PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

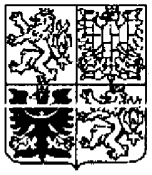
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1206-98

(19)

ČESKÁ REPUBLIKA



ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **20. 04. 98**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **28.04.97**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **97/847842**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11. 11. 98**
(Věstník č. 11/98)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[6]:
A 61 K 47/38
A 61 K 9/00
A 61 K 9/22

(71) Přihlášovatel:
HERCULES INCORPORATED A CORPORATION OF THE STATE OF DELAWARE, Wilmington, DE, US;

(72) Původce:
Skinner Georg William, Wilmington, DE, US;

(74) Zástupce:
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4, 14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Matrice směsi polymerů na plynulé uvolňování léků pro farmaceutické aplikace

(57) Anotace:
Farmaceutický přípravek obsahuje směs nejméně první a druhé složky a lék v dostatečném množství, aby byl zabezpečen terapeutický účinek, přičemž první složka je vybírána ze skupiny obsahující hydroxypropylcelulózu /HPC/, ethylcelulózu /EC/ nebo deriváty HPC, EC a hydroxyethylcelulózy, a druhá složka je nejméně jeden polymer. Když HPC je první složka, hydroxypropylmethylcelulóza /HMC/, HEC nebo karboxymethylcelulóza nebude druhá složka, akdyž EC je první složka nebude HPMC druhá složka. Lékem mohou být různá farmaka nebo doplňky výživy. Farmaceutický přípravek uvolňuje lék po prodlouženou anebo udržovanou dobu a může být připraven v mnoha dávkových formách.

CZ 1206-98 A3

01.06.96 14530

Matrice směsi polymerů na plynulé uvolňování léků pro farmaceutické aplikace.

Oblast techniky

Vynález se týká přípravku pro plynulé uvolňování a zejména farmaceutického preparátu obsahujícímu směs polymerů, která uvolní terapeuticky účinné činidlo po prodlouženou anebo kontrolovanou dobu.

Dosavadní stav techniky

Přípravky pro řízené anebo plynulé dávkování jsou prioritně známy a široce využívají směsí polymerů pro zpomalení anebo řízení uvolňování léku anebo doplňku výživy. Přípravky pro řízené anebo plynulé uvolňování dávek jsou žádoucí, poněvadž umožňují podání v jedné dávce bez předávkování pacienta a podat lék anebo doplňky výživy vhodnou rychlostí tak, aby bylo docíleno jeho žádoucí aktivity po dobu až 24 hodin. Látky pro účely takovéhoto dávkování lze formulovat jako různé fyzikální struktury anebo formy včetně tablet, zdravotních bonbónů, gelových tobolek, lícních náplastí, suspenzí, roztoků, gelů atd.

Směsi polymerů v přípravcích pro plynulé uvolňování jsou známy a používány ve farmaceutickém průmyslu poněvadž tyto směsi umožňují pružně volit různé profily uvolňování. Étery celulózy jsou žádoucí polymery pro přípravky na plynulé uvolňování, poněvadž jsou odvozeny od přírodní celulózy a představují lehce sypké a stlačitelné prášky. Bohužel ne všechny étery celulózy poskytují žádoucí profil uvolňování po zkomprimování v tabletách.

Prioritně byly popsány mnohé přístupy vedoucí ke tvorbě směsí s jedinečnými vlastnostmi. Smíchání hydroxypropylmethylcelulózy (HPMC) s jinými polysacharidy je běžný prioritně popsaný postup. Dva příklady takovéhoto postupu jsou zveřejněny v US patentu 4,389,393,

01.06.98

který popisuje směsi HPMC a karboxymethylcelulózy (CMC), a v patentu 4,756,911, který popisuje směs HPMC a guarové gumy. Jiný postup mísení je zveřejněn v US patentu 5,451,409, kde se hydroxypropylcelulóza (HPC) smíchá s hydroxyethylcelulózou (HEC) pro plynulé uvolňování farmaceutických přípravků. US patent 4,704,285 popisuje použití jemných částic samotné HPC anebo smíchané s HPMC pro aplikaci při plynulém uvolňování. US patent 4,259,314 rovněž uvádí použití směsi HPMC a HPC pro jak hygroskopické tak nehygroskopické materiály.

I když bylo prioritně popsáno mnoho různých postupů na tvorbu směsí éterů celulózy farmaceutický průmysl stále potřebuje další polymery na bázi éterů celulózy, které by poskytly možnost dostatečně pružných profilů uvolňování stabilních a hospodárných při použití v komprimovaných tabletách. Navíc k žádoucímu profilu uvolňování by polymerní směsi měly mít materiálové vlastnosti vhodné pro přípravu bezpečných dávek a pro jejich reprodukovatelnou výrobu.

Podstata vynálezu

Tento vynález se týká farmaceutického preparátu pro plynulé uvolňování, který obsahuje směs polymerů vytvořenou z léku v terapeutickém množství, kde směs polymerů obsahuje nejméně první a druhou složku. První složka se vybírá ze skupiny obsahující HPC, ethylcelulózu (EC) a deriváty HPC, EC a HEC, a druhá složka je při nejmenším jeden další polymer s tou podmínkou, že jestliže HPC je první složka pak HPMC, HEC anebo CMC není druhá složka. Jinou podmínkou je, že jestliže EC je první složka, že HPMC není druhá složka. Lék je přítomen v dostatečném množství, aby měl terapeutické účinky.

Bylo zjištěno, že přípravky na plynulé anebo prodloužené dávkování podle vynálezu široce využívající polymerních přípravků pro zpomalení anebo řízení uvolňování léku anebo doplňku výživy vytvářejí

01.06.98

možnost široké volby profilů uvolňování pro široký rozsah léků. Rozsáhlým mísením polymerů je možné vytvořit účinek ekvivalentní anebo vyšší než u tablet a také možnosti pro plynulé anebo řízené podávání pro široký rozsah léků. Polymerní směsi podle vynálezu nejen že mají lepší charakteristiky plynulého uvolňování ve srovnání s individuálními polymery, ale ve většině případů v tabletové formě zvyšují také tvrdost tablety, snižují její drobivost a poskytují možnost měnit a předpovědět koncový bod granulace.

Farmaceutické přípravky podle vynálezu zahrnují směsi hydroxypropylcelulózy (HPC), ethylcelulózy (EC) anebo derivátů HPC, EC nebo HEC s jinými polysacharidy a jejich deriváty a syntetickými polymery.

Tento vynález poskytuje řízené anebo plynulé uvolňování širokého spektra léků anebo doplňků výživy a rovněž poskytuje široké spektrum materiálových vlastností pro dávkové formy v nich obsažené. Směs podle vynálezu obsahuje nejméně dvě složky, kdežto tři i čtyři nebo dokonce pět složek lze použít pro řadu komponent podle primárně žádaného profilu uvolňování, podle požadovaných charakteristik dávkové formy a podle povahy léku.

Složky směsi podle tohoto vynálezu jsou přednostně voleny tak, aby dávková forma uvolňovala lék během přesně určené doby. Směs v přípravku podle tohoto vynálezu by měla dostačovat pro dodržení plynulého účinku .Typicky by směs měla činit více než 5% hmot. přípravku podle tohoto vynálezu.Přednostně směs by měla činit více než 15 %, ještě lépe více než 20% s tím, že maximální obsah bude záviset na vlastnostech léku a na profilu uvolňování. Přednost je dávána 30 % směsi. Horní mez obsahu směsi v přípravku může být 99 %, lépe však 95 % a vůbec nejlépe 90 % sušiny přípravku.

I když v matrici směsi podle tohoto vynálezu lze použít celou řadu polymerů, tento vynález zejména předpokládá použití kombinací

01.06.98

buď HPC nebo EC nebo derivátů HPC, EC nebo HEC jakožto první složky s nejméně jedním dalším polymerem. Je podmínkou, že HPC nelze použít s HEC, CMC nebo HPMC a že EC nelze použít s HPMC.

Příklady derivátů HPC nebo EC, které jsou užitečné pro praktické využití tohoto vynálezu jsou aniontové modifikace, jako karboxymethyl derivát, kationtové modifikace, jako hydroxypropyltrimethyl amonné soli, a neiontové modifikace, jako alkyl a aralkyl deriváty s 2 až 30 uhlíkovými atomy.

Příklady polysacharidů, které jsou užitečné pro praktické využití tohoto vynálezu, jsou karboxymethylcelulóza (CMC), hydroxyethylcelulóza (HEC), methylcelulóza (MC), ethylhydroxyethylcelulóza (EHEC), hydroxyethylmethylcelulóza (HEMC), hydrofobně modifikovaná hydroxyethylcelulóza (HMHEC), hydrofobně modifikovaná ethylhydroxyethylcelulóza (HMEHEC), karboxymethylhydroxyethylcelulóza (CMHEC),karboxymethyl hydrofobně modifikovaná hydroxyethylcelulóza (CMHMHEC), guarová guma a deriváty, pektin, karagén, xanthanová guma, guma z lusků svatojánského chleba, agar, algin a jeho deriváty, gelanová guma, akácie, škrob a modifikované škroby. Jako příklady syntetických polymerů poslouží mono- a kopolymery karboxyvinylových monomerů, mono- a kopolymery akrylátových anebo methakrylátových monomerů, mono- a kopolymery oxyethylenu nebo oxypropylenových monomerů. Všechny tyto druhé a další složky mohou být použity samy o sobě anebo ve směsích.

Podle tohoto vynálezu poměr HPC nebo EC nebo derivátů HPC, EC nebo HEC k celkovému množství ostatních polymerních složek v nepotažené dávce by měl být v rozsahu asi 1:99 až 99:1, kde celkové množství všech složek činí 100 % hmot. Přednost je dávána rozsahu 5:95 až 95:1, přičemž ještě více preferovaný rozsah je 10:90 až 90:10. Přednost je dávána směsím HPC/CMC, HPC/guar, HPC/karbovinylový polymer, HPC/karagén a ethylcelulóza/guar. Větší přednost je dávána

01.06.98

směsím kde HPC je první složkou.

Jeden anebo více léků lze kombinovat v jedné dávkové formě v závislosti na chemické kompatibilitě kombinovaných aktivních složek a s ohledem ne to, zda lze pro každou složku zajistit vhodnou rychlost uvolňování z dané dávky. Určení účinného množství léku v dávce mohou snadno provést zkušeni klinični lékaři.

Typy aktivních léků představují antacidy, protizánětlivé látky (včetně ale ne výhradně nesteroidní a protizánětlivé léky [NSAID]), vasodilatanty, koronární vasodilatanty, mozkové vasodilatanty a periferní vasodilatanty), léky s protiinfekčním účinkem, psychotropní látky, léky působící proti manii, stimulanty, antihistaminika, projímadla, dekongestanty, vitaminy, gastrointestinální sedativa, léky proti průjmu, léky proti angině pectoris, antiarytmika, léky proti hypertenzi, vasokonstriktory a léky na migrénu, antikoagulanty a léky s protisrážlivým účinkem, analgetika, antipyretika, hypnotika, sedativa, léky proti zvracení a nevolnosti, léky proti křečím, nervosvalové preparáty, léky na ovlivnění hladiny cukru v krvi, thyroidní a antithyroidní přípravky, diuretika, antispasmodika, léky potlačující stahy dělohy, minerální a nutriční doplňky, léky proti obezitě, anabolika, léky na ovlivnění krvetvorby, léky proti astmatu, expektoranty, léky na potlačení kašle, mukolytika, léky proti tvorbě kyseliny močové a další léky nebo látky působící lokálně v ústech, jako topická analgetika, lokální anestetika, polypeptidové léky, léky proti HIV, chemoterapeutika a protinádorová léčiva atd.

Příklady specificky aktivních léků zahrnují hydroxid hlinitý, prednisolon, dexamethason, aspirin, acetaminofen, ibuprofen, dinitrát isosorbidu, kyselinu nikotinovou, tetracyklin, ampicilin, dexbromfeniramin, chlorfeniramin, albuterol pseudoefedrinu, loratidin theofilinu, kyselinu askorbovou, tokoferol, pyridoxin, methoklopramid, hydroxid hořečnatý, verapamil, prokain hydrochlorid, propranolol, captopril, ergotamin, flurazepam, diazepam, uhličitan

01.06.98

lithný, inzulin, flurosemid, hydrochlorthiazid, guaiafenesin, dextromethorfan a benzokain, i když jakýkoliv aktivní lék, který je fyzicky a chemicky kompatibilní se směsí polymerů a dalšími složkami v dávkové formě a který vykazuje žádoucí charakteristiky řízeného uvolňování, lze použít podle tohoto vynálezu.

Přípravky obsahující NSAID (včetně, pro účely této aplikace, acetaminofenu) mohou rovněž obsahovat terapeutická množství jiných farmakologicky účinných látek běžně používaných s NSAID včetně, ale nikoli pouze, i dekongestanty nebo léky na uvolnění stahů průdušek (jako je jsou pseudoefedrin, fenylpropanolamin, fenylefedrin a jeho farmaceuticky použitelné soli), léky potlačující kašel (jako jsou karaminofen, dextromethorfan a jejich farmaceuticky použitelné soli), antihistaminika (jako jsou chlorfeniramin, bromfeniramin, dexchlorfeniramin, dexbromfeniramin, triprolidin, doxylamin, tripelenamin, cyproheptadin, pyrilamin, hydroxizin, prometazin, azatadin a jejich farmaceuticky použitelné soli), léky proti účinku histaminu bez sedativního účinku (jako jsou acrivastin, astemizol, cetirizin, ketotifen, loratidin, temelastin, terfenadin (včetně metabolitů zveřejněných v U.S. Pat. Č. 4,254,129 a 4,285,957, zde uvedených jako reference, a jejich farmaceuticky použitelné soli), léky potlačující svalové spasmy (jako jsou glycerylmonoétery SMR, methokarbamol, jantaran mefenesinu, mefenesin karbamát, cyklobenzaprin, chlorzoxazon, jantaran kyseliny mefenesinové, chlorfenesin karbamát nebo jejich farmaceuticky použitelné soli), a adjuvanta, jako jsou difenhydramin, kofein, derivát xanthinu (včetně těch, které jsou zveřejněny v U.S. Pat. Č. 4,558,051, zde uvedených jako reference) nebo jejich farmaceuticky použitelné soli, doplňky výživy a kombinace kterýchkoliv z výše uvedených farmak. Výše uvedená farmaka lze kombinovat s acetaminofenem pro léčení alergií, kašle, rýmy, symptomů podobných rýmě a/nebo chřipce u savců včetně lidí. Avšak tato farmaka lze kombinovat s acetaminofenem jakožto léky na spaní (jako je difenhydramin) nebo pro jiné známé účely.

01.08.98

Zpracování těchto směsí polymerů pro plynulé uvolňování lze provést vsádkovým smísením dvou či více složek, V-mísením se zdvojeným obalem nebo současným vytlačováním. Rovněž jiné standardní zpracovatelské farmaceutické techniky jsou vhodné pro přípravu těchto směsí polysacharidů. Jako příklady mohou posloužit vysokostřižné mísení, fluidní zpracování, tvorby kuliček, sušení sprayováním, tvorba tyčinek a přímé stlačování. I ty nejjednodušší zpracovatelské techniky poskytnout vylepšené vlastnosti zde definované. Aby se zajistilo, že směs je jednolitá protlačují se polysacharidy sítem. Prosívání odstraní žmolky případně přítomné v materiálech.

Navíc je ve směsích polymerů přítomna další složka a jeden aktivní lék, což mohou být jedno nebo více plnidel nebo látky zvětšující objem, jako dihydrát sekundárního fosfátu vápenatého, laktóza nebo škrob, přičemž přednost jako plnidlu je dávána mikrokrystalické celulóze. Plnidlo může být přítomno v rozsahu od 0 do 94 % celkové hmotnosti nepotažené dávkové formy, přičemž pro velmi aktivní dávky se dává přednost rozsahu od 1 do 5 % hmot. a pro velmi málo aktivní dávky rozsahu 80 až 85 % hmot.

Nepotažená dávková forma může obsahovat jedno nebo více maziv, jako např. kyselinu stearovou, koloidální oxid křemičitý, stearát hořečnatý, stearát vápenatý, vosky, polyethylenglykol nebo lauryl sulfát hořečnatý v množstvích od 0,25 do asi 3 % hmot. počítáno na celkovou hmotnost nepotažené dávkové formy.

Jiné složky jako desintegrační činidla, barviva a aromatické látky mohou být přidány podle přání výrobce.

Podle tohoto vynálezu lze přípravky v tabletové formě použít buď jako potažené anebo nepotažené. Pokud je žádoucí potažená forma může povrchovou vrstvu tvořit vodorozpustný, rozpouštědlový anebo jiný systém, použitelný ve střevním traktu a dobře známý ve farmaceutickém průmyslu. Potahování lze použít z mnoha různých důvodů

01.06.98

v závislosti na potřebě anebo požadavcích výrobce pro tak různé důvody jako jsou důvody estetické až po důvody posunutí začátku profilu zpomaleného uvolňování tablety v určitém místě zažívacího traktu uživatele.

Podle tohoto vynálezu mohou mít pevné dávkové přípravy mnoho forem, od homogenní nebo náhodné matrice tablet přes jednoduchou vrstvu okolo jádra až k dvoj- nebo vícevrstevné dávkové formě. V případě mnohovrstevné formy pro řízené uvolňování farmaceutického dávkovaného preparátu podle tohoto vynálezu lze použít několika obalových vrstev, nejméně dvou vrstev pro plynulé uvolňování. Počet vrstev může vzrůstat na takový počet, jaký je zapotřebí v závislosti na žádoucí velikosti tablety a profilu uvolňování. Přípravky s více obalovými vrstvami podle tohoto vynálezu jsou zejména velmi vhodné pro léky velmi rozpustné ve vodě jelikož tento bariérový přístup mnohonásobně řízeného uvolňování zmírňuje možnost předčasného prosáknutí léků velmi rozpustných ve vodě, které jsou aktivní ve vodném prostředí jakým je zažívací ústrojí.

Veškerá práce zveřejněná v této přihlášce byla provedena s jednou vrstvou potaženými komprimovanými tabletami. Tento princip plynulého uvolňování podle tohoto modelu by bylo možno aplikovat i na matrici jádra, dvoj- anebo vícevrstevné dávkové formy.

Modelová léčiva použitá v následujících příkladech byla fenylpropanolamin hydrochlorid (PPA) a acetaminofen (APAP). Oba léky byla ve vodě rozpustná farmaka vybraná, aby bylo možno předvést účinek směsí polymerů na uvolňování léčiv.

Všechny přípravky byly získány s použitím nízkostřižného mixeru (Hobart 12 quart). PPA, Avicel® PH-101 a polymery byly zpracovány jako vlhké granuláty s použitím povidonu (PVP) rozpuštěného ve vodě pro podporu granulace. Může být zapotřebí i vody podle požadavků jednotlivých polymerů.

01.06.98

Po vysušení granulátů na požadovaný obsah vlhkosti byly granuláty mlety přes 0,050" síto velkou rychlostí s použitím Fitzpatrickova drticího mlýna. Část rozemletých granulátů byla zvážena, smísena s Avicelem® PH-102 a stearátem hořečnatým a pak zkomprimována do tablet.

Charakteristiky tablet byly profilovány pomocí rotačního tabletovacího lisu (Manesty Beta-Press). Tablety byly připraveny s pomocí standardního 7/16 " zařízení. Byla studována křehkost tablet, komprese nutná pro výrobu tablety a výsledná tvrdost tablety.

Modelování profilu uvolňování PPA bylo monitorováno rozpouštěcím testem (testovací metoda dle USP) v deionizované vodě a výsledky byly porovnávány jakožto čas potřebný k uvolnění 80 % léku (T80) a 90 % léku (T90). Rychlost uvolňování pro model užívající APAP byla uvedena jako čas potřebný k uvolnění 60 % léku (T60). Testovací metoda dle USP je rozpouštěcí test používající spektrofotometr Hewlett Packard 8452A Diode Array. Jako medium se použije 500 ml přečištěné vody. Test se provádí při 37° C při rychlosti otáčení košíčků 100 ot/min. Test probíhá 16 h. Výsledky rozpouštěcího testu uvolňování léku jsou uvedeny jako T80 a T90.

Všechny směsi polymerů testované s tabletovou formou léků obsahovaly směsi polymerů, které byly zabudovány do tablety tak, aby tvořily 30 % hmotnosti počítáno na celkové složení tablety. Tato hladina 30 % byla udržována konstantní u všech srovnávání.

Použití výše uvedených kombinací poskytlo zlepšené tabletovací charakteristiky a rovněž nezbytné vlastnosti pro plynulé nebo řízené uvolňování modelového léku.

Pracovní přípravky pro příklady obsahovaly složky uvedené v Tabulce 1. Uvedená čísla jsou % hmot. vztažená na celkovou hmotnost směsi pokud není uvedeno jinak.

01.06.98

Tabulka 1

Vlhké granuláty	
	%/tableta
SR směs (složka 1 & 2)	30 %
fenylpropanolamin.HCl	15,0 %
Avicel® PH-101	32,4 %
Povidon (polyvinylpyrolidon)	2,4 %
voda	dle potřeby
Such granuláty/Konečná směs	
	%/tableta
suché/rozemleté granuláty	79,8 %
Avicel® PH-102	19,2 %
stearát hořečnatý	0,1 %

Avicel® PH-101 je obchodní známka chránící mikrokrystalickou celulózu prodávanou firmou FMC; PH-101 je označení udávající, že průměrná velikost částice je 50 μ a PH-102 má průměrnou velikost částice 100 μ.

Přípravek ukazuje množství surovin použité v testovacích pokusech. Objem vody použitý na přípravu granulátů se měnil vzhledem k různým požadavkům na vodu u individuálních polymerů.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Tento příklad popisuje deset různých přípravků pevné orální dávky obsahující aktivní lék, PPA a různé koncentrace polysacharidů HPC (složka 1) a CMC nebo guarovou gumu (složka 2). Tabulka 2 ukazuje přípravky obsahující směsi polymeru KLUCEL® HXF a buď CMC nebo guarovou gumu. Tabulka 3 ukazuje přípravky obsahující polysacharidové směsi polymeru KLUCEL® HXF a buď Aqualon®CMC 7L2P, USP nebo guarovou gumu Supercol®U, USP.

01.06.98

Tabulka 2

Vlhké granuláty						
KLUCEL® HXF, NF	37,5 mg	75 mg	112,5 mg	37,5 mg	75 mg	112,5 mg
Aqualon® CMC 7L2P, USP	112,5	75	37,5			
Guar (SUPERCOL®U, USP)				112,5	75	37,5
PPA, USP	75	75	75	75	75	75
Avicel® PH-101, NF	162	162	162	162	162	162
Výsledné směsné materiály						
Rozemleté granuláty	399 mg	399 mg	399 mg	399 mg	399 mg	399 mg
Avicel® PH-102, NF	96	96	96	96	96	96
Stearát hořečnatý, NF	5	5	5	5	5	5
Celková hmotnost tablety	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg

KLUCEL HXF, Aqualon a SUPERCOL U jsou obchodní známky produktů uváděných na trh firmou Aqualon Company of Hercules Incorporated. KLUCEL HFX je obchodní známka pro jemně mletou hydroxypropylcelulózu. SUPERCOL U je obchodní známka pro vysoce přečištěnou jedlou guarovou gumu. Avicel PH-101 je obchodní známka chránící mikrokrystalickou celulózu uváděnou na trh firmou FMC Corporation. USP značí United States Pharmacopoeia. NF značí National Formulary.

Tabulka 3

Vlhké granuláty				
	G	H	I	J
Hydroxypropylcelulóza (jemně mletá, KLUCEL®HF)	75 mg	112,5 mg	75 mg	112,5 mg
Aqualon®CMC 7L2P	75	37,5		
Guar (SUPERCOL® U)			75	37,5
PPA, USP	75	75	75	75
Avicel®PH-101, NF	162	162	162	162
Providone (PVP), NF	12	12	12	12
Výsledné směsi				
Rozemleté granuláty	399 mg	399 mg	399 mg	399 mg
Avicel®PH-102, NF	96	96	96	96
Stearát hořečnatý, NF	5	5	5	5
Celková hmotnost tablety	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg

KLUCEL HF je obchodní známka pro granulární pevnou HPC o takové velikosti částic, že 85 % produktů projde sítem o 30 okách (30 mesh) a 99 % prochází sítem o 20 okách (20 mesh) standardního US síta. Produkt je uváděn na trh firmou Aqualon Company Hercules Incorporated.

Tabulka 4 ukazuje srovnání směsí připravených s použitím polymeru KLUCEL®HXF a buď Aqualonu® CMC 7L2P nebo guarové gumy SUPERCOL®U v přípravku PPA ve vztahu k účinnosti tablety a výsledkům testů T80 a T90. Výsledky testování tvrdosti a drobivosti tablety jsou udány pro použití kompresní síly 15 kN. Pro účely srovnání jsou v tabulce uvedeny také výsledky pro 100 % CMC 7L2P a guarovou gumu SUPERCOL®U.

01.06.98

Tabulka 4

	Tvrdost (Kp)	Drobivost % ztráty)	Poměr T/D* 15 kN	25 kN	T80 min	T90 min
KLUCEL®HXF/CMC 7L2P						
Poměr 25/75	8,5	0,040	211	673	121	148
Poměr 49/51	11,4	0,040	734	980	318	428
Poměr 75/25	14,5	0,020	728	922	392	554
100 % CMC 7L2P	4,8	0,481	10	233	88	104
KLUCEL®HXF/SUPERCOL®U						
Poměr25/75	12,5	0,020	35	900	267	364
Poměr 49/51	14,6	0,020	734	980	318	428
Poměr 75/25	14,9	0,020	750	902	323	436
100 % SUPERCOL®U	9,1	0,080	114	781	235	327

*Poměr vypočten dělením hodnoty tvrdosti (T) hodnotou drobivosti (D).

Jak lze vidět z tabulky 4 polymerní směsi připravené s použitím polymeru KLUCEL®HXF a CMC 7L2P poskytují tablety o větší kvalitě a s prodlouženými časy v testech T80 a T90 při všech poměrech ve srovnání s 100 % CMC 7L2P. Lepší výsledky byly získány při poměru 49/51 a 75/25 než při 25/75.

Podobný trend byl pozorován u směsí obsahujících KLUCEL®HXF a guarovou gumu SUPERCOL®U.Při poměru mísení 49/51 a 75/25 tyto směsi polysacharidů vykazovaly významné zlepšení fyzikálních vlastností právě tak jako prodloužené časy rozpouštění v testech T80 a T90.

Zlepšená kvalita tablet a prodloužení časů rozpouštění byly pozorovány jako jedinečné vlastnosti těchto směsí polymerů.

Tabulka 5 ukazuje porovnání směsí s použitím polymeru KLUCEL®HF a buď CMC 7L2P nebo guarové gumy SUPERCOL®U v modelovém přípravku PPA. Jsou uvedeny kvalita tablety a rozpouštěcí časy v testech

T80 a T90. Tvrdost tablet a drobivost jsou uvedeny pro použití kompresní síly 15 kN. Výsledky získané s 100 % CMC 7L2P a s materiálem SUPERCOL®U jsou uvedeny pro srovnání.

Tabulka 5

	Tvrdost (Kp)	Drobivost (%ztráty)	Poměr T/D 15 kN	25 kN	T80 (min)	T90 (min)
KLUCEL®HF /CMC 7L2P						
Poměr 50/50	8,0	0,060	134	573	182	220
Poměr 75/25	8,6	0,060	144	548	339	513
100 % CMC 7L2P	4,8	0,481	10	233	88	104
KLUCEL®HF SUPERCOL®U						
Poměr 50/50	11,5	0,020	572	730	239	342
Poměr 75/25	11,4	0,020	572	731	240	349
100 % SUPERCOL®U	9,1	0,080	114	781	235	327

Výsledky uvedené v tabulce 5 ukazují, že polymer KLUCEL®HF ve směsích 50/50 nebo 75/25 v kombinaci buď s CMC 7L2P nebo s gumou SUPERCOL®U zvyšují kvalitu tablety a vykazují prodloužené časy rozpouštění ve srovnání s nesmíchanou CMC 7L2P nebo s guarovou gumou SUPERCOL®U.

Příklad 5

Tento příklad znázorňuje směsi HPC a karagénu pro pevné dávky (tablety). Bylo použito standardní tabletovací techniky. Tabulka 6 ukazuje složky preparátu a tabulka 7 jeho vlastnosti.

01.06.98

Tabulka 6

Vlhké granuláty				
	K	L	M	N
KLUCEL®HXF	150 mg	75 mg	112,5 mg	
Karagen (GENUVISCO® typ X-0908)		75	37,5	150 mg
PPA	75	75	75	75
Avicel®PH-101, NF	162	162	162	162
PVP, NF	12	12	12	12
Výsledné směsi				
Rozemleté granuláty	399 mg	399 mg	399 mg	399 mg
Avicel®PH-102, NF	96	96	96	96
Stearát hořečnatý, NF	5	5	5	5
Celková hmotnost tablety	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg

Tabulka 7

	Tvrdost (Kp)	Drobivost (% ztráty)	Poměr T/D 15 kN	Poměr T/D 25 kN	T80 (min)	T90 (min)
HF/GENUVISCO® typ X-0908						
poměr 50/50	13,2	0,060	221	914	295	355
poměr 75/25	13,0	0,040	324	818	413	559
100 % KLUCEL®HF	7.9	0,060	129	460	244	332
100 % GENUVISCO® typ X-0908	13,0	0,020	648	897	897	134

Opět se ukazuje, že polysacharidové směsi s polymerem KLUCEL®HF a s karagénem GENUVISCO® typ X-0908 ovlivnily vlastnosti materiálu. Hodnoty tvrdosti byly velmi podobné u tablet pro směsi 50/50 a 75/25. Při poměru 75/25 byla hodnota plynulého uvolňování lepší než při poměru 50/50. Přednost u těchto směsí je dávána poměru

01.06.98

75/25.

Příklad 3

Tento příklad znázorňuje modifikovaný tabletovací postup založený na standardním postupu použitém ve výše uvedených příkladech. Podstatou modifikace je, že granulace byly prováděny s polymerem KLUCEL®EXF HPC jakožto vazebným materiálem. Avicel®PH-102 byl přidán k suchému, rozemletému granulátu a míchán 3 min ve V-mixeru o objemu 4 quart. Pak byl přidán polymer pro plynulé uvolňování a bylo mícháno 5 min. Nakonec byl přidán prosetý (přes síto o 20 mesh) stearát hořečnatý a bylo mícháno 3 min. Tablety byly komprimovány na zařízení SC 7/16". Složení komponent v přípravku je uvedeno v tabulce 8 a vlastnosti tablet v tabulce 9.

Tabulka 8

Vlhké granuláty			
KLUCEL®EXF HPC	20 mg		
PPA	75 mg		
Avicel®PH-101, NF	76 mg		
PVP, NF	12 mg		
Výsledné směsi			
	O	P	Q
Rozemletý granulát	183 mg	183 mg	183 mg
KLUCEL®HF HPC	150	112,5	112,5
SUPERCOL®U		37,5	
Carbopol®971P			37,5
Avicel®PH-102, NF	162	162	162
Stearát hořečnatý, NF	5	5	5
Celková hmotnost tablety	500 mg	500 mg	500 mg

KLUCEL®EXF je registrovaná obchodní známka Aqualon Company pod níž je uváděna na trh jemně mletá HPC. Carbopol 971P je registrovaná obchodní známka BF Goodrich Company, pod níž jsou akrylový polymer, karboxypolymethylen nebo karbomery uváděny na trh.

01.06.99

Tabulka 9

	Tvrdost (T) (Kp)	Drobivost (D) (% ztráty)	Poměr T/D 15 kN	25 kN	T80 min	T90 min
100 % KLUCEL®HF	14,5	0,140 %	103	297	230	335
KLUCEL®HF SUPERCOL®U poměr 75/25	13,3	0,20 %	66	124	253	358
KLUCEL®HF/ Carbopol 971P poměr 75/25	17,4	0,20 %	873	1 120	405	572

Data pro tyto přípravky, uvedená v tabulce 9, ukazují, že směs polymerů pro plynulé uvolňování obsahující polymer KLUCEL®HF a polymer Carbopol 971P v poměru 25/75, dobře fungovala z hlediska použití ve formě tablet i z hlediska plynulého uvolňování. Směs polymerů KLUCEL®HF/SUPERCOL® rovněž vykazovala zlepšené vlastnosti z hlediska plynulého uvolňování ve srovnání se samotným polymerem KLUCEL®HF.

Tento příklad ukazuje, že směs polymerů KLUCEL®HF/CARBOPOL®971P v poměru 75/25 je preferovaný přípravek.

Příklad 4

Tento příklad ukazuje směsi EC a guarové gumy pro tablety s použitím standardního postupu výroby tablet s tou výjimkou, že v pokuse U byla směs polymerů SR přidána jako výsledná směs. Tabulka 11 ukazuje vlastnosti tablet připravených v těchto pokusech.

01.06.98

Tabulka 10

Vlhké granulované materiály				
	R	S	T	U
Ethylcelulóza, N-7,NF	150 mg	75 mg	37,5 mg	
Guarová guma (SUPERCOL®U)		75	112,5	
KLUCEL®HF				20
PPA	75	75	75	75
Avicel®PH-102, NF	162	162	162	76
PVP, NF	12	12	12	12
Výsledné směsi				
Rozemleté granuláty	399 mg	399 mg	399 mg	399 mg
Guarová guma (SUPERCOL®U)				112,5
EC N-7				37,5
Avicel®PH-102, NF	96	96	96	162
Stearát hořečnatý, NF	5	5	5	5
Celková hmotnost tablety	500 mg	500mg	500 mg	500 mg

Tabulka 11

	Tvrdost (T) (kP)	Drobivost(D) (% ztráty)	Poměr T/D 15 kN	Poměr T/D 25 kN	T80 (min)	T90 (min)
EC/SUPERCOL®U						
poměr 50/50	18,8	0,140 %	471	1 194	165	236
poměr 75/25	23,5	0,020 %	1 174	1 445	60	87
100 % EC N-7, NF	22,0	0,020 %	1 110	1 346	100	114
EC/SUPERCOL®U*						
poměr 25/75	10,5	0,340 %	32	65	207	272

Jak ukazují údaje v tabulce 11 jsou časy rozpouštěcích testů T80 a T90 při poměru polymerů ve směsi 50/50 prodlouženy ve srovnání s 100 % EC N-7 a směsí polymerů v poměru 75/25. Výsledky tabletových zkoušek ukazují, že tento poměr mísení (50/50) dává kvalitní tablety. Zdá se, že nejlepší poměr polymerů EC N-7/SUPERCOL®U je 50/50 jestliže se polymery pro plynulé uvolňování použijí v granulovaných materiálech.

V pokuse U, kde poměr polymerů EC/SUPERCOL®U byl 25/75, byly při přidání do výsledné směsi získány rovněž dobré výsledky v testech

01.06.98

T80 a T90.

Příklad 5

Acetaminofen byl použit jako lék v tomto příkladu, aby byla ukázána jeho účinnost ve směsích polymerů pro plynulé uvolňování. Tyto přípravky obsahovaly 50 % acetaminofenu (APAP). Postup výroby byl následující.

Směs polymerů KLUCEL®HF/SUPERCOL®U a APAP byla proseta sítem o 20 mesh. Tyto materiály byly smíchány za sucha v mixeru Hobart (objem 12 quart) během 2 min. PVP byl rozpuštěn v 200 g přečištěné vody. Roztok vazebného činidla a další voda byly přidány podle potřeby a materiály byly granulovány do vhodného konečného bodu. Granulát byl vysušen na misce dokud obsah vlhkosti nepoklesl pod 2 %.

Suchý granulát byl rozemlet s použitím mlýnu Fotzmill s noži dopředu, s použitím 0,065" síťky při střední rychlosti. Rozemletý granulát byl umístěn do V-mixeru, byl přidán stearát hořečnatý a pak bylo mixováno 2 min. Výsledná směs byla komprimována na lisu Beta se standardním ½" konkávním nástavcem.

Tabulka 12 ukazuje přípravky. Tabulka 13 ukazuje výsledky získané s tabletami a testování těchto výrobních šarží.

01.06.98

Tabulka 12

Vlhké granuláty			
	Aa	Bb	Cc
Acetaminofen	325 mg	325 mg	325 mg
KLUCEL®HF	195	97,5	146,25
SUPERCOL®U		97,5	48,75
Avicel®PH-101, NF	108	108	108
PVP, NF	15,6	15,6	15,6
Výsledné směsi			
Stearát hořečnatý, NF	6,5	6,5	6,5
Celková hmotnost tablety	650 mg	650 mg	650 mg

Tabulka 13

	Tvrdost(T) (Kp)	Drobivost(D) % ztráty	Poměr T/D 15 kN	Poměr T/D 25kN	T60 (min)
100 % KLUCEL®HF	7,2	1,349	5	9	41,2
KLUCEL®HF/SUPERCOL®U					
poměr 50/50	5,5	9,373	1	28	619,7
poměr 75/25	6,1	1,995	3		20

Soubor výsledků v tabulce 13 ukazuje, že směs polymerů KLUCEL®HF/SUPERCOL®U v poměru 50/50 má dobré charakteristiky při testování plynulého uvolňování s použitím acetaminofenu jako léčiva. Acetaminofenový model, který vykazuje špatné kompresní charakteristiky, přispěl k velké drobivosti a nízké tvrdosti hodnot v této studii.

Jinou výhodou této směsi polymerů pro plynulé uvolňování je, že doba jejich granulace je delší než u polymeru KLUCEL®HXF. To je cenná charakteristika. Delší doba granulace umožňuje pracovníkovi snáze rozpoznat její koncový bod. Granulace, které rychle dosáhnou koncového bodu, se mohou snadno "přetáhnout" a výsledkem jsou nepoužitelné výrobky.

01.06.98

Tabulka 14

POLYMERY NEBO SMĚSI POLYMERŮ	ČAS KONCOVÉHO BODU GRANULACE
100 % KLUCEL®HXF	1 min 42 s
100 % CMC 7L2P	12 min
KLUCEL®HXF/CMC 7L2P, poměr 25/75	7 min
KLUCEL®HXF/CMC 7L2P, poměr 49/51	4 min
KLUCEL®HXF/CMC 7L2P, poměr 75/25	4 min
100 % SUPERCOL®U	7 min 30 s
KLUCEL®HXF/SUPERCOL®U, poměr 25/75	5 min 30 s
KLUCEL®HXF/SUPERCOL®U, poměr 49/51	3 min 30 s
KLUCEL®HXF/SUPERCOL®U, poměr 75/25	2 min
100 % KLUCEL®HF	6 min 30 s*
KLUCEL®HF/CMC 7L2P, poměr 50/50	9 min
KLUCEL®HF/CMC 7L2P, poměr 75/25	9 min
KLUCEL®HF/SUPERCOL®U, poměr 50/50	10 min 30 s
KLUCEL®HF/SUPERCOL®U, poměr 75/25	9 min 30 s
KLUCEL®HF/GENUVISCO typ X-0908, poměr 50/50	5 min
KLUCEL®HF/GENUVISCO typ X-0908, poměr 75/25	6 min
100 % ethylcelulóza (EC), N7	5 min
ethylcelulóza, N7/SUPERCOL®U, poměr 50/50	7 min 30 s
ethylcelulóza, N7/SUPERCOL®U, poměr 75/25	7 min

*Tento přípravek byl získán s pomalým přídavkem kapaliny, aby se posunul koncový bod granulace.

Tabulka 14 ukazuje, že všechny koncové body granulace v modelovém přípravku s PPA byly značně posunuty za koncový bod granulace získaný s polymerem KLUCEL®HXF samotným. Vznik pomalého, méně dramatického koncového bodu činí tyto směsi polymerů velmi cennými z hlediska výrobce i obsluhy výrobního procesu.

Průmyslová využitelnost

V předchozím textu byly uvedeny příklady složení a produktů vztahujících se k tomuto vynálezu, což však nelze považovat za omezení použitelnosti tohoto vynálezu. Celá řada aktivních léků různých typů

01.06.98

může být použita s využitím nových nosných matric o dlouhé trvanlivosti podle tohoto vynálezu, pokud tyto léky mohou být absorbovány v krevním řečišti nebo v tkáních střevního systému obecně a v ostatních povrchových částech těla a sliznic.

01.06.98

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický přípravek, v y z n a č u j í c í s e tím, že obsahuje směs nejméně první a druhé složky, kde první složka je vybrána ze skupiny skládající se z hydroxypropylcelulózy (HPC), ethylcelulózy (EC) a derivátů HPC, EC a hydroxyethylcelulózy (HEC), a druhá složka je nejméně jeden polymer a lék v dostatečném množství, aby měl léčivé vlastnosti za podmínky, že jestliže HPC je první složka, hydroxypropylmethylcelulóza (HPMC), hydroxyethylcelulóza (HEC) nebo karboxymethylcelulóza (CMC) nebude druhou složkou a jestliže EC je první složka, že HPMC nebude druhou složkou.

2. Přípravek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e tím že polymer je vybrán ze skupiny skládající se z karboxymethylcelulózy (CMC), hydroxyethylmethylcelulózy (HEC), methylcelulózy (MC), ethylhydroxyethylcelulózy (EHEC), hydroxyethylmethylcelulózy (HEMC), hydrofóbně modifikované hydroxyethylcelulózy (HMEHEC), hydrofobně modifikované ethylhydroxyethylcelulózy (HMEHEC), karboxymethylhydroxyetylcelulózy (CMHMHEC), karboxymethyl hydrofobně modifikované hydroxyethylcelulózy (CMHMHEC), a guarové gumy a jejich derivátů, pektinu, karagénu, xanthanové gumy, gumy z lusků svatojanského chleba, agaru, alginu a jeho derivátů, gelanové gumy, akácie, škrobu a modifikovaných škrobů, mono- a kopolymerů karboxyvinylových monomerů, mono- a kopolymerů akrylátu a akrylátových monomerů, mono- a kopolymerů oxyethylenu a oxypropylenu a jejich směsí.

3. Přípravek podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e tím, že poměr první složky k součtu druhé a dalších případných složek je 1:99 až 99:1.

4. Přípravek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e tím, že léky jsou vybírány ze skupiny obsahující antacidy, protizánětlivé látky léky s protiinfekčním účinkem, psychotropní látky, léky působící proti manii, stimulanty, antihistaminika, projímadla, nutriční doplňky, gastrointestinální sedativa, léky proti průjmu, léky proti angině

01.06.98

pectoris, antiarytmika, léky proti hypertenzi, vasokonstriktory a léky na migrénu, antikoagulanty a léky s protisrážlivým účinkem, analgetika, antipyretika, hypnotika, sedativa, léky proti zvracení a nevolnosti, léky proti křečím, nervosvalové preparáty, léky na ovlivnění hladiny cukru v krvi, thyroidní a antithyroidní přípravky, diuretika, antispasmodika, léky potlačující stahy dělohy, minerální a nutriční doplňky, léky proti obezitě, anabolika, léky na ovlivnění krvetvorby, léky proti astmatu, expektoranty, léky na potlačení kašle, mukolytika, léky proti tvorbě kyseliny močové, topická analgetika, lokální anestetika, polypeptidové léky, léky proti HIV, chemoterapeutika a protinádorová léčiva.

5. Přípravek podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e tím, že léky jsou vybírány ze skupiny zahrnující hydroxid hlinitý, prednisolon, dexametason, aspirin, acetaminofen, ibuprofen, dinitrát isosorbidu, kyselinu nikotinovou, tetracyklin, ampicilin, dexbromfeniramin, chlorfeniramin, albuterol pseudoefedrinu, loratidin theofilinu, kyselinu askorbovou, tokoferol, pyridoxin, methoklopramid, hydroxid hořečnatý, verapamil, prokain hydrochlorid, propranolol, captopril, ergotamin, flurazepam, diazepam, uhličitan lithný, inzulin, flurosemid, hydrochlorthiazid, guaiafenesin, dextromethorfan a benzokain.

6. Přípravek podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e tím, že protizánětlivé látky jsou vybírány ze skupiny zahrnující nesteroidní protizánětlivé látky (NSAID, vasodilatanty, koronární vasodilatanty a periferní vasodilatanty.

7. Přípravek podle nároku 1, vyznačující se tím, že přípravek je v dávkové formě vybrané ze skupiny zahrnující tablety, léčivé bonbóny, gelové kapsle, lícní náplasti, suspenze, roztoky, gely a ostatní farmaceutické dávkové formy.

8. Přípravek podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e tím, že dávkovou formou jsou tablety.

01.06.98

9. Přípravek podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e tím, že že tableta je potažená.

10. Přípravek podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e tím, že první složkou je hydroxypropylcelulóza.

11. Přípravek podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e tím, že druhá složka je vybírána ze skupiny zahrnující guarovou gumu, karboxymethylcelulózu, karagén a karboxyvinylový polymer.

12. Přípravek podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e tím, že první složkou je ethylcelulóza.

13. Přípravek podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e tím, že že druhá složka je vybrána ze skupiny skládající se z guarové gumy, karboxymethylcelulózy, karagénu a karboxyvinylového polymeru.

14. Přípravek podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e tím, že první složka je derivát HPC.

15. Přípravek podle nároku 14, v y z n a č u j í c í s e tím, že že druhá složka je vybrána ze skupiny skládající se z guarové gumy, karboxymethylcelulózy, karagénu, karboxyvinylového polymeru, hydroxypropylcelulózy, hydroxyethylcelulózy, ethylcelulózy a hydroxyethylpropylmethylcelulózy.

16. Přípravek podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e tím, že že první složka je derivát EC.

17. Přípravek podle nároku 16, v y z n a č u j í c í s e tím, že že druhá složka je vybrána ze skupiny sjkládající se z guarové gumy, karboxymethylcelulózy, karagénu, karboxyvinylového polymeru, hydroxypropylcelulózy, hydroxyethylcelulózy, ethylcelulózy a hydroxypropylmethylcelulózy.

01.06.98

18. Přípravek podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e tím, že že první složka je derivát HEC.

19. Přípravek podle nároku 18, v y z n a č u j í c í s e tím, že že druhá složka je vybrána ze skupiny skládající se z guarové gumy, karboxymethylcelulózy, karagénu, karboxyvinylového polymeru, hydroxypropylcelulózy, hydroxyethylcelulózy, ethylcelulózy a hydroxypropylmethylcelulózy.

20. Přípravek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e tím, že že je přítomna třetí složka.

21. Přípravek podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e tím, že třetí složka je karboxyvinylový polymer.

22. Přípravek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e tím, že že dolní hranice obsahu směsi v přípravku je 5 % jeho hmotnosti.

23. Přípravek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e tím, že že dolní hranice obsahu směsi v přípravku je 15 % jeho hmotnosti.

24. Přípravek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e tím, že že dolní hranice obsahu směsi v přípravku je 20 % jeho hmotnosti.

25. Přípravek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e tím, že že obsah směsi v přípravku je 30 % jeho hmotnosti.

26. Přípravek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e tím, že že horní hranice obsahu směsi v přípravku je 99 % jeho hmotnosti.

27. Přípravek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e tím, že že horní hranice obsahu směsi v přípravku je 95 % jeho hmotnosti.

28. Přípravek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e tím, že

01.06.98

že horní hranice obsahu směsi v přípravku je 90 % jeho hmotnosti.

29. Přípravek podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e tím, že přítomný lék je hydrochlorid fenylpropanolaminu.

30. Přípravek podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e tím, že přítomný lék je acetaminofen.

31. Přípravek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e tím, že je přítomno nejméně jedno mazivo.

32. Přípravek podle nároku 31, v y z n a č u j í c í s e tím, že mazivo je vybráno ze skupiny skládající se ze stearové kyseliny, koloidálního kysličníku křemičitého, stearátu hořečnatého, stearátu vápenatého, polyethylenglykolu a lauryl sulfátu hořečnatého.

33. Přípravek podle nároku 31, v y z n a č u j í c í s e tím, že mazivo je přítomno v množství od zhruba 0,25 do 3,0 % hmot. celkové hmotnosti nepotažené dávkové formy.

34. Přípravek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e tím, že nejméně jedna složka je vybrána ze skupiny skládající se z plnidla, činidla na úpravu objemu, desintegračních činidel, barviv a aromatických látek.