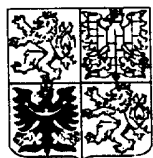


(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2654-94**

(22) Přihlášeno: **03. 05. 93**

(30) Právo přednosti:
06. 05. 92 US 92/879754

(40) Zveřejněno: **15. 02. 95**
(Věstník č. 2/95)

(47) Uděleno: **05. 05. 98**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **17. 06. 98**
(Věstník č. 6/98)

(86) PCT číslo: **PCT/US93/04201**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 93/23017**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 9/20

A 61 K 9/00

(73) Majitel patentu:

JANSSEN PHARMACEUTICA INC.,
Titusville, NJ, US;

(72) Původce vynálezu:

Gole Dilip J., Ann Arbor, MI, US;
Wilkinson Paul K., Ann Arbor, MI, US;
Davies John Desmond, Grosse Pointe
Farms, MI, US;
Levinson R. Saul, Chesterfield, MO, US;

(74) Zástupce:

Čermák Karel JUDr., Národní 32, Praha 1,
11000;

(54) Název vynálezu:

Pevná dávkovací forma

(57) Anotace:

Pevná dávkovací forma zahrnující poresní síť matri-
cového materiálu, který se rychle disperguje ve vodě,
přičemž maticový materiál zahrnuje maticotvorné
činitel zvolené ze souboru zahrnujícího želatinu,
pektin, protein sojové vlákniny a jejich směsi a jednu
nebo více aminokyselin obsahujících 2 až 12 atomů
uhlíku, přičemž množství poměr želatiny, pektinu,
proteinu sojové vlákniny a jejich směsi k aminokyse-
linám leží v rozmezí od 10:1 do 1:5. Tato dávkovací
forma, která se uplatňuje zejména ve farmacii, se
rychle rozpouští ve vodě.

Pevná dávkovací forma

Oblast techniky

5

Vynález se týká farmaceutických a jiných dávkovacích forem, které se vyrábějí odstraňováním zmrazeného pevného rozpouštědla ze zmrazené matricové směsi. Konkrétně se vynález týká pevné dávkovací formy zahrnující porézní síť matricového materiálu, který se rychle disperguje ve vodě, přičemž matricový materiál zahrnuje matricotvorné činidlo zvolené ze souboru zahrnujícího želatinu, pektin, protein sojové vlákniny a jejich směsi a jednu nebo více amino-

10

Dosavadní stav techniky

15

Sušení vymrazováním, tj. lyofilizace, je dobře známý postup, kterého se používá při sušení materiálů citlivých na teplo, aby se ochránily před poškozením teplem. Výroba přípravků obsahujících takové účinné přísady, jako jsou farmaceutické látky, živiny, diagnostické látky, hnojiva a insekticidy, lyofilizací vodných roztoků nebo suspenzí obsahujících tyto biologicky aktivní přísady byla již popsána v dosavadním stavu techniky. Při známých způsobech lyofilizace se materiál zmrazí na velmi nízkou teplotu a potom se provádí jeho sušení sublimací za vysokého vakua.

20

Jedním problémem, který komplikuje použití známých lyofilizačních metod, je jev označovaný názvem praskání lyofilizovaného přípravku. Praskání je obvykle způsobeno napětím, které vzniká v průběhu krystalizace ledu. Praskání je sice vždy nežádoucí, zejména je však nevhodné, když se lyofilizace provádí kapkovou metodou. V takových případech způsobuje popraskání zmrazených kapiček, že vznikají nepoužitelné a nevzhledné popraskané zbytky kapek.

25

Dalším problémem, s nímž se střetávají známé lyofilizační postupy, je úkaz, který bývá označován názvem zpětné tavení. Ke zpětnému tavení dochází, když teplo potřebné v průběhu sušícího procesu roztaví zmrazený materiál. Tím tento jev zcela zlikviduje účel odstraňování vody vymrazováním, tj. sublimací, na rozdíl od opařování. Zpětnému tavení je možno se při konvenčních lyofilizačních postupech vyhnout tím, že se najednou suší omezené množství materiálu v omezené tloušťce, nebo že se používá velmi nízkých teplot, což podstatně prodlužuje dobu, které je zapotřebí pro sublimaci. Ani s těmito omezeními však konvenční lyofilizační postupy nejsou vždy schopny zabránit zpětnému tavení.

30

35

Ještě dalším problémem, který je charakteristický pro konvenční lyofilizační postupy je nedostatečná odolnost lyofilizovaných materiálů proti rozdrčení, tj. tyto materiály mají nízkou pevnost. Lyofilizační metody obvykle poskytují produkty, které se při manipulaci snadno drobí. Byly učiněny různé pokusy jak se tomuto problému vyhnout, přičemž tyto pokusy se zaměřily jednak na techniku vymrazovacího sušení (lyofilizace) a jednak na balicí metody. Tak například v US patentu číslo 4 305 502 je popsán způsob výroby tvářeného výrobku lyofilizací v prohlubni listu filmového materiálu. Takové technologie však nepřekonávají problémy konvenčních lyofilizačních metod, poněvadž získané tablety jsou stále ještě náchylné ke drobení při přenosu do jiných obalů.

40

45

V oblasti farmaceutických přípravků nevykazují známé lyofilizované dávkovací formy vždy dostatečnou rychlostí rozpuštění, když se dostanou do styku s příslušnými rozpouštědly, jako je voda, sliny nebo gastrointestinální tekutiny. Rychlé rozpouštění farmaceutické dávkovací formy může mít rozhodující význam v těch případech, kdy je žádoucí, aby farmaceutické činidlo co nejrychleji vstoupilo do fyziologického systému. Tak například mnoho jednotlivců, zejména dětských a starších pacientů, pociťuje obtíže a nepohodlí při polykání pevné, pomalu se

50

rozpouštějící tablety nebo kapsle. S podobnými obtížemi se stěává podávání farmaceutických přípravků orální cestou zvířatům při jejich veterinárním ošetření.

Byla vyvinuta řada metod lyofilizace farmaceutických dávkovacích forem, za účelem získání dávkovacích forem, které by se rychle rozpouštěly. Těmito problémy se zabývají například patenty USA číslo 2 166 074, 3 234 091, 4 371 516 a 4 302 502 a GB patenty číslo 698 767 a 1 310 824. US patent č. 4 642 093 uvádí způsob výroby lyofilizovaných pěnovitých dávkovacích forem za použití konvenčních lyofilizačních technologií, kterým se získají rychle rozpustné farmaceutické dávkovací formy. Ještě dalším problémem, který je vlastní všem konvenčním lyofilizačním postupům, je nedostatek rovnoměrné porozity u lyofilizovaného produktu. Rovnoměrná porozita u lyofilizovaného produktu má rozhodující význam pro pozdější zavádění účinného činidla do vzniklé lékové formy. Existuje tedy potřeba vyvinout způsob výroby dávkovací formy, při němž by nedocházelo k praskání a zpětnému tavení a při němž by se získával výrobek s vhodnou pevností a porozitou, který by vykazoval po požití vysokou rychlost rozpouštění.

Z WO 91/09591 je známa pevná dávkovací forma takového typu, že zahrnuje porézní síť matricového materiálu, který se rychle disperguje ve vodě, jako například želatiny, dextrinů, různých proteinů, přírodních pryskyřic a dalších látek, jakož jedné nebo více aminokyselin s 2 až 12 atomy uhlíku.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je pevná dávkovací forma zahrnující porézní síť matricového materiálu, který se rychle disperguje ve vodě, přičemž matricový materiál zahrnuje matricotvorné činidlo zvolené ze souboru zahrnujícího želatinu, pektin, protein sojové vlákniny a jejich směsi a jednu nebo více aminokyselin obsahujících 2 až 12 atomů uhlíku, jejíž podstata spočívá v tom, že množstevní poměr želatiny, pektinu, proteinu sojové vlákniny a jejich směsi k aminokyselinám leží v rozmezí od 10 : 1 do 1 : 5. Přednostní aminokyselinou je glycin, zatímco přednostním matricotvorným činidlem je želatina a/nebo pektin. V provedení, kterému se dává obzvláštní přednost, obsahuje dávkovací forma navíc mannitol.

Tato dávkovací forma se vyrábí tak, že se roztok matricového materiálu lyofilizuje nebo podrobí procesu rozpouštění v tuhém stavu. V přednostním provedení tohoto vynálezu roztok matricového materiálu, kterého se používá pro vytvoření dávkovací formy podle tohoto vynálezu, obsahuje od asi 0,1 do asi 15 % hmotnostních matricového materiálu. Roztok matricového materiálu přednostně obsahuje asi 0,1 až asi 3 % hmotnostní matricotvorného činidla, asi 0,5 až asi 10 % hmotnostních jedné nebo více aminokyselin a asi 0,5 až asi 10 % hmotnostních mannitolu.

Pokud se pro výrobu pevné dávkovací formy podle vynálezu používá lyofilizace, může být jakékoliv účinné nebo biologicky účinné činidlo obsažené v této dávkovací formě s výhodou přítomno v potažené formě. Při tomto provedení je účinné nebo biologicky účinné činidlo přítomno v částicové formě a částice tohoto činidla jsou potaženy vhodnými potahovacími činidly za účelem ochrany účinného nebo biologicky účinného činidla před rozpouštědly použitými při výrobě, před vodným prostředím ústní dutiny nebo jiných mukosálních dutin nebo před podmínkami okolního prostředí, které by mohly účinné činidlo rozpustit nebo poškodit. Potahovací činidla mohou být zvolena ze souboru zahrnujícího přírodní a syntetické polymery, které jsou svojí povahou buď hydrofilní, nebo hydrofobní nebo jiné hydrofobní materiály, jako jsou mastné kyseliny, glyceridy, triglyceridy a jejich směsi. Tímto způsobem je možno zamaskovat chuť účinného nebo biologicky účinného činidla a přitom zajistit, aby se pevná dávkovací forma rychle rozpouštěla při styku s fyziologickými rozpouštědly. Jako příklady

účinných činidel, které je možno potahovat, je možno uvést: acetaminofen, ibuprofen, chlorfeniramin maleát, pseudoefedrin a dektromethorfan.

Dávkovací formy podle tohoto vynálezu jsou ve srovnání s dávkovacími formami podle dosavadního stavu techniky poměrně robusní, zejména v tomto případě, že jsou připraveny lyofilizací. Dávkovací formy podle vynálezu také vykazují za podmínek vysoké teploty nebo vlhkosti značně snížené nebo žádné smršťování, ve srovnání s dávkovacími formami podle dosavadního stavu techniky, zejména s formami vyrobenými lyofilizací. Dávkovací formy podle vynálezu se rychle dispergují ve vodě, například v době kratší než je 10 sekund.

Dávkovací formy podle vynálezu je možno také připravovat rozpouštěním v tuhém stavu. Při této metodě se odstraňuje pevné rozpouštědlo ze ztuhlých vzorků. Obvykle se postupuje tak, že se jedno nebo více dodávkových matricových činidel (a popřípadě dodávaný vzorek) rozpustí nebo disperguje v prvním rozpouštědle, vzniklý roztok se nechá ztuhnout a potom uvede do styku s druhým rozpouštědlem při teplotě stejné nebo vyšší než je teplota tuhnutí druhého rozpouštědla a při teplotě stejné nebo nižší než je teplota tuhnutí prvního rozpouštědla. První rozpouštědlo ve ztuhlém stavu je v podstatě mísitelné s druhým rozpouštědlem, zatímco matricotvorná látka (a vzorek, pokud je přítomen) jsou ve druhém rozpouštědle v podstatě nerozpustné. První rozpouštědlo se tím v podstatě odstraní ze ztuhlé matrice, přičemž se získá tuhá matrice (popřípadě obsahující vzorek), která v podstatě neobsahuje první rozpouštědlo.

Může se též postupovat tak, že se jedno nebo více matricotvorných činidel (a popřípadě dodávaný vzorek) disperguje nebo rozpustí v prvním rozpouštědle a potom se jednotkový objem vzniklého roztoku nebo disperze nechá ztuhnout. Ztuhlý jednotkový objem se uvede do styku s druhým rozpouštědlem způsobem, který je popsán v předcházejícím odstavci. Při jedné variantě se může takto vyrobená dávkovací forma uvést do styku s bioaktivním činidlem, za vzniku dávkovací formy, v níž je dispergováno specifické množství bioaktivního činidla.

Dalším předmětem tohoto vynálezu je pevný nosičový systém pro chemikálie, který může uživatel přidat k médiu, přičemž okamžitě získá roztok nebo disperzi požadované koncentrace. Dalším přídatným předmětem vynálezu jsou dávkovací formy zahrnující účinné přísady, jako jsou farmaceutická činidla, živiny, diagnostické látky, cukrovinky, hnojiva a insekticidy.

Při výrobě dávkovacích forem podle vynálezu dochází k minimálnímu praskání nebo zpětnému tavení vyráběného vzorku. Tyto dávkovací formy vykazují vysokou rychlost rozpouštění ve vhodných rozpouštědlech, mají rovnoměrnou porozitu a vhodnou manipulační pevnost, tj. vzdorují rozpadu nebo rozdrobení za normálních podmínek výroby a manipulace.

Dávkovací formy podle tohoto vynálezu a zejména ty z nich, které obsahují glycin jako jednu ze složek matrice, mají tyto výhody: rychle se rozpouštějí a rozpadají, poskytují příjemnou chuť a pocit v ústech, jsou nutričně hodnotné, mají nízký energetický obsah a jsou nekariogenní. V oblasti farmaceutických aplikací se dávkovací formy podle vynálezu rychle rozpouštějí při styku s fyziologickými rozpouštědly, jako je voda, sliny nebo gastrointestinální tekutiny. Po požití tedy farmaceutické dávkovací formy podle vynálezu zajišťují rychlejší dispergaci farmaceutického činidla v těle.

Pro farmaceutické aplikace mohou dávkovací formy zahrnovat formy s mukoadhezivními vlastnostmi a formy, které jsou upraveny tak, že uvolňují léčivo regulovanou rychlostí. Přitom jsou tyto dávkovací formy upravené jako formy pro dodávání léčiv do očního, vaginálního, rektálního nebo jiného otvoru těla, jako pevné dávkovací formy nahrazující kapalně přípravky, jako suché medikované přípravky pro topikální aplikaci po znovuzpouštění (rekonstituci), jako přípravky v podobě medikovaných jednotek nebo listů pro topikální aplikaci, jako přípravky upravené tak, že umožňují pacientovi přijatelným způsobem dodávat léčiva s nepříjemnými

organoleptickými vlastnostmi nebo jako dávkovací formy pro orální podávání léčiv osobám, které obtížně polykají tablety nebo kapsle.

Jednotlivá provedení tohoto vynálezu lze využívat pro různých aplikacích. Aplikace v potravinářském průmyslu zahrnují výrobu a úpravu sušených výrobků, které se skládají ze složek potravy; způsob selektivní extrakce materiálu v tuhé formě v průběhu sušení; výrobu cukrovinek; a výrobu dávkovacích jednotek, které slouží k modifikaci vlastností (například chuti, barvy atd.) nebo kvality pitné vody. Veterinární aplikace zahrnují výrobu dávkovacích jednotek pro veterinární použití; výrobu přípravků pro použití v akváriích a výrobu krmiv. Kosmetické aplikace zahrnují výrobu suchých systémů, které po resolvací (znovurozpuštění či rekonstituci), slouží medicínálnímu a kosmetickému použití. Diagnostické aplikace zahrnují enzymy a kofaktory a biochemické nosičové systémy. Sanitární aplikace zahrnují například výrobu dávkovacích jednotek pro čištění vody nebo výrobu parfémových nosičů pro osobní použití a pro použití v domácnosti nebo průmyslu. Jiné aplikace zahrnují rekonstituovatelné nosiče jednotky pro aplikace pigmentů v nátěrových hmotách nebo pro umělecké použití. Zemědělské a zahradní aplikace zahrnují výrobu vyžadující uvolňování účinných přísad za přítomnosti závlžkové vody nebo deště. Z dalších aplikací je možno uvést výrobu snadno odstranitelného tvářecího nebo modelářského materiálu nebo výrobu snadno odstranitelných distančních prvků a/nebo upevňovacích prvků ve stavebnictví a při výrobě.

Přestože se následující popis zaměřuje na zavádění farmaceutických činidel, jako účinných látek, je třeba chápat, že žádoucí vlastností dávkovacích forem podle vynálezu a způsobů jejich výroby je možno s výhodou využít ve spojení s mnoha různými typy účinných činidel.

Způsob rozpouštění v tuhém stavu, kterým se vyrábějí dodávková matrice a dávkovací formy, se zahajuje tím, že se vyrobí směs alespoň jednoho matricotvorného činidla a prvního rozpouštědla. Tato směs může mít vodnou povahu a může obsahovat různé chemikálie, léčiva a pomocné látky ve vhodném prvním rozpouštědle. Výhodná směs se regulovanou rychlostí ochladí, až úplně ztuhne, a potom se ponoří do vhodného druhého rozpouštědla, při teplotě nižší než je teplota tání prvního rozpouštědla. Ztuhlé první rozpouštědlo se v podstatě rozpustí ve druhém rozpouštědle, čímž vznikne tuhý produkt, který je v podstatě prostý prvního rozpouštědla a který v matrici obsahuje chemikálie a léčiva přítomná v původní směsi. Zbytky druhého rozpouštědla je možno odpařit po vyjmutí matrice z lázně druhého rozpouštědla. Alternativně je možno zbytky druhého rozpouštědla odstranit tak, že se vzorek uvede do styku s jedním nebo více přídavnými rozpouštědly, která mají vyšší těkavost než druhé rozpouštědlo.

Různé přísady, které je možno přidávat do výchozí směsi, mnohou zahrnovat matricotvorná činidla a sekundární složky. Matricotvorná činidla, která se hodí pro účely tohoto vynálezu, zahrnují materiály odvozené od živočišných nebo rostlinných proteinů, jako jsou želatiny, dextriny a proteiny semen soji, pšenice a psyllia; pryskyřice, jako je klovatina, guarová pryskyřice, agar a xanthany; polysacharidy; algináty; karboxymethylcelulózy; karagenany; dextrany; pektiny; syntetické polymery, jako je polyvinylpyrrolidon; a polypeptid/proteinové nebo polysacharidové komplexy, jako jsou komplexy želatiny s klovatinou.

Z jiných matricotvorných činidel, která se hodí pro použití při tomto vynálezu, je možno uvést cukry, jako je mannitol, dextróza, laktóza a galaktóza; cyklické cukry, jako je cyklodextrin; anorganické soli, jako je fosforečnan sodný, chlorid sodný a křemičitan hlinitý; a aminokyseliny obsahující 2 až 12 atomů uhlíku, jako je glycin, L-alanin, L-arparagová kyselina, L-glutamová kyselina, L-hydroxyprolin, L-isoleucin, L-leucin a L-fenylalanin. Odborníkům v tomto oboru je zřejmé, jakých dalších vhodných matricotvorných činidel je možno použít při provádění způsobu podle vynálezu.

Jedno nebo více matricotvorných činidel se může do roztoku nebo suspenze zavést před jejím ztuhnutím. Matricotvorné činidlo může být přítomno jako složka nahrazující povrchově aktivní

látku nebo jako přídavná složka. Kromě toho, že vytváří matici, může matricotvorné činidlo napomáhat při udržování disperze účinných přísad v roztoku nebo v suspenzi. To je obzvláště vhodné v případě, že použité účinné činidlo, které není dostatečně rozpustné ve vodě, musí být suspendováno, spíše než rozpouštěno.

5

K přípravku je možno také přidávat sekundární složky, jako jsou konzervační látky, aromatizační látky, antioxidanty, povrchově aktivní látky, sladidla, látky zvyšující viskozitu nebo barvicí činidla. Jako jiné sekundární složky je možno uvést účinná nebo bioaktivní činidla, která mají být dávkovaná nebo dodávána. Taková účinná činidla mohou zahrnovat farmaceutická činidla, živiny, vitaminy, minerály, diagnostické látky, hnojiva a insekticidy. Jako příklady farmaceutických činidel, která je možno zavádět do počáteční směsi, je možno uvést chlorifeniramin maleát, pseudofedrin, detromethorfan, meklizin, dihydrochlorid, haloperidol, albuterol sulfát, dimethydrinát a benzodiazepiny, jako je diazepam, lorazepam a jejich kongenery. Je však třeba si uvědomit, že v souvislosti s tímto vynálezem je možno v podstatě používat jakéhokoliv farmaceutického činidla buď tak, že se toto činidlo přidá do směsi před tuhnutím, nebo že se zavede dodatečně do předem vytvořené placebové dodávkové matrice nebo dávkovací formy.

20

Rychlost, jakou se vyrobený vzorek podle vynálezu rozpouští, je do značné míry závislá na volbě matricotvorného činidla nebo činidel a jejich koncentraci. Dávkovací formy o velikosti uvedené v následujících příkladech se budou rozpouštět nebo dispergovat dosti rychle, například za dobu kratší než asi 10 sekund, nebo ještě rychleji, například za dobu kratší než asi 5 sekund, nebo za dobu dokonce ještě kratší, například asi 3 sekund. Jako sloučeniny (jednotlivě nebo v kombinaci), kterých je možno používat jako matricotvorného materiálu při výrobě placeb nebo maticí, je možno uvést hydroxyethylcelulózu, sodnou sůl karboxymethylcelulózy, mikrokrytalickou celulózu, pevné složky kukuřičného sirupu, maltriny (maltodextriny), polydextrózy, pektiny, karagenan, agar, chitosan, karobovou pryskyřici, xanthanovou pryskyřici, tragant, guarovou pryskyřici, konjakovou moučku, rýžovou mouku, pšeničný gluten, škrobový glykolát sodný, želatinu (farmaceutické nebo potravinářské kvality), protein sojové vlákniny, bramborový protein, papain, křenovou peroxidasu, glycin, mannitol, cyklodextriny (včetně beta-cyklo-dextrinu a hydroxypropyl-beta-cyklo-dextrinu), sacharózu, xylitol, galaktózu, dextrózu, polygalakturonovou kyselinu, křemičitan hořečnatý-hlinitý, křemičitan hořečnatý a přírodní jíl.

35

Přednostní matricotvorná činidla zahrnují želatiny farmaceutické jakosti, pektiny (nehydrolyzované, zčásti hydrolyzované nebo hydrolyzované), glycin a mannitol, jednotlivě nebo ve směsích.

40

Dalším předmětem tohoto vynálezu jsou zlepšené pevné dávkovací formy takového typu, že zahrnují porézní síť matricového materiálu, která se rychle disperguje ve vodě, zejména rychleji než za dobu asi 10 sekund. Matricový materiál v těchto dávkovacích formách se skládá z přinejmenším asi 0,1 % hmotnostního matricotvorného činidla zvoleného ze souboru zahrnujícího želatinu, pektin, protein sojového vlákna a jejich směsi a jednu nebo více aminokyselin obsahujících asi 1 až 12 atomů uhlíku. Tyto aminokyseliny zahrnují například glycin, L-alanin, L-asparagovou kyselinu, L-glutamovou kyselinu, L-hydroxyprolin, L-isoleucin, L-leucin a L-fenylalanin.

45

50

Přednostní kombinací matricotvorných činidel je želatina ve spojení s jednou nebo více aminokyselin, obsahujících 2 až 12 atomů uhlíku, zejména glycinem. V těchto kombinacích je vzájemný poměr alespoň jedné aminokyseliny k rozpouštědлу, kterého se používá pro výrobu roztoku matrice, v rozmezí od asi 1 : 18 do asi 1 : 180, zejména od asi 1 : 30 do asi 1 : 100. Tento poměr je hmotnostní a vztahuje se na vlhký základ. Tyto matricotvorné materiály mohou dále zahrnovat cukry, jako je mannitol, dextróza, laktóza, galaktóza, trehalóza a cyklické cukry, jako jsou cyklodextriny nebo substituované cyklodextriny, zejména mannitol. Jako kombinaci matricotvorných činidel, které se dává obzvláštní přednost, je možno uvést želatinu, glycin a mannitol.

5 Roztok nebo suspenze, z nichž se vytváří dávkovací forma podle vynálezu, může dále obsahovat sekundární složky uvedené výše a také xanthanovou pryskyřici a polymery na bázi kyseliny polyakrylové a jejích solí (také označené názvem karomery nebo karboxyvinyllové polymery, například Carbopol^(R)), které se mohou přidávat například pro zvýšení viskozity.

10 Vzájemný poměr látek v těchto kombinacích se může v určitém rozsahu měnit. Poměr množství želatiny, pektinu nebo proteinu sojové vlákniny k aminokyselině může být zejména v rozmezí od asi 10 : 1 do 1 : 5, zvláště pak od 5 : 1 do 1 : 3 a s výhodou do 3 : 1 do 1 : 1, přičemž nejvýhodnější poměr je 1,5 : 1. Poměr množství mannitolu k želatině, pektinu, proteinu sojové vlákniny nebo jejich směsi je v rozmezí od 5 : 1 do 1 : 5, zejména od 2 : 1 do 1 : 2, přičemž nejvýhodnější poměr je 1,5 : 2.

15 Roztok nebo disperze látek pro výrobu matrice obsahuje 0,1 až 15, zejména 1 až 3 a zvláště pak 1,2 až 2,5 % hmotnostního želatiny, pektinu, proteinu sojového vlákna nebo jejich směsi. Dále obsahuje 0,1 až 10 zejména 1 až 2,5 % hmotnostního aminokyseliny a 0,1 až 10, zejména 1 až 3,0 % hmotnostního mannitolu, přičemž zbytek tvoří rozpouštědlo. Typický hmotnostní poměr rozpouštědla nebo dispergačního činidla k nerozpouštědlovým složkám leží v rozmezí od asi 5 do 50, zejména od asi 10 do 30 a například má hodnotu asi 20.

20 Podle vynálezu je možno používat různých koncentrací matricotvorných činidel. Přednostní koncentrace matricotvorných činidel ve vhodném rozpouštědle jsou přibližně 0,1 až 15 % hmotnostních. Výhodnější je koncentrace 0,5 až 4 % hmotnostní. Optimálních výsledků se při uplatnění vynálezu v oboru farmaceutických aplikací dosahuje za použití vodného roztoku daného matricotvorného činidla, který má koncentraci přibližně 2 % hmotnostní.

30 Koncentrace sekundárních složek zavedených do počáteční směsi jsou omezeny především jejich rozpustností v použitém rozpouštědle. Požadovaná koncentrace je určena množstvím činidla, které má být do dávkovací formy zavedeno. Z toho důvodu může koncentrace těchto složek v počáteční směsi kolísat v rozmezí od asi 0,0001 do 20 %.

35 Podle vynálezu je možno používat různých rozpouštědel. První rozpouštědlo musí být zvoleno tak, aby rozpouštědlo a/nebo dispergovalo matricotvorná činidla a různá jiná činidla, která mají být obsažena ve vzorku. Kromě toho první rozpouštědlo musí mít teplotu tuhnutí vyšší než je teplota tuhnutí druhého rozpouštědla. Přednostním prvním rozpouštědlem je voda a dalšími vhodnými prvními rozpouštědly jsou polyethylenglykoly, karboxypolymethyleny, terc.butanol, acetonitril, acetamid a fenol. První rozpouštědlo může být též tvořeno vhodnou kombinací kterýchkoliv z těchto rozpouštědel, jako například směsí vody a terc.butanolu.

40 Druhé rozpouštědlo by mělo působit jako rozpouštědlo pro ztuhlé první rozpouštědlo. Je výhodné, aby mělo toto druhé rozpouštědlo také teplotu tuhnutí nižší než je teplota tuhnutí prvního rozpouštědla. Když se má získat v podstatě suchý vzorek, jako je placebo nebo dávkovací forma, je výhodné, aby mělo druhé rozpouštědlo poměrně nízkou teplotu varu nebo poměrně vysokou tenzi par, aby se rychle odpařilo z vyrobeného vzorku. Přednostní druhá rozpouštědla mají tedy teplotu varu nebo tenzi par takovou, aby se rozpouštědlo snadno odpařilo za atmosférického nebo sníženého tlaku. Jako přednostní druhá rozpouštědla pro použití v kombinaci s vodou, jako prvním rozpouštědlem, je možno uvést látky, které jsou mísitelné s vodou. Těchto látek se může používat v pevném, kapalném nebo plynném stavu. Odborníkům v tomto oboru je však zřejmé, že může být žádoucí vyrobit různé pevné přípravky, které nejsou suché, nýbrž obsahují podstatné množství kapaliny, která je v nich dispergována. Jako druhého rozpouštědla lze tedy použít i rozpouštědla s poměrně vysokou teplotou varu, jako je například dimethylformamid nebo ethylenglykol.

Je výhodné, když jsou složky dávkovací formy (matricotvorná činidla a sekundární složky) v podstatě nerozpustné ve druhém rozpouštědle, tj. když druhé rozpouštědlo nerozpouští složky vzorku. V závislosti na druhu těchto složek je tedy možno jako druhého rozpouštědla použít například methanolu, ethanolu, acetonu, vody, isopropylalkoholu, methylisobutylketonu a kapalného oxidu uhličitého. Druhé rozpouštědlo může být tvořeno též různými směsmi výše uvedených rozpouštědel. Při způsobu podle vynálezu se může používat různých kombinací prvního a druhého rozpouštědla. Přednostním systémem prvního a druhého rozpouštědla pro farmaceutické účely je systém voda/absolutní ethanol. V závislosti na složkách vzorku je možno používat i jiných systémů. Jako příklady jiných vhodných systémů první rozpouštědlo/druhé rozpouštědlo, je možno uvést systémy terc.butylalkohol/voda, acetamid/methanol, fenol/isobutylketon a polyethylenglykol/alkohol.

Směsi, které se mají nechat ztuhnout, mohou mít různou podobu. Může se jednat o roztoky, suspenze, disperze, emulze nebo pěny. Odborníci v tomto oboru jsou si vědomi vhodných způsobů, jakými se tyto směsi mohou vyrobit. Pěnový vzorek se může vyrobit dispergací plynu v kapalině. Přednostní způsob výroby takových pěn je popsán v US patentu číslo 4 642 903.

Směs se může nechat ztuhnout za použití jakéhokoli vhodného způsobu chlazení. Tak například se může směs převést do předem vytvořených forem a potom se tyto formy chladí na polici mrazicího boxu. Alternativně se mohou formy obsahující tuto směs vést proudem chladného plynu nebo páry, jako je kapalný dusík v mrazicím tunelu. Přednostním způsobem, kterého se používá při tuhnutí směsi ve formách, spočívá v tom, že se formy obklopí suchým ledem a v tomto stavu se nechají tak dlouho, dokud jejich obsah neztuhne. Místo toho, že by se používalo forem, mohou se směsi nechat také ztuhnout v podobě kapek. Tak například se může směs čerpat nebo vést působením tíže do otvoru, tak aby vznikly kapky, kuličky nebo rozpraš malých částic. Tyto kapky je potom možno nechat ztuhnout tím, že se vedou chladným plynem nebo kapalinou, například proudem kapalného dusíku nebo jeho páry. Další možnost spočívá v tuhnutí kapek směsi ve vychlazené kapalině, která je s touto směsí nemísitelná. V takových případech se relativní hustoty kapaliny a směsi volí tak, aby kapky mohly chladnou nemísitelnou kapalinou projít v průběhu svého tuhnutí nebo, alternativně, aby ztuhlé kapky plavaly na povrchu vychlazené nemísitelné kapaliny. Tato druhá alternativa, při níž ztuhlý produkt plave, usnadňuje shromažďování ztuhlých kapek. Jako příklad kapaliny, kterou lze vychladit a která je nemísitelná s většinou převážně vodných směsí, je možno uvést trichlorethylen.

Výsledná ztuhlá směs se uvádí do styku s druhým rozpouštědlem a při tomto styku se ztuhlé první rozpouštědlo rozpouští ve druhém rozpouštědle. Kontaktní doba závisí na množství prvního rozpouštědla, které se má ze ztuhlé směsi rozpustit. Množství prvního rozpouštědla má pak vztah k velikosti částic ztuhlé směsi. Potřebná doba je dále závislá na teplotě druhého rozpouštědla.

Je výhodné, když má druhé rozpouštědlo teplotu nižší než je teplota tuhnutí prvního rozpouštědla. Tak například, když se používá systému voda/ethanol, může být teplota druhého rozpouštědla asi 0 až -100 °C. Přednostní teplota pro tento systém je asi -4 až -20 °C.

V jiných systémech má druhé rozpouštědlo přednostně teplotu o asi 1 až 100 °C nižší než je teplota tuhnutí prvního rozpouštědla. Výhodnější teplota druhého rozpouštědla je asi o 4 až 20 °C nižší než je teplota tuhnutí prvního rozpouštědla. Za těchto teplot by mělo být množství druhého rozpouštědla, kterého je zapotřebí pro rozpuštění prvního rozpouštědla, v rozmezí do asi 2- do 40-násobku celkové hmotnosti vyráběné dodávkové matrice nebo dávkovací formy.

Přednostní hmotnost druhého rozpouštědla pro použití při teplotě o asi 10 až 20 °C nižší než je teplota tání prvního rozpouštědla, je přibližně 4- až 6-násobkem celkové hmotnosti vyráběné dávkovací formy nebo matrice.

Předností množství ethanolu pro použití při teplotě -4 až -20 °C je přibližně 20-násobkem hmotnosti vyráběného vzorku. Tak například pro výrobu čtyřiceti jednomililitrových maticí se používá asi 800 g ethanolu. Za použití těchto přednostních teplot a náváhek druhého rozpouštědla bude kontaktní doba matrice s druhým rozpouštědlem přibližně 1 až 20 hodin. V případě systému voda/ethanol je přednostní kontaktní doba asi 2 až 10 hodin. U větších velikostí je třeba prodloužit kontaktní dobu. Tyto přednostní kontaktní doby a teploty umožňují dosáhnout u vyráběného přípravku maximální pevnost a porozity. Pro kontaktování zmrazené dávkovací jednotky nebo matrice s druhým rozpouštědlem jsou k dispozici různé metody. Tak například je možno přípravek ponořit do rozpouštědlové lázně nebo přípravek s rozpouštědlem rozprašovat. Přednostní způsob kontaktování pevné směsi s druhým rozpouštědlem se provádí máčením.

Těsného styku druhého rozpouštědla s dávkovací formou se dosahuje kontinuálním nebo přerušovaným mícháním druhého rozpouštědla se vzorkem nebo přečerpáváním druhého rozpouštědla nádobou obsahující vzorek, přičemž druhé rozpouštědlo se popřípadě může recirkulovat. Alternativně se rozpouštění prvního rozpouštědla může napomáhat mikrovlnami.

Po oddělení výsledného vyrobeného vzorku nebo produktu z druhého rozpouštědla se získá vzorek nebo dávkovací forma s rovnoměrnou porozitou a vysokou odolností proti drobení. Získaný produkt nebo přípravek je možno ihned poté používat, balit nebo skladovat.

Alternativně se mohou případné zbytky druhého rozpouštědla odstraňovat tím, že se produkt umístí za sníženého tlaku do vakuové komory, že se těkavé druhé rozpouštědlo vystaví působení atmosféry při normální nebo zvýšené teplotě nebo že se přes vzorek za normální nebo zvýšené teploty vede proud vzduchu nebo dusíku, který lze popřípadě recirkulovat. Alternativně se též může použít sušení, které se povzbuzuje mikrovlnami.

Při jiném provedení se produkt může, za účelem odstranění případných zbytků druhého rozpouštědla, uvést do styku s třetím rozpouštědlem. Je výhodné, aby bylo třetí rozpouštědlo těkavější než druhé rozpouštědlo, aby se snadno z produktu odpařilo. Třetí rozpouštědlo je s výhodou v podstatě nemísitelné se složkami produktu.

Přípravky obsahující činidla, jako například chemické látky nebo léčiva, které jsou nerozpustné v druhém, tj. rozpouštěcím rozpouštědle, je možno vyrábět tak, že se tyto látky nebo léčiva přímo přidávají k disperzi nebo roztoku před tuhnutím. Účinná činidla, která jsou značně rozpustná ve druhém rozpouštědle, by se však neměla přidávat k počáteční směsi, poněvadž by se jejich část mohla ztratit rozpuštěním v druhém rozpouštědle ve stupni procesu, při němž se první rozpouštědlo rozpouští ve druhém rozpouštědle. Dávkovací formy nebo matrice s obsahem takových chemikálií nebo léčiv se mohou s výhodou připravovat tak, že se nejprve vyrobí placebová, tj. „prázdná“ dávkovací forma, která se potom uvede do styku se specifickým množstvím účinného činidla v jednotkovém objemu vhodného rozpouštědla. Taková účinná činidla mohou být zavedena do placeba ve formě roztoku, suspenze, disperze nebo emulze tohoto činidla v nosičovém rozpouštědle, které je nemísitelné s materiálem placeba. Přitom se účinné činidlo v podstatě rozdělí v placebo. Nosičové rozpouštědlo se potom nechá odpařit za normálního tlaku a normální nebo zvýšené teploty tím, že se přes dávkovací formu vede při normální nebo zvýšené teplotě proud vzduchu nebo dusíku, nebo že se dávkovací forma umístí do vakuové komory, v níž se udržuje za sníženého tlaku při normální nebo zvýšené teplotě. Alternativně se může odpařování napomáhat mikrovlnami. Dávkovací forma se také může alternativně umístit do vakuové komory, aby se odstranily zbytky nosičového rozpouštědla.

Účinná činidla, která lze dodatečně zavádět do placeba, zahrnují sekundární složky, které je možno přidávat k počáteční směsi před výrobou. Koncentrace těchto činidel v roztoku, kterého se používá pro dodatečné zavádění činidel do placeba, je určeno množstvím činidla, které má být ve výsledné dávkovací formě obsaženo. Tato koncentrace je omezena pouze rozpustností činidla v roztoku, přesto že většinu omezení, které nižší rozpustnost způsobuje, je možno překonat tím,

že se placebo zpracovává roztokem několikrát v sérii, nebo že se místo roztoku použije suspenze. Koncentrace účinné látky může být tedy v rozmezí od asi 0,001 do 20 % nebo může být i vyšší. Koncentrace účinného činidla ve výsledné dávkovací formě, ať již je vyrobena tak, že se účinné činidlo zavádí dodatečně nebo že se konvenčním způsobem zavádí do výchozí směsi, je závislá na množství účinného činidla, které má být do vyrobené dávkovací formy zavedeno. Tato koncentrace je omezena rozpustností účinného činidla v rozpouštědle, přestože je možno zpracovávat dávkovací formy sériově v několika zaváděcích cyklech, aby se koncentrace zvýšila na požadovanou úroveň. Kromě toho je možné účinné činidlo dodatečně zavádět do placeba ve formě suspenze. Koncentrace účinného činidla ve výsledné matici nebo dávkovací formě může díky tomu ležet v rozmezí od méně než 0,01 % do více než 300 % hmotnostních, vztaženo na dávkovací formu.

Dávkovací formy je způsobem podle vynálezu možno vyrábět s rozměry v širokém rozmezí od asi 0,25 do asi 30 ml nebo gramů. Velké dávkovací formy se mohou s výhodou vyrábět technologií rozpouštění v tuhém stavu, při níž je možno se vyhnout dlouhým sušicím dobám, které by v tomto případě vyžadovala lyofilizace.

Používá-li se lyofilizace, je výhodné zmrazit roztok matricového materiálu ve formách, které jsou opatřeny povlakem umožňujícím snadné vyjmutí zmrazeného materiálu. Přednostní formy jsou zhotoveny z polypropylenu plněného mastkem, na jejichž povrchu, který přichází do styku s roztokem matricového materiálu, je navařena vrstva silikonu/simethikonu.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhodně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezuje.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Želatina (farmaceutické kvality) (15 g), mannitol (20 g), aspartam (20 g) a L-alanin (10 g) se za konstatního míchání rozpustí v 935 g vody. Výsledný roztok se pečlivě převede do forem o kapacita 1 g. Formy s jejich obsahem se asi 1 hodinu chladí suchým ledem nebo se rychle zchladí v mrazicím tunelu, kterým prochází chladný plyn. Voda v podobě ledu se odstraní vhodným způsobem (buď rozpouštěním v tuhém stavu nebo lyofilizací). Takto vyrobený vzorek je tvořen sítí nosičového materiálu, která se při orálním podání rychle rozpadne. Každý z vyrobených vzorků váží 65 mg. Způsob je možno opakovat, přičemž se L-alanin nahradí L-asparagovou kyselinou, L-glutamovou kyselinou, L-hydroxyprolinem, L-isileucinem, L-leucinem nebo L-fenylalaninem, buď jednotlivě nebo v kombinaci.

Příklad 2

Látka A:

Pektin (20 g) se rozpustí ve vodě za zahřívání a stálého míchání. Vzniklý roztok se 15 minut zahřívá v autoklávu na 121 °C. Takto zpracovaný roztok se nechá zchladnout na teplotu místnosti a potom se vhodným způsobem vysuší. Vysušený, v autoklávu zpracovaný, pektin se promyje ethanolem. Pektin promytý ethanolem se odfiltruje a vhodným způsobem vysuší. Promytého práškového pektinu se použije výrobě látky o složení B.

Látka B:

Suchý pektin promytý ethanolem (12 g), pektin (5 g), mannitol (20 g), aspartam (5 g) a L-alanin (20 g) se za konstantního míchání rozpustí v 938 g purifikované vody. Vzniklý roztok se
 5 zpracuje způsobem popsaným v příkladu 1. Vyrobený vzorek váží 62 mg a rychle se rozpustí ve vodě a v ústech.

Příklad 3

10 Mannitol (20 g), L-glutamová kyselina (25 g) a aspartam (5 g) se rozpustí v 942 g purifikované vody. Ve vzniklém roztoku se disperguje protein sojové vlákniny (30 g) a xanthanová pryskyřice (0,5 g). Vzniklá disperze se zpracuje způsobem popsaným v příkladu 1. Vyrobený vzorek je tvořen sítí nosičového materiálu, která se rychle (za 1 až 5 sekund) rozpadne při orálním podání.
 15 Každý vyrobený vzorek váží 58 mg.

Příklad 4

20 Želatina (farmaceutické jakosti) (15 g), glycin (10 g), mannitol (20 g), aspartam (13,2 g), kyselina glutamová (2 g), žluť D & C č. 10 (0,02 g) a červeň FD & C č. 40 (0,02 g) se rozpustí za zahřívání a stálého míchání v purifikované vodě (564,3 g). Výsledný roztok se nechá zchladnout na teplotu místnosti. K 624,6 g tohoto roztoku se za konstantního míchání přidá 3 g oranž
 25 sušené rozprašovací sušením, 1 g přírodního a umělého prosladidla a 11 g umělé malinové příchuti. Směs se míchá tak dlouho, dokud nevznikne homogenní disperze.

V této aromatizované směsi se rovnoměrně suspenduje jemný práškový acetaminofen, který je tvořen účinnou přísadou zapouzdřenou do hydrofobní matrice, jako jsou mastné kyseliny a jejich
 30 glyceridy. Výsledná suspenze se převede do forem o objemu 1,5 ml. Formy s jejich obsahem se zmrazí v mrazicím tunelu, kterým prochází chladicí plyn. Voda v podobě ledu se odstraní lyofilizací. Přitom vznikne vzorek, tj. síť nosičového materiálu, která se při orálním podání rychle rozpadne. Každý z vyrobených jednotek obsahuje 250 mg acetaminogenu.

35 Příklad 5

Želatina (farmaceutické jakosti) (15 g), glycin (10 g), mannitol (20 g), aspartam (13,3 g), kyselina glutamová (2 g), žluť D & C č. 10 (0,02 g) zeleň D & C č. 5 (0,02 g) se za zahřívání a konstantního míchání rozpustí v purifikované vodě (597,5 g). Výsledný roztok se nechá
 40 zchladnout na teplotu místnosti. Ke 664,9 g tohoto roztoku se za konstantního míchání přidá 7,5 g medového-citronového-lyptového aroma a 1 g přírodních a umělých aromat. Směs se míchá tak dlouho, dokud nevznikne homogenní disperze.

V této aromatizované směsi se rovnoměrně suspenduje jemný práškový ibuprofen, který je tvořen účinnou přísadou zapouzdřenou do hydrofobní matrice, jako jsou mastné kyseliny, a jejich
 45 glyceridy. Výsledná suspenze se převede do forem o objemu 1,5 ml. Formy s jejich obsahem se zmrazí v mrazicím tunelu, kterým prochází chladicí plyn. Voda v podobě ledu se odstraní lyofilizací. Přitom vznikne vzorek, tj. síť nosičového materiálu, která se při orálním podání rychle rozpadne. Každá z vyrobených jednotek obsahuje 200 mg ibuprofenu.

Příklad 6

Želatina (farmaceutické jakosti) (15 g), glycin (10 g), mannitol (20 g), aspartam (13,3 g), kyselina glutamová (2 g), zeleň FD & C č. 3 (0,01 g) a červeň FD & C č. 40 (0,02 g) se za zahřívání a konstantního míchání rozpustí v purifikované vodě (761,7 g). Výsledný roztok se nechá zchladnout na teplotu místnosti. Ke 822 g tohoto roztoku se za konstantního míchání přidá 3 g umělého hroznového aroma a 1 g přírodních a umělých prosladidlových aromat. Směs se míchá tak dlouho, dokud nevznikne homogenní disperze.

V této aromatizované směsi se rovnoměrně suspenduje jemný práškovitý fenypropanolamin hydrochlorid/chlorfeniramin maleát, který je tvořen účinnou přísadou zapouzdřenou do hydrofobní matrice, jako jsou mastné kyseliny a jejich glyceridy. Výsledná suspenze se převede do forem o objemu 0,5 ml. Formy s jejich obsahem se zmrazí v mrazicím tunelu, kterým prochází chladicí plyn. Voda v podobě ledu se odstraní lyofilizací. Přitom vznikne vzorek, tj. síť nosičového materiálu, která se při orálním podání rychle rozpadne. Každá z vyrobených jednotek obsahuje 25 mg fenypropanolamin hydrochloridu a 4 mg chlorfeniramin maleátu.

Příklad 7

Želatina (farmaceutické jakosti) (15 g), glycin (10 g), mannitol (20 g), aspartam (13,3 g) a kyselina glutamová (2 g) se za zahřívání a konstantního míchání rozpustí v purifikované vodě (665,5 g). Výsledný roztok se nechá zchladnout na teplotu místnosti. Ke 725,8 g tohoto roztoku se za konstantního míchání přidá 5 g methollyptového aroma. Směs se míchá tak dlouho, dokud nevznikne homogenní disperze.

V této aromatizované směsi se rovnoměrně suspenduje jemný práškovitý pseudoefedrin hydrochlorid, který je tvořen účinnou přísadou zapouzdřenou do hydrofobní matrice, jako jsou mastné kyseliny a jejich glyceridy. Výsledná suspenze se převede do forem o objemu 1,5 ml. Formy s jejich obsahem se zmrazí v mrazicím tunelu, kterým prochází chladicí plyn. Voda v podobě ledu se odstraní lyofilizací. Přitom vznikne vzorek, tj. síť nosičového materiálu, která se při orálním podání rychle rozpadne. Každá z vyrobených jednotek obsahuje 60 mg pseudoefedrin hydrochloridu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Pevná dávkovací forma zahrnující porézní síť matricového materiálu, který se rychle disperguje ve vodě, přičemž matricový materiál zahrnuje matricotvorné činidlo zvolené ze souboru zahrnujícího želatinu, pektin, protein sojové vlákniny a jejich směsi a jednu nebo více aminokyselin obsahujících 2 až 12 atomů uhlíku, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že množství poměr želatiny, pektinu, proteinu sojové vlákniny a jejich směsi k aminokyselinám leží v rozmezí od 10 : 1 do 1 : 5.

2. Dávkovací forma podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako aminokyseliny obsahuje L-asparagovou kyselinu, L-glutamovou kyselinu, L-hydroxyprolin, L-isoleucin, L-leucin a/nebo L-fenylalanin.

3. Dávkovací forma podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že přidavně obsahuje cukr zvolený ze souboru zahrnujícího mannitol, dextrózu, laktózu, galaktózu, trehalózu, cyklodextriny a substituované cyklodextriny.
- 5 4. Dávkovací forma podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že jako matricotvorné činidlo obsahuje želatinu, jako aminokyselinu obsahuje glycin a dále obsahuje mannitol.
- 10 5. Dávkovací forma podle některého z nároků 1 až 4, připravitelná z roztoku matricového materiálu obsahujícího matricový materiál v koncentraci 0,1 až 15 % hmotnostních, vztaheno na roztok.
- 15 6. Dávkovací forma podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že roztok matricového materiálu obsahuje 0,1 až 3 % hmotnostní matricotvorného činidla.
- 20 7. Dávkovací forma podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že roztok matricového materiálu obsahuje 0,5 až 10 % hmotnostních jedné nebo více aminokyselin a 0,5 až 10 % hmotnostních mannitolu.
- 25 8. Dávkovací forma podle některého z nároků 1 až 7, připravitelná lyofilizací roztoku matricového materiálu.
- 30 9. Dávkovací forma podle některého z nároků 1 až 8, připravitelná postupem, při němž se roztok matricového materiálu podrobí rozpouštění v pevném stavu.
- 35 10. Dávkovací forma podle některého z nároků 1 až 9, **vyznačující se tím**, že přidavně obsahuje účinné činidlo.
- 40 11. Dávkovací forma podle nároku 10 připravitelná postupem, zahrnujícím výrobu prázdné dávkovací formy bez účinné přísady a následné zavedení předem určeného množství účinné přísady do prázdné dávkovací formy.
- 45 12. Dávkovací forma podle některého z nároků 1 až 11, **vyznačující se tím**, že roztok materiálu matrice přidavně obsahuje plyn, který je v něm dispergován, za vzniku pěnivé dávkovací formy.
- 50 13. Dávkovací forma podle některého z nároků 10 nebo 11, **vyznačující se tím**, že přidavně obsahuje účinné činidlo v částicové formě, přičemž částice účinného činidla jsou potaženy povlakem potahové látky.
- 55 14. Dávkovací forma podle nároku 13, **vyznačující se tím**, že potahovou látkou je mastná kyselina, glycerid, triglycerid nebo jejich směs.
- 60 15. Dávkovací forma podle některého z nároků 1 až 14, **vyznačující se tím**, že přidavně obsahuje xanthanovou pryskyřici nebo polymery na bázi kyseliny polyakrylové nebo jejích solí.

Konec dokumentu
