

(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

**SZABADALMI  
LEÍRÁS  
SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY**

(11) Lajstromszám:

**209 564 B**

(21) A bejelentés száma: 318/91  
(22) A bejelentés napja: 1991. 01. 30.

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

**A 61 K 31/195**

A 61 K 31/19

(40) A közzététel napja: 1992. 08. 28.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1994. 07. 28. SZKV 94/07

(72) Feltalálók:

Egri János 9%, Budapest (HU)  
Bezzegh Dénes 18%, Budapest (HU)  
Bárczay Erzsébet 8%, Budapest (HU)  
Sümeg Katalin 7%, Budapest (HU)  
dr. Erdős Sándor 50%, Budapest (HU)  
Magyar Olga 8%, Budapest (HU)

(73) Szabadalmas:

EGIS Gyógyszergyár, Budapest (HU)

(54)

**Eljárás levodopát és karbidopát tartalmazó,  
magnövelt hatóanyag-kioldódású tablettá előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás hatóanyagként L-3,4-dihidroxifenilalanin és L-alfa-hidrazino-alfa-metil-3,4-dihidroxifenil-propionsavat (3-12):1 tömegarányban, összesen 50-70 tömeg% mennyiségben tartalmazó, magnövelt hatóanyag-kioldódású tablettá vagy filmbevonatú tablettá előállítására, a hatóanyagok hidrofíll hígítószerrel, előnyösen tejcukorral és/vagy mikrokristályos cellulózzal, továbbá a tablettakészítésnél szokásosan alkalmazott segédanyagokkal való össze-

keverése, a keverék nedvesítése, szárítása, granulálása, a száraz granulátumhoz kívánt esetben további tablettakészítési segédanyag(ok) keverése, a granulátum vagy a keverék tablettázása, és kívánt esetben a kapott tabletták filmbevonása útján.

A találmány értelmében a keverék nedvesítését a tablettá tömegére számított 1,5-3% sztearin 2-4 szénatomos alkanollal készített oldatával történő homogenizálással végezzük.

A találmány tárgya új eljárás hatóanyagként L-3,4-dihidroxi-fenil-alanint és L-alfa-hidrazino-alfa-metil-3,4-dihidroxi-fenil-propionsavat (3–12):1 tömegarányban, összesen 50–70 tömeg% mennyiségben tartalmazó, megnövelt hatóanyag-kioldódású tableta vagy filmbevonatú tableta előállítására, a hatóanyagok hidrofíli hígítószerrel, előnyösen tejcukorral és/vagy mikrokristályos cellulózzal, továbbá a tablettakészítésnél szokásosan alkalmazott segédanyagokkal való összekeverése, a keverék nedvesítése, szárítása, granulálása, a száraz granulátumhoz kívánt esetben további tablettakészítési segédanyag(ok) keverése, a granulátum vagy a keverék tablettázása, és kívánt esetben a kapott tabletták filmbevonása útján.

A 159 613 lsz. magyar szabadalmi leírásból ismert, hogy az L-3,4-dihidroxi-fenil-alanin (levodopa) és az L-alfa-hidrazino-alfa-metil-3,4-dihidroxi-fenil-alanin (karbidopa) együttes alkalmazásával kedvező eredmény érhető el a Parkinson-kór kezelésénél. Az anterioritásban csak utalás történik a levodopát és a karbidopát (0,2-8):1 tömegarányban tartalmazó gyógyászati készítmény előállítására, sem a tableta összetételét, sem készítési módját nem ismertetik.

A 147 780 sz. publikált európai szabadalmi bejelentés 53. példája levodopát és karbidopát 8:1 tömegarányban tartalmazó tablettát ismertet. A tablettamag a hatóanyagok mellett mikrokristályos cellulóz és magnézium-sztearát vivőanyagokat tartalmaz, és a tablettamagot filmbevonattal látják el, bevonó anyagként vízoldhatóvá hidrolizált poli(vinil-alkohol)-t használva. A leírásban megadott célkitűzés szerint az ismert készítménynek nyújtott hatóanyag-leadása van, azaz a hatóanyagok hosszabb idő alatt szabadulnak fel belőle. A fenti példa reprodukálására kísérleteket végeztünk, ezeket az 1. összehasonlító példában mutatjuk be. Ebből kitűnik, hogy ezzel az ismert eljárással nem lehetett használható tablettákat előállítani.

A 253 490 sz. publikált európai szabadalmi bejelentés hatóanyagként levodopát és karbidopát tartalmazó, szabályozott hatóanyag-leadású – azaz nyújtott hatású – készítményt ismertet, amelyből a hatóanyagok lassan és egyidejűleg szabadulnak fel.

A 320 051 sz. publikált európai szabadalmi bejelentésből ismert készítmény tulajdonképpen az utóbbi anterioritásban szereplő készítmény egy külön esetének tekinthető, ahol a hatóanyagok lassú, szabályozott felszabadulását hidroxipropil-cellulóz (mint vízben oldódó vivőanyag) és poli(vinil-alkohol)-krotonsav kopolimer (mint vízben kevésbé oldódó vivőanyag) együttes jelenléte biztosítja.

Bizonyos terápiás célok elérésére kedveztek a hatóanyag-tartalmuk hosszabb idő alatt leadó készítmények. Ezek alkalmazásánál hátrányos azonban, hogy a bélrendszer távolabbi részében felszabaduló hatóanyagok felszívódása rosszabb, mint a bélrendszer első szakaszában, ezért a biológiai hasznosíthatóság csökken. A hatóanyag-tartalmat gyorsan leadó készítmények beadása esetén viszont a hatóanyag felszívódása a bélrendszer első szakaszában történik, ennek következtében kedvező a biológiai hasznosíthatóság.

A levodopa és karbidopa hatóanyag-tartalmat rövid idő alatt leadó tablettával szembeni minőségi követelményeket tárgyalja az Amerikai Egyesült Államok Gyógyszerkönyvének 1990. január 1-től érvényes XXII. kiadása (226. oldal), nem ismerteti azonban a követelményeket kielégítő tabletaösszetételt vagy előállítási módot.

A találmány célja olyan megnövelt hatóanyag-kioldódású tableta előállítására szolgáló eljárás biztosítása, amely tableta hatóanyag-tartalma az Amerikai Egyesült Államok Gyógyszerkönyve XXII. kiadásának 226. oldalán megadott vizsgálati körülmények között már 5–10 perc alatt 80%-ban oldódik 0,1 n sósav-oldatban, s emellett a tableta a szokásos minőségi követelményeknek is megfelel, azaz hibátlan, sérülésmentes külső megjelenésű, megfelelő szilárdságú stb.

Azt találtuk, hogy a fenti célt elérjük, ha az önmagában ismert módon végzett tablettakészítés során a hatóanyagok és a segédanyagok keverékének a nedvesítést a tableta tömegére számított 1,5–3% sztearin 2–4 szénatomos alkanollal készített oldatával történő homogenizálással végezzük.

A sztearin-oldattal végzett nedvesítés biztosítja a tablettázhatóságot, a végső tableta megfelelő külső megjelenését, mechanikai szilárdságát, és elősegíti a hatóanyagok gyors kioldódását.

Ez a szakember számára meglepő, mivel a hatóanyagként levodopát és karbidopát (3-12):1 tömegarányban tartalmazó, megnövelt hatóanyag-kioldódású tableta előállítására irányuló kísérleteink során azt tapasztaltuk, hogy ha az aggregálásnál nem alkalmazunk szerves oldószerben oldott sztearint, a tablettapréselés során a tableta a prészszer számhoz ragad, és így nem kapunk elfogadható külső megjelenésű és szilárdságú tablettát.

Sztearint a tablettakészítésnél lubrikánsként alkalmaznak [J. Am. Pharm. Ass., 45 (1), 51 (1956); 49 (1), 35 (1960)], 1 tömeg% körüli mennyiségben, előnyösen azonban 1 tömeg%-ot nem meghaladó mennyiségben. Gyakorlati tapasztalatok szerint a sztearin jelenléte önmagában is kiválthatja a tableta ragadását, ezért nem volt várható, hogy éppen az alkalmazásával szűnik meg a ragadás. Emellett, mivel a sztearin nem oldódik vízben, az várható, hogy a jelenléte gátolja a hatóanyagok kioldódását.

Azt a megállapításunkat, hogy a sztearin-oldattal végzett kezelés elengedhetetlen a kívánt minőségű tableta előállításához, a 2. összehasonlító példa is alátámasztja. Itt a 4. példát reprodukáltuk, sztearin helyett azonban poli(etilén-glikol)-t alkalmaztunk. A tablettázandó keverék nem sokkal a tablettázás kezdete után a prészszer számhoz tapadt, így nem lehetett reprodukálható és elfogadható minőségű tablettákat készíteni.

A találmány szerinti eljárásnál a sztearinak 2–4 szénatomos alkanollal, előnyösen etanollal vagy izopropanollal készített oldatát használjuk. A sztearin alkanolos oldatában kötőanyag, például metil-metakrilsav-észter-polimer is jelen lehet.

A találmány szerinti eljárásnál a karbidopát célszerűen a monohidrátja alakjában alkalmazzuk. Az „L-alfa-

hidrazino-alfa-metil-3,4-dihidroxi-fenil-propionsav” meghatározás mind a vízmentes karbidopára, mind annak monohidrátjára kiterjed.

A hatóanyagok gyors kioldódásához az is hozzájárul, hogy az eljárás kezdeti szakaszában az egyik vagy mindkét hatóanyagot önmagában ismert módon hidrofíli hígítószerrel, előnyösen tejcukorral és/vagy mikrokristályos cellulózzal keverjük össze nyíró erő alkalmazásával, azaz például kalapácsos malmon, tárcsás, fogas darálón történő átvezetéssel, vagy örvényáramú gyűrőgépek késes keverőjének alkalmazásával.

A hatóanyag(ok) hidrofíli hígítószerrel, például tejcukorral és/vagy mikrokristályos cellulózzal végzett kezelése után a tablettakészítésnél szokásosan alkalmazott segédanyagokat, például további hígítószerrel, előnyösen mikrokristályos cellulózt, szétesést elősegítő anyagot, előnyösen karboxi-metil-cellulózt vagy kis helyettesítési fokú hidroxipropil-cellulózt és kötőanyagot, előnyösen metil-metakrilsav-észter-polimert adunk a keverékhez.

Előnyösnek találtuk a kis helyettesítési fokú hidroxipropil-cellulóz alkalmazását, amely egyben kötőanyag és szétesést elősegítő anyag.

Abban az esetben, ha csak az egyik hatóanyagot, általában a karbidopát kezeljük a hidrofíli hígítószerrel, a kapott keverékhez a tablettakészítésnél szokásosan alkalmazott segédanyagok mellett a másik hatóanyagot is hozzáadjuk.

Az így kapott keverékhez hozzáadjuk a sztearin-oldatot, majd homogenizálást végzünk.

Úgy is eljárhatunk, hogy a hidrofíli hígítószerrel kezelt hatóanyag(ok)-hoz a tablettakészítésnél szokásosan alkalmazott segédanyagok és adott esetben a másik hatóanyag mellett a sztearin-oldatot is hozzáadjuk, és az alkotórészeket egyszerre homogenizáljuk.

A homogenizálást végezhetjük gyúrás alkalmazásával gyűrőgépből vagy fluidizációs készülékben. Az ilyen módon nedvesített keveréket – kívánt esetben legfeljebb 1 mm lyukméretű szitán történő átvezetés után –50 °C értéket meg nem haladó hőmérsékleten szárítjuk, előnyösen fluidizációs szárítóban, majd a száraz keveréket granuláljuk. Ehhez célszerűen úgy járunk el, hogy a keveréket legfeljebb 1 mm lyukméretű szitán bocsátjuk át. Abban az esetben, ha a nedvesített keveréket a szárítás előtt már granuláltuk, a szárítás után végzett granulálás tulajdonképpen regranulálás.

A száraz granulátumhoz kívánt esetben további tablettakészítési segédanyagot/anyagokat keverünk, például ismét szétesést elősegítő anyagot, előnyösen karboxi-metil-cellulózt vagy kis helyettesítési fokú hidroxipropil-cellulózt, antiadhéziós anyagot, előnyösen talkumot, gördülékenységmentő anyagot, előnyösen kolloid szilícium-dioxidot, lubrikánst, előnyösen magnézium-sztearátot stb. Végül a keveréket önmagában ismert módon tablettázzuk, és a kapott tablettákat kívánt esetben filmbevonattal látjuk el, szintén önmagában ismert módon.

Ha anyagában színezett tablettát kívánunk előállítani, célszerűen úgy járunk el, hogy a színezéket a hatóanyaggal/anyagokkal és a hidrofíli hígítószer-

rel/szerekkel homogenizáljuk. Úgy is eljárhatunk, hogy a színezék vizes oldatával előbb a hidrofíli hígítószer/szereket színezzük, majd szárítás után homogenizáljuk ezt a hatóanyaggal/anyagokkal. Mindkét esetben az eljárást a további segédanyagok hozzáadásával és a sztearin-oldattal való homogenizálással folytatjuk.

A színes megjelenést filmbevonással is kialakíthatjuk.

A találmány szerinti eljárás igen gyors hatóanyagkioldódású tablettákat biztosít, és a tablettáknak ez a jellemzője tárolás során is megmarad, amint azt a 6. példában bemutatott gyorsított stabilitásvizsgálat eredménye jelzi. A tabletták szilárdsága kielégítő, 40–70 N között van. A tabletták megfelelő minőségét a segédanyagok mennyiségének indokolatlan megnövelése nélkül érjük el, s így a hatóanyag-tartalom akár 70 tömeg% is lehet.

A találmányt az alábbi példák segítségével részletesen ismertetjük.

#### 1. példa

1720 g tejcukor és 1720 g mikrokristályos cellulózpor keverékét 2 g indigókármín színezék vizes oldatával egyenletesen átnedvesítjük, majd megszáritjuk. A kapott színes keveréket 10 kg levodopával és 1080 g karbidopa-monohidráttal keverjük össze. Alpin típusú fogastárcsás darálón bocsátjuk át, majd az aprított termékhez hozzáadunk 800 g metil-metakrilsav-észter-polimert (Eudragit L 100) és 160 g térhálós karboxi-metil-cellulózt, és gyűrőgépből 280 g sztearin 2200 g etilalkohollal készült oldatával átgyúrjuk, 45–50 °C-on szárítjuk és granuláljuk. A száraz granulátumhoz 400 g talkumot, 80 g magnézium-sztearátot, 20 g kolloid szilícium-dioxidot (Aerosil, gyártó Degussa) és 140 g térhálós karboxi-metil-cellulózt keverünk, és a keveréket 10 mm átmérőjű tablettákká préseljük. 0,41005 g tömegű tablettákat kapunk, amelyek összetétele az alábbi:

levodopa	0,250 g
karbidopa-monohidrát	0,027 g
laktóz	0,043 g
mikrokristályos cellulóz	0,043 g
színezék (indigókármín)	0,00005 g
metil-metakrilsav-észter-polimer	0,020 g
térhálós karboxi-metil-cellulóz	0,0075 g
sztearin	0,007 g
talkum	0,010 g
magnézium-sztearát	0,002 g
kolloid szilícium-dioxid	0,0005 g
	0,41005 g

A kapott tablettákból a hatóanyagok kioldódását az Amerikai Egyesült Államok Gyógyszerkönyvének XXII. kiadása 226. oldalán megadott módszerrel vizsgáltuk. A hatóanyagok 85 tömeg%-a 5 perc alatt kioldódott.

A tabletták szilárdsága 66–70 N.

#### 2. példa

1204 g tejcukor és 3393,6 g mikrokristályos cellulóz keverékét 8,4 g indigókármín színezék vizes oldatával egyenletesen átnedvesítjük, majd megszáritjuk.

A kapott színes keveréket 7 kg levodopával és 756 g karbidopa-monohidráttal keverjük össze. Alpin típusú fogas-tárcsás darálón vezetjük át, majd az aprított keverékhez hozzáadunk 560 g metil-metakrilsav-észter-polimert (Eudragit L 100) és 434 g kis helyettesítési fokú hidroxipropil-cellulózt, gyúrógépben 224 g sztearin 2200 g etilalkohollal készült oldatával átgújrjuk, 45–50 °C-on szárítjuk és granuláljuk. A száraz granulátumhoz 336 g talkumot, 70 g magnézium-sztearátot és 14 g koloid szilícium-dioxidot keverünk, és a keveréket 8 mm átmérőjű tablettákká préseljük. 0,2 g tömegű tablettákat kapunk, amelyek összetétele az alábbi:

levodopa	0,1000 g
karbidopa-monohidrát	0,0108 g
laktóz	0,0172 g
mikrokristályos cellulóz	0,04848 g
színezék (indigókármin)	0,00012 g
metil-metakrilsav-észter-polimer	0,0080 g
hidroxipropil-cellulóz (kis helyettesítési fokú)	0,0062 g
sztearin	0,0032 g
talkum	0,0048 g
magnézium-sztearát	0,0010 g
koloid szilícium-dioxid	<u>0,0002 g</u>
	0,2000 g

A kapott tablettákból a hatóanyagok kioldódását az Amerikai Egyesült Államok Gyógyszerkönyvének XXII. kiadása 226. oldalán megadott módszerrel vizsgáltuk. A hatóanyagok 83 tömeg%-a 5 perc alatt kioldódott.

A tabletták szilárdsága 55–59 N.

### 3. példa

A 2. példában megadott módon állítjuk elő az alábbi összetételű tablettát:

levodopa	0,1000 g
karbidopa-monohidrát	0,0270 g
laktóz	0,0250 g
mikrokristályos cellulóz	0,0520 g
színezék (kinolinsárga)	0,0008 g
metil-metakrilsav-észter-polimer	0,0100 g
hidroxipropil-cellulóz (kis helyettesítési fokú)	0,0060 g
sztearin	0,0040 g
talkum	0,0040 g
magnézium-sztearát	0,0010 g
koloid szilícium-dioxid	<u>0,0002 g</u>
	0,2300 g

A tabletták szilárdsága 55–60 N.

### 4. példa

108 g karbidopa-monohidrát, 172 g tejcukor, 1000 g levodopa és 160 g mikrokristályos cellulóz keverékét 28 g sztearin metil-metakrilsav-észter-polimer 1,25 tömeg% dibutil-ftalátot is tartalmazó, 12,5 tömeg%-os izopropanolos oldatának (Eudragit L 12,5 P) 262 g mennyiségével készült oldatával egyenletesen átnedvesítjük, a keveréket szitán átnyomjuk, 45–50 °C-on szárítjuk és regeneráljuk. A száraz granulátumhoz

80 g térhálós karboxi-metil-cellulózt, 40 g talkumot, 8 g koloid szilícium-dioxidot (Aerosil, gyártó Degussa) és 8 g magnézium-sztearátot keverünk, és a keveréket 10 mm átmérőjű tablettákká alakítjuk. 0,410 g tömegű tablettákat kapunk, amelyek 40 N körüli szilárdságúak.

A kapott tablettákból a hatóanyagok kioldódását az Amerikai Egyesült Államok Gyógyszerkönyvének XXII. kiadása 226. oldalán megadott módszerrel vizsgáltuk. A hatóanyagok 80 tömeg%-a 5 perc alatt kioldódott.

### 5. példa

400 g levodopát, 108 g karbidopa-monohidrátot és 104 g laktózt kalapácsos malomban homogenizálunk, majd a keveréket 96 g mikrokristályos cellulózzal, 32 g metil-metakrilsav-észter-polimerrel (Eudragit L 100), 4 g térhálós karboxi-metil-cellulózzal és 16 g sztearin 125 g etilalkohollal készült oldatával gyúrógépben 20 összegyújrjuk, 40–45 °C-on szárítjuk és granuláljuk. A száraz granulátumhoz 48 g térhálós karboxi-metil-cellulózt, 24 g talkumot, 4 g koloid szilícium-dioxidot és 4 g magnézium-sztearátot keverünk, és a keveréket 8 mm átmérőjű tablettákká alakítjuk. 0,21 g tömegű tablettákat kapunk, amelyek összetétele az alábbi:

levodopa	0,100 g
karbidopa-monohidrát	0,027 g
laktóz	0,026 g
mikrokristályos cellulóz	0,024 g
metil-metakrilsav-észter-polimer	0,008 g
térhálós karboxi-metil-cellulóz	0,013 g
sztearin	0,004 g
talkum	0,006 g
koloid szilícium-dioxid	0,001 g
magnézium-sztearát	<u>0,001 g</u>
	0,210 g

A kapott tablettákból a hatóanyagok kioldódását az Amerikai Egyesült Államok Gyógyszerkönyvének XXII. kiadása 226. oldalán megadott módszerrel vizsgáltuk. A hatóanyagok 80 tömeg%-a 5 perc alatt kioldódott. A tabletták szilárdsága 52–56 N.

### 6. példa

1000 g laktóz és 2414 g mikrokristályos cellulóz keverékét 2 g indigókármin színezék vizes oldatával egyenletesen átnedvesítjük, majd 45–50 °C-on megszárrítjuk. A kapott színes keveréket 10 000 g levodopával és 1080 g karbidopa-monohidráttal összekeverjük, Alpine típusú fogas-tárcsás darálón vezetjük át, majd az elporított keverékhez hozzáadunk 652 g metil-metakrilát-észter-polimert (Eudragit L 100) és 700 g kis helyettesítési fokú hidroxipropil-cellulózt, a keveréket 224 g sztearin 2000 g etanollal készült oldatával gyúrógépben átgújrjuk, szitán átvezetjük, 45–50 °C-on szárítjuk, regeneráljuk, a száraz granulátumhoz 300 g kis helyettesítési fokú hidroxipropil-cellulózt, 280 g talkumot, 20 g koloid szilícium-dioxidot és 80 g magnézium-sztearátot keverünk. A keveréket 10 mm átmérőjű, 420 mg tömegű tablettákká préseljük. A kapott tabletták szilárdsága 75–80 N.

Egy tabletta összetétele az alábbi:

levodopa	0,25000 g
karbidopa-monohidrát	0,02700 g
mikrokristályos cellulóz	0,06035 g
laktóz	0,02500 g
hidroxi-propil-cellulóz (kis helyettesítési fokú)	0,02500 g
metil-metakrilsav-észter-polimer	0,01630 g
talkum	0,00700 g
sztearin	0,00680 g
magnézium-sztearát	0,00200 g
koloid szilícium-dioxid	0,00050 g
indigókármin	0,00005 g
	0,42000 g

A kapott tablettákból a hatóanyagok kioldódását az Amerikai Egyesült Államok Gyógyszerkönyvének XXII. kiadása 226. oldalán megadott módszerrel vizsgáltuk. A hatóanyagoknak több mint 90 tömeg%-a kioldódott 5 perc alatt. Hasonló kioldódást mértünk akkor is, miután a tablettákat gyorsított stabilitásvizsgálat keretében 3 hónapig tároltuk 40 °C-on 75% relatív nedvességtartalmú térben.

#### 1. Összehasonlító példa

(A 147 780 sz. publikált európai szabadalmi bejelentés 53. példájának reprodukálása)

150 g mikrokristályos cellulózt, 200 g levodopát és 25 g karbidopát összekevertünk, hozzáadtunk 2 g magnézium-sztearátot, 2 percig homogenizáltuk a keveréket, majd 10 mm átmérőjű biconvex szerszám alkalmazásával tablettázni kezdtük.

Már a homogenizálás során megfigyelhető volt a keverék rossz gördülékenysége. Az első néhány tablettát még el tudtuk készíteni, bár a tömegingadozásuk  $\pm 10\%$  volt, majd a tabletta és a matricafal között olyan mértékű súrlódás lépett fel, hogy a további tablettázás lehetetlenné vált, azaz nem lehetett reprodukálható méretű és tömegű tablettákat készíteni.

#### 2. Összehasonlító példa

(A 4. példa megismétlése sztearinok kezelés alkalmazása nélkül)

A 4. példában leírt módon jártunk el, azzal az eltéréssel, hogy a karbidopa-monohidrát, tejcukor, levodopa és a mikrokristályos cellulóz keverékét metil-metakrilsav-észter-polimer 1,25 tömeg% dibutil-ftalátot is tartalmazó, 12,5 tömeg%-os izopropanolos oldata 262 g mennyiségének és 28 g poli(etilén-glikol) (polimerizációs foka 600) elegyével nedvesítettük át egyenletesen. A továbbiakban a 4. példában leírtak szerint jártunk el. 10 mm átmérőjű, 0,400 tömegű tablettákat készítettünk. Mintegy húsz darab tabletta elkészítése után azt tapasztaltuk, hogy a tabletták felülete homályossá vált, és a tabletta anyagának egy része a bélyegzőhöz tapadt. Így nem tudtuk reprodukálható méretű és tömegű tablettákat készíteni, és a tabletták külső megjelenése sem volt elfogadható.

### SZABADALMI IGÉNYPONT

Eljárás hatóanyagként L-3,4-dihidroxi-fenil-alanint és L-alfa-hidrazino-alfa-metil-3,4-dihidroxi-fenil-propionsavat (3-12):1 tömegarányban, összesen 50–70 tömeg% mennyiségben tartalmazó, megnövelt hatóanyagkioldódású tabletta vagy filmbevonatú tabletta előállítására, a hatóanyagok hidril hígítószerezrel, előnyösen tejcukorral és/vagy mikrokristályos cellulózzal, továbbá a tablettakészítésnél szokásosan alkalmazott segédanyagokkal való összekeverése, a keverék nedvesítése, szárítása, granulálása, a száraz granulátumhoz kívánt esetben további tablettakészítési segédanyag(ok) keverése, a granulátum vagy a keverék tablettázása, és kívánt esetben a kapott tabletták filmbevonása útján, *azzal jellemezve*, hogy a keverék nedvesítését a tabletta tömegére számított 1,5–3% sztearin 2–4 szénatomos alkanollal készített oldatával történő homogenizálással végezzük.