilag elfogadható adalékanyagot tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti lenyelhető tabletta, amely 80 tömeg% és 95 tömeg% közötti mennyiségű N-acetilciszteint, 1 tömeg% és 3 tömeg% közötti mennyiségű kötőanyagot, 2,5 tömeg% és 14 tömeg% közötti mennyiségű hígítószeret, 1 tömeg% és 4,5 tömeg% közötti mennyiségű diszintegránst, 0,1 tömeg% és 1,5 tömeg% közötti mennyiségű kenőanyagot tartalmaz és adott esetben egy folyékony anyag és egy filmbevonó réteg is van jelen.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti lenyelhető tabletta, amely 80 tömeg% és 90 tömeg% közötti mennyiségű N-acetilciszteint, 2 tömeg% és 3 tömeg% közötti mennyiségű kötőanyagot, 3 tömeg% és 14 tömeg% közötti mennyiségű hígítószeret, 1 tömeg% és 4,5 tömeg% közötti mennyiségű diszintegránst, 0,1 tömeg% és 1 tömeg% közötti mennyiségű kenőanyagot, 0,1 tömeg% és 1 tömeg% közötti mennyiségű folyékony anyagot és adott esetben 4 tömeg% vagy ennél kevesebb filmbevonó réteget tartalmaz.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti tabletta, amely kötőanyagként lineáris polivinilpirrolidont, nátrium-karboximetilcellulózt, etilcellulózt, metilcellulózt, folyékony glükózt, zselatint és/vagy hidroxipropilcellulózt tartalmaz.



5. A 4. igénypont szerinti tabletta, amely kötőanyagként lineáris polivinilpirrolidont tartalmaz.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti tabletta, amely kenőanyagként magnézium-sztearátot, nátrium-sztearil-fumarátot, nátrium-benzoátot és/vagy polietilén-glikolt tartalmaz.

7. A 6. igénypont szerinti tabletta, amely kenőanyagként magnézium-sztearátot tartalmaz.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti tabletta, amely hígítószerként szénhidrátokat, mikrokristályos cellulózt vagy származékait, szervesetlen sókat, polialkoholokat és/vagy ezek keverékét tartalmazza.

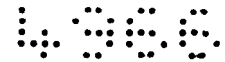
9. A 8. igénypont szerinti tabletta, amely hígítószerként mikrokristályos cellulózt és/vagy ennek származékait vagy keverékeit tartalmazza.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti tabletta, amely diszintegránsként térhálósított polivinilpirrolidont, nátrium-kroszkarmelózt, nátrium-karboximetil-keményítőt, keményítőt, előzseltinizált keményítőt és/vagy mikrokristályos cellulózt tartalmaz.

11. A 10. igénypont szerinti tabletta, amely diszintegránsként térhálósított polivinilpirrolidont és/vagy nátrium-kroszkarmelózt tartalmaz.

12. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti tabletta, amely folyékony anyagként kolloidális szilícium-dioxidot tartalmaz.

13. Eljárás az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti lenyelhető tabletta előállítására, **azzal jellemezve**, hogy az N-acetilciszteint



egy kötőanyaggal és adott esetben a hígítószer teljes becsült mennyiségével vagy annak egy részével nedvesen granuláljuk, a granulátumot összekeverjük a többi adalékanyaggal, majd préseljük és adott esetben a tablettára filmbevonatot viszünk fel.

Flóra Felkerti

2002 APR 04

A meghatalmazott:

[Signature]
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
47.

Dr. Fehérvári Flóra
szabadalmi ügyvivő