

2160/85

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**



LILLY, S.A., Alcobendas, (Madrid), Spanyolország

73792

**CEFAKLÓRT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ÉS A BELŐLÜK ELŐ-
ÁLLITHATÓ DISZPERGÁLÓDÓ TABLETTÁK, VALAMINT ELJÁRÁS ILYEN TAB-
LETTÁK ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

A találmány cefaklórt tartalmazó gyógyszerkészítményekre és a belőlük előállítható diszpergálódó tablettákra, valamint ilyen tabletták előállítására alkalmas eljárásra vonatkozik.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények adalékanyagok - például kötőanyagok, tablettaszétesést elősegítő anyagok, higítóanyagok, csusztatóanyagok, tapadásgátló szerek, édesítőszerek, illatanyagok és adott esetben izesítőanyagok, zavarosságot előidéző anyagok, valamint színezőanyagok - mellett hatóanyagként 35-50 m% cefaklórt tartalmaznak.

A diszpergálódó, hatóanyagként cefaklórt tartalmazó tablettákat a találmány szerinti gyógyszerkészítmények közvetlen tablettázásával állítják elő.

Az eddig ismert, cefaklórt tartalmazó gyógyszerekkel szemben a találmány szerinti diszpergálódó tabletták lenyelése nem okoz nehézséget a betegeknek, és - mivel nem tartalmaznak szacharózt - a tabletták cukorbeteg kezelésére is alkalmasak.

A találmány szerinti diszpergálódó tabletták 19-21 °C-os vízben 3 percen belül szétesnek. Olyan fertőzések kezelésére alkalmasak, amelyeket cefaklórra érzékeny baktériumtörzsek okoznak.

Albini

24.04.95

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

2160/85

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

CEFAKLÓRT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ÉS A BELŐLÜK ELŐ-
ÁLLÍTHATÓ DISZPERGÁLÓDÓ TABLETTÁK, VALAMINT ELJÁRÁS ILYEN
TABLETTÁK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

LILLY S.A., Alcobendas (Madrid), Spanyolország

Feltaláló:

ARCE MENDIZABAL Flavia, Alcobendas (Madrid), Spanyolország

A bejelentés napja: 1995. 07. 18.

Elsőbbsége: 1994. 12. 13. (9402530), Spanyolország

Aktaszámunk: 82248-4103-fa

Ügyintézőnk: dr. Palágyi Tivadar

A találmány orális alkalmazásra megfelelő, szilárd gyógyszerkiszerezési formák előállítására felhasználható gyógyszerkészítményekkel kapcsolatos. Közelebbről meghatározva, a találmány cefaklórt tartalmazó gyógyszerkészítményekre és diszpergálódó tablettákra, valamint előállításukra alkalmas eljárásra vonatkozik.

A cefaklór - vagyis a 3-klór-7-D-(fenil-glicinamid)-3-cefem-4-karbonsav - részben szintetikus cefalosporin antibiotikum, amelyet például a 3 925 372. sz. amerikai egyesült államokbeli és a 2 408 698. sz. német szabadalmi leírás (Eli Lilly and Co.) ismertet. Ennek a vegyületnek a baktericid hatása azon alapszik, hogy képes megakadályozni a baktériumok sejtfalának felépülését. A cefaklórt olyan fertőzések kezelésére javallják, amelyeket egyes organizmusoknak - mindenekelőtt a Streptococcusnak és a Staphylococcus-nak - az erre a vegyületre érzékeny törzsei okoznak.

A cefaklór alkalmazásához jelenleg beszerezhető kiszerezési formák a kapszulák, a késleltetett hatású tabletták és a fiolákban vagy tasakokban forgalomban levő szuszpenziók.

A kapszulák alkalmazásának számos korlátja és hátránya van a következő okok miatt:

- alkalmazásuk a betegek vonatkozásában korlátozott, mert vannak olyan betegek, akiknek nehézséget okoz a kapszulák lenyelése, sőt olyanok is akadnak - különösen a gyerekek és az idős emberek között -, akik képtelenek a kapszulák lenyelésére; és

- kapszulák esetében csak teljes dózis adagolására van lehetőség.

Abban az esetben, ha a cefaklórt tasakokban kiszerezve,

szuszpenzió formájában alkalmazzák, a szuszpenzió szacharóztartalma miatt azzal a hátránnyal kell számolni, hogy a készítményt az orvosi előírások betartására kötelezett cukorbeteg csak korlátozottan fogyaszthatják.

A szacharóztartalom miatt felmerülő problémákon túlmenően további nehézségek is származhatnak abból, ha a cefaklórt tartalmazó szuszpenziót fiolás kiszerezésben hozzák forgalomba:

- fennáll - különösen gyerekek esetében - a tuladagolás veszélye, mivel a fogyasztás nem szabályozott; és
- a kiszerezési volumen miatt nehézségekkel jár a kezelés és a szállítás, és így előfordulhat, hogy nem lehet befejezni a gyógykezelést, amely emiatt kevésbé lesz hatásos.

A késleltetett hatású tablettáknak az a hátrányuk, hogy nem teszik lehetővé kétszeres dózisok alkalmazását, ráadásul nem alkalmasak olyan betegek kezelésére, akiknek nehézséget okoz a szilárd kiszerezési formák lenyelése.

A cefaklór jelenleg rendelkezésre álló adagolási formái általában nem elégitik ki teljes mértékben az összes olyan követelményt, amely baktériumos fertőzések esetében felmerül, például nem alkalmazhatók bármely betegnél olyan módon, hogy biztosítani lehessen a gyógykezelés befejezését és ilyen módon a gyógyhatás fokozását.

Igy a cefaklór alkalmazásához szükség van olyan új kiszerezési formákra, amelyekkel ki lehet küszöbölni az említett hátrányokat, meg lehet könnyíteni a betegek számára a gyógyszer bevételét, amelyek minden további nehézség nélkül felhasználhatók cukorbeteg kezelésére is és így lehetővé teszik a gyógykezelés hatásosságának a növelését. A találmány megoldást kínál az említett problémákra olyan új, cefaklórt tartalmazó

gyógyszerkészítmények formájában, amelyek alkalmasak diszpergálódó tabletták gyártására.

A diszpergálódó tabletták orális alkalmazásra szolgáló, szilárd gyógyszerkiszerezési formák, amelyek 19-21 °C-os vízben 3 percen belül szétesnek és a vízben egyenletesen diszpergálódnak. A diszpergálódás egyenletességére vonatkozóan az 1988-ban kiadott British Pharmacopea II. kötetében leírtak szerint úgy végeznek vizsgálatot, hogy két tablettát 100 ml vízbe tesznek, majd a vizet a tablettákkal együtt addig rázzák, amíg a tabletták teljesen szét nem esnek. A tablettáknak olyan mértékben kell diszpergáltaknak lenniük, hogy 710 mikron névleges lyukbősségű szitán nem szabad semminek fennmaradnia.

Olyan diszpergálódó tabletták ismertek, amelyek a szintetikus penicillinek csoportjába tartozó antibiotikumokat - például amoxicillint - és gyulladásgátlókat - például piroxikamot - tartalmaznak, olyanok azonban nem ismeretesek, amelyek olyan, a szintetikus cefalosporinok közé tartozó antibiotikumokat foglalnának magukban, mint a cefaklór.

A találmány tárgyát olyan új, cefaklórt tartalmazó gyógyszerkészítmények képezik, amelyek felhasználhatók diszpergálódó tabletták gyártásához. A találmány tárgyát képezik továbbá az ilyen, cefaklórt tartalmazó diszpergálódó tabletták, valamint az előállításukra szolgáló eljárás.

A diszpergálódó tabletták gyártásához megfelelő készítmények előállításához egyrészt tanulmányozni kell a hatóanyag összeférhetőségét fizikai-kémiai szempontból, másrészt fel kell kutatni azokat a segédanyagokat, amelyek lehetővé teszik a különböző gyógyszerkönyvek előírásainak a kielégítését. Számításba kell venni a diszpergálódó tabletták gyártásához alkalmazás-

ra kerülő eljárást is, minthogy a készítményhez felhasználható kötőanyagok és hatásfokozó adalékanyagok nagymértékben függenek attól, hogy milyen eljárást választunk ezeknek a diszpergálódó tablettáknak az előállítására.

A diszpergálódó tablettákat meghatározó paraméterek a következők:

- i) vízben gyorsan szétesnek; és
- ii) egyenletes azoknak a részecskéknek az eloszlása, amelyek a tabletták szétesésekor keletkeznek.

A szétesési sebesség és a diszperzió egyenletessége függ mind az adalékanyagoktól, mind a hatóanyagtól. Így a szétesés mint a sajtolt gyógyszerkészítményekben levő hatóanyag felszabadulásának a mértéke a diszpergálódó kiszerelési formák kifejlesztésének a kritikus paramétere. A galenuszi készítményekkel kapcsolatos kutatások legfontosabb fázisa ezért a diszpergálódó tabletták gyártásához az adalékanyagok kiválasztása. A kész tabletta minősége és tulajdonságai nagymértékben függenek a benne levő adalékanyagoktól, amelyek helyes kiválasztásának ugyanolyan nagy jelentősége van, mint a gyártási eljárás kiválasztásának, minthogy az adalékok típusát az alkalmazott technológiától függően lehet kiválasztani.

Mindezeket megfontoltuk a találmány szerinti diszpergálódó tabletták gyártásához megfelelő új, cefaklórt tartalmazó gyógyszerkészítmények kidolgozásakor, amelyek így a hatóanyagon kívül - kellő mennyiségben - szétesést elősegítő adalékanyagokat, higitóanyagokat, csusztatóanyagokat, tapadásgátló adalékokat, édesítőszereket, illatanyagokat és - adott esetben - izanyagokat, simitóadalékokat és színezőanyagokat is tartalmaznak. Sőt, a találmány egyik különleges megvalósítási módja lehetővé

teszi pezsgőtabletták gyártásához megfelelő új, cefaklór tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítását.

A cefaklór a találmány szerinti készítmények hatóanyaga. Amikor a leírásban a "cefaklór" elnevezést használjuk, nem csak a szabad savra gondolunk, hanem annak hidrátjaira és farmakológiai szempontból elfogadható sóira is. A találmány szerinti készítményekben a cefaklór a készítmények teljes tömegére vonatkoztatva 35-50 %-ban lehet jelen. A cefaklór például a 3 925 372. sz. amerikai egyesült államokbeli és a 2 408 698. sz. német szabadalmi leírásban (Eli Lilly and Co.) ismertetett módon lehet előállítani.

Tekintettel arra, hogy a diszpergálódó tabletták esetében a vízben való diszpergálódás sebessége a kritikus paraméter, a tabletták szétesését elősegítő anyag megfelelő kiválasztása egyike a leglényegesebb kérdéseknek. A leírásban használt "szétesést elősegítő anyag" kifejezés olyan szerekre vonatkozik, amelyek olyan mértékű felületnövekedést idéznek elő, hogy a tablettában levő hatóanyag igen gyorsan szabaddá válik. A találmány szerinti készítményekben szétesést elősegítő anyagként megfelel - önmagában vagy karboxi-metil-cellulózzal együtt - a nátrium-glikolát-keményítő, valamilyen akrilsavszármazék polimerizátuma és mindenekelőtt a kroszpovidon.

A nátrium-glikolát-keményítőt a készítmény teljes tömegére számítva legalább 5 %, előnyösen 10-21 % mennyiségben lehet alkalmazni. Abban az esetben, ha nátrium-glikolát-keményítőt és nátrium-karboxi-metil-cellulózt tartalmazó elegyeket alkalmazunk, a készítmény teljes tömegére számítva a nátrium-karboxi-metil-cellulóz mennyisége körülbelül 10 %, a nátrium-glikolát-keményítőé pedig mintegy 14 % lehet.

Az akrilsavszármazék polimerizátumát - amely közepes vagy nagy, célszerűen nagy viszkozitású lehet - a készítmények hozzávetőlegesen 10 m%-ban tartalmazhatják.

Szétesést elősegítő anyagként célszerű kroszpovidont, vagyis oldhatatlan poli(vinil-pirrolidon)-t (PVP-t) használni, amelyet vinil-pirrolidon polimerizálásával lehet előállítani. A készítmény teljes mennyiségére vonatkoztatva ezt a polimert körülbelül 10 m%-ban lehet alkalmazni. Feltételezésünk szerint a hálószerkezetű, oldhatatlan PVP jó dezintegráló hatása nagy hidratációs kapacitásának (vagyis vizadszorpciós képességének) köszönhető, amelynek révén igen gyorsan szétesik a tablettá, és megnő a cefaklór oldhatósága vízben.

További előnyt biztosít a diszpergálódó tabletták gyártására kiválasztott közvetlen sajtolási technológia a kötőanyagok alkalmazásával kapcsolatban. Van lehetőség ugyanis a szétesést elősegítő anyag szemcséken kívüli alkalmazására. Így fokozódik ennek az adalékanyagnak a duzzasztó hatása, minthogy a dezintegráló hatást nem változtatja meg sem a nedvesedés, sem a száradás.

A leírás szerinti értelmezésben a "higitóanyagok" kifejezés kiterjed a kötőanyagokra is, amelyek megkönnyítik a poranyagok sajtolását és szilárdságot adnak a tablettáknak. Megfelelő higitóanyag a mikrokristályos cellulóz és a száraz állapotban gördülékeny részecskékből álló keményítő, valamint ennek a két anyagnak valamilyen elegye.

A következő példák olyan higitóanyagokra vonatkoznak, amelyek alkalmasak a találmány szerinti készítmények formálásához.

1. Mikrokristályos cellulóz, amely nagyon megfelelő mozgékonyssággal és kompresszibilitási tulajdonságokkal rendelkező poranyagot képez. Ennek a higitóanyagnak az alkalmazása esetén le-

hetőség van nagy tisztaságú tabletták előállítására közvetlen tablettázási technológiával, és ez a higitóanyag kötőanyagként is hat. Így megfelelő keménységű, szilárd tablettákat lehet előállítani, és a higitóanyag nagy abszorpciós kapacitása miatt a dezintegrációs idő még rövidebb lesz. A piaci forgalomban levő különböző típusú mikrokristályos cellulózok közül a 90 mikron átlagos részecskeméretű AVICEL PH102-t célszerű felhasználni, mert - bár a többi kapható készítménynek is hasonló tulajdonságai vannak, ami a közvetlen tablettázást elősegítő képességüket illeti - az AVICEL PH102 a közvetlen tablettázást még simábbá teszi azáltal, hogy mozgékonyá teszi az elegyet és - részecskéi méretének köszönhetően - megkönnyíti a találmány szerinti készítményekben levő finom porok közvetlen tablettázását. A mikrokristályos cellulóz a találmány szerinti készítményekben a készítmények teljes mennyiségére számítva 24-46 m%-ban lehet jelen.

2. Szárazon mozgékony részecskékből álló keményítő, amely a közvetlen tablettázásnál a higitóanyag és a kötőanyag szerepét tölti be. A találmány szerinti készítményekben a készítmények teljes mennyiségére vonatkoztatva körülbelül 39 m%-ban lehet jelen. Meg kell azonban említeni, hogy az ezzel a higitóanyaggal készült tabletták nem nagyon kemények, és ez hátrányosan befolyásolja szétesésüket. Így előnyösebb olyan tablettákat készíteni, amelyekben a higitóanyag mikrokristályos cellulóz.

Tekintettel arra, hogy a készítményekben nagy - a készítmények teljes mennyiségére számítva 24-46 m% - a mikrokristályos cellulóz százalékos mennyisége, 1140-1150 mg-os tabletták készíthetők magasabb - 38-46 m%-os - cellulóztartalom esetén, és mintegy 1125 mg végtömegű tabletták állíthatók elő, ha a mikrokristályos cellulóz mennyisége valamivel alacsonyabb: 35-36 m%. Végül

abban az esetben, ha a mikrokristályos cellulóz mennyisége hozzávetőlegesen 28 m%, a tabletták végtömege 1130-1140 mg lehet.

A leírásban használt "csusztatóanyag" kifejezés olyan adalékanyagokra vonatkozik, amelyek a tabletták belsejében csökkentik a részecskék közötti surlódást, és ilyen módon mérséklődik a szerszámfalakon jelentkező ellenállás. A találmány szerinti készítményekben előnyösen lehet alkalmazni csusztatóanyagként egy hidrofil anyagot, a sztearil-nátrium-fumarátot. Ezt az adalékanyagot a találmány szerinti készítményekhez a készítmények teljes mennyiségére vonatkoztatva 2 m%-nál kisebb mennyiségben, célszerűen 0,4-1,5 m%-ban adjuk hozzá.

Ennek az adalékanyagnak a beépítésével jobban csusznak egymáson a tablettázásra kerülő készítmény részecskéi, amelyek egyenletesebben töltik ki a szerszámüreget, ezért a tabletták tömegében csak nagyon kis eltérések mutatkoznak.

A szokásosan alkalmazott sztearinsavas sók a találmány szerinti készítményekben nem megfelelőek csusztatóanyagként, mert például a magnézium-sztearát nem adszorbeálja a vizet, így igen gusztustalan megjelenésű oldat keletkezik, fényüdvarral a felületén.

A "tapadásgátló adalék" kifejezést a leírásban olyan segédanyagokra használjuk, amelyek megakadályozzák a részecskék összetapadását. Alkalmazásukkal így akadályozni vagy korlátozni lehet a részecskék tömörülését, és csökkenteni lehet a részecskék közötti surlódást. A találmány szerinti készítményekben tapadásgátló adalékként jó eredménnyel lehet alkalmazni kolloid szilícium-dioxidot, minthogy nagy a fajlagos felülete, nagyon jól befolyásolja a por áramlását, ugyanakkor adszorbensként is működik, mert megköti a cefaklór által esetleg felvett nedvessé-

get és így lassítja a hatóanyag hidrolitikus bomlási folyamatát.

Ezt az adalékanyagot a készítmények teljes tömegére vonatkoztatva 5 m%-nál kisebb mennyiségben, célszerűen 0,2 m% és 1,5 m% közötti mennyiségben alkalmazzuk.

A találmány szerinti készítmények tartalmazhatnak édesítőszereket, illatanyagokat és ízesítőanyagokat is. Mesterséges édesítőszerként lehet például alkalmazni a készítmények teljes tömegére vonatkoztatva 1 %-nál kisebb, célszerűen 0,1-0,4 % mennyiségben nátrium-szacharint, illetve a készítmények teljes tömegére vonatkoztatva ugyancsak 1 %-nál kisebb mennyiségben - célszerűen 0,2 % és 0,75 % közötti mennyiségben - aszpartámot.

Illatanyagként előnyösen lehet felhasználni a készítmények teljes tömegére vonatkoztatva 3-6 % mennyiségben szamócaaromát, például az "52,312 APO5.15 Firmenich" azonosítójelzéssel ellátott készítményt.

Ízesítőanyagként citromsavat célszerű felhasználni, mégpedig vizmenteset, a készítmények teljes tömegére vonatkoztatva 2-4 % mennyiségben.

Mindezeken túlmenően a találmány szerinti készítmények tartalmazhatnak még színtőanyagokat és színezőanyagokat vagy színezékeket tartalmazó elegyeket, hogy az előállítani kívánt oldatnak kellemesebb legyen a külső megjelenése és egyenletes legyen a színe. Titán-dioxidot (E-171) lehet használni zavarosságot növelő adalékként a készítmények teljes mennyiségére számítva 2 m%-nál kisebb mennyiségben, célszerűen körülbelül 1,5 m%-nyi mennyiségben. Ezzel kapcsolatban azonban meg kell említeni, hogy ilyen adalékot nem feltétlenül kell alkalmazni.

A színezőanyagokat önmagukban vagy kombinált formában lehet alkalmazni, mégpedig célszerűen azért, hogy rózsaszínű legyen az oldat, amelynek színe így kapcsolatba hozható a tablettákban felhasználásra kerülő szamócaaromával. A színezőanyag(ok) kellemes megjelenést kölcsönöz(nek) a kész szuszpenzióknak. Ezeket a célokat el lehet érni 1 m% alatti mennyiségben adagolt "Red F, D and C No.3" és eritrozín (E-127) színezékekkel [Merck Index, 11. kiadás, Rahway, N.J., Amerikai Egyesült Államok, 1989].

A találmány egyik lehetséges, különleges megvalósítási módja olyan új, cefaklórt tartalmazó készítmények előállítását teszi lehetővé, amelyek heves gázfejlődést előidéző vegyületpárt is tartalmaznak. Ennek a vegyületpárnak az adalékolásával növelni lehet a tabletták szétesésének sebességét. A heves gázfejlődést előidéző vegyületpár rendszerint egy pezsgő alapvegyületből - például valamilyen alkálifém- vagy alkáliföldfém-karbonátból vagy valamilyen alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidrogén-karbonátból - és olyan savból áll, amely az alapvegyülettel reakcióba lépve szén-dioxid-fejlődést (pezsgést) idéz elő. A találmány szerinti új, cefaklórt tartalmazó készítményekben bármilyen, a pezsgőtabletták készítéséhez általában használt vegyületpár alkalmazható, de előnyös citromsavat, valamint kalcium-karbonátot felhasználni.

A találmány szerinti, cefaklórt tartalmazó készítményeket könnyen elő lehet állítani olyan módon, hogy a különböző kötőanyagok és adalékanyagok megfelelő mennyiségeit átszitáljuk és valamilyen, az adott célra alkalmas keverőberendezésbe mérjük. A keverőberendezésbe ezután beadagoljuk a hatóanyagot, majd a komponenseket addig kevertetjük, amíg homogén keveréket nem kapunk szabadon folyó por formájában.

Ezeket az új készítményeket fel lehet használni hatóanyagként cefaklórt tartalmazó, diszpergálódó tabletták gyártására.

A tablettagyártási eljárás - amint ezt korábban már említettük - nagyon fontos szerepet játszik a gyógyszerek összetételének megtervezésében. A tablettákat ki lehet alakítani granulátumokból - vagyis olyan agglomerált anyagokból, amelyek kötőanyaggal adalékolt porrészecskékből készülnek - vagy előzetesen nem kezelt porkeverékekből (közvetlen tablettázás). Az adalékanyagokat a kiválasztott technológia szerint válogatjuk össze. Tekintettel arra, hogy a diszpergálódó tabletták nagyon érzékenyek gőzre, stabilitásukat nagymértékben veszélyeztetik a granulálási műveletek. Célszerű közvetlen tablettázást végezni, amely egyike a legtöbb előnyt nyújtó megoldásoknak. Egyrészt a gyártás gyors, továbbá nem függ sem granulálási, sem szárítási művelettől, másrészt el lehet kerülni a hatóanyagnak a granulálás során egyébként lehetséges hidrolitikus bomlását, és csökkenteni lehet az elszennyeződési veszélyt is. Meg kell azonban említeni, hogy talán mégis az a legnagyobb előny, hogy a közvetlen tablettázással készült tabletták rendszerint gyorsabban dezintegrálódnak, mint a nedves granulálási művelettel gyártottak, mert az utóbbiakban szükség van kötőanyagokra, amelyek csökkentik a tabletták szétesésének a sebességét.

Bár a közvetlen tablettázásnak lehetnek hátrányai - például nehézséget okozhat a keverék és az adagolás, valamint a fluiditás és a kompresszibilitás egyenletességének a biztosítása -, a találmány szerinti készítmények esetében meglepetésre egyetlen ilyen jellegű probléma sem vetődik fel. A tablettákban levő hatóanyag tömege valóban csak nagyon kis mértékben változik. A készítmények kompresszibilitása elfogadható, és a tabletták

keményisége a megkívánt határértékeken belül van.

A cefaklórt tartalmazó diszpergálódó tablettákat hagyományos módszerekkel lehet előállítani, például a szokásosan alkalmazott rotációs vagy excentrikus tablettázógépekkel, amelyek összesajtoltják a gépekbe betáplált, előzőleg elkészített és átszitált gyógyszerkészítményt.

A találmány szerinti, cefaklórt tartalmazó, diszpergálódó tabletták szilárdak, orális alkalmazásra szántak, megjelenésükre nézve azonosak, és elegendő mechanikai szilárdsággal rendelkeznek ahhoz, hogy képesek legyenek ellenállni a tárolás és a szállítás során lehetséges károsító hatásoknak. A hatóanyag eloszlása egyenletes a gyógyszerkészítményben, és nagy a tabletták szétesési sebessége vízben : 19-21 °C-os vízben 3 percen belül bekövetkezik a szétesés. A dezintegrálódási szint - vagyis azoknak a részecskéknek a finomsága, amelyekre a tabletták szétesnek - megfelelő, megfelel a különböző gyógyszerkönyvek előírásainak.

A cefaklórt tartalmazó diszpergálódó tabletták alkalmazásából egy sor előny származik az ennek a hatóanyagnak az adagolására jelenleg ismeretes és szokásosan használt alkalmazási formákkal elérhető eredményekkel összehasonlítva:

- a diszpergálódó tabletták olyan betegek kezelésére is alkalmasak, akiknek nehézséget jelent a szilárd alkalmazási formák lenyelése;

- a diszpergálódó tabletták cukorbeteg kezelésére is alkalmazhatók, mert nem tartalmaznak szacharózt;

- a diszpergálódó tabletták rugalmasan és az indokolt mértékben megkövetelhető pontossággal adagolhatók azt követően, hogy a betegek feloldották őket a kívánt mennyiségű vízben;

- a diszpergálódó tabletták feloldásakor keletkező oldatok érzékszervi szempontból megfelelő, a betegek számára elfogadható tulajdonságokkal rendelkeznek;

- a diszpergálódó tabletták alakja, mérete és csökkentett térfogata lehetővé teszi a fóliázott formában való kiszerelést, amely a beteg számára előnyös, könnyebb a gyógyszer kezelése és szállítása, biztosítani lehet a beteg gyógykezelésének a befejezését, és így fokozható a gyógykezelés hatásossága; és

- a diszpergálódó tabletták esetében kisebb a tuladagolás miatti véletlen mérgezések kockázata, így ezek a kiszerelési formák kevésbé veszélyesek, különösen gyerekekre.

A következő példák a találmány speciális megvalósításait szemléltetik és semmilyen vonatkozásban nem használhatók fel hivatkozási alapként a találmány terjedelmének korlátozására. A példákban szerepeltetünk szárazon gördülékeny részecskékből álló keményítőt (GORMASO), kroszpovidont (KOLLIDON CL^R a BASF-től) és mikrokristályos cellulózt (AVICEL PH 102^R az FMC FORET-től). A ROHM PHARMA állította elő mind a nagy, mind a közepes viszkozitású akril-származékot, amelyek mintegy 7:3 molarányban alkalmazott metakrilsav és metil-metakrilát kopolimerei. A két akril-származék közötti különbség abban rejlik, hogy olyan géleket képeznek, amelyeknek eltérő a viszkozitásuk.

1. példa

Diszpergálódó tablettákat állítottunk elő a következő összetételű gyógyszerkészítményből:

<u>KOMPONENSEK</u>	<u>TÖMEG (mg)</u>	<u>TÖMEGSZÁZALÉK</u>
Cefaklór	523,01	37,35
Nátrium-glikolát-keményítő	70,00	5,00
CMC ^x , AVICEL PH102	612,99	43,78

Sztearil-nátrium-fumarát	14,00	1,00
Kolloid szilícium-dioxid	70,00	5,00
Aszpartám	10,00	0,71
Szamócaaroma	50,00	3,58
Vizmentes citromsav	50,00	3,58

*CMC: mikrokristályos cellulóz.

Először külön-külön lemértük az összes nyersanyagot, majd a biztonság kedvéért átszitáltuk. Az átszitálást követően az adalékanyagokat megfelelő keverőberendezésbe töltöttük, majd beadagoltuk a cefaklórt. A keverőberendezésben levő anyagot addig kevertettük, amíg homogén keveréket nem kaptunk.

A porkeveréket 0,7 mm-es lyukbőségű szitán néhányszor átszitáltuk, majd tablettáztuk. A tablettázás közben időközönként ellenőrzést végeztünk, és az eredményeket ellenőrzőlapokra jegyeztük fel. A porkeverék megfelelően kitöltötte a formát és minden nehézség nélkül tablettázható volt. A tablettázás végén jellemző mintákat vettünk elemzéshez statisztikai mintavételi módszerrel az adott keverékadagból a tablettázási művelet elején, közepén és végén készült tablettákból.

Az előállított diszpergálódó tabletták jellemző adatai a következők:

- az egyes tabletták tömege: 1400 mg $\pm$ 5 %;
- 10 tablettá együttes tömege: 14 g $\pm$ 3 %;
- keménység: 68,7 N;
- magasság: hozzávetőlegesen 5,6 mm;
- átmérő: 17,15 mm;
- szétesési idő 19-21 °C-os vízben: < 3 min;
- külső megjelenés: fehér színű tabletták néhány áttetsző felületi folttal;
- íz: kellemes, csaknem semleges; és

- szuszpendálhatóság: a szétesett tabletta anyaga összerázás után mintegy 2 percig marad szuszpendált állapotban.

2. példa

Diszpergálódó tablettákat állítottunk elő a következő összetételű gyógyszerkészítményből az 1. példánál ismertetett módszerrel:

<u>KOMPONENSEK</u>	<u>TÖMEG (mg)</u>	<u>TÖMEGSZÁZALÉK</u>
Cefaklór	523,01	41,84
Nátrium-glikolát-keményítő	62,50	5,00
CMC [*] , AVICEL PH102	544,49	43,56
Sztearil-nátrium-fumarát	12,50	1,00
Kolloid szilícium-dioxid	62,50	5,00
Aszpartám	5,00	0,40
Szamócaaroma	40,00	3,20

^{*}CMC: mikrokristályos cellulóz.

Az előállított diszpergálódó tabletták jellemző adatai a következők:

- az egyes tabletták tömege: 1250 mg $\pm$ 5 %;
- 10 tabletta együttes tömege: 12,5 g $\pm$ 3 %;
- keménység: 76,5 N;
- magasság: hozzávetőlegesen 5,5 mm;
- átmérő: 17,15 mm;
- szétesési idő 19-21 °C-os vízben: < 3 min;
- íz: kellemes, csaknem semleges; és
- szuszpendálhatóság: a szétesett tabletta anyaga összerázás után mintegy 2 percig marad szuszpendált állapotban.

3. példa

Diszpergálódó tablettákat állítottunk elő a következő gyógyszerkészítményből az 1. példánál ismertetett módszerrel:

<u>KOMPONENSEK</u>	<u>TÖMEG (mg)</u>	<u>TÖMEGSZÁZALÉK</u>
Cefaklór	523,01	41,84
Nátrium-glikolát-keményítő	62,50	5,00
CMC [*] , AVICEL PH102	574,49	45,96
Sztearil-nátrium-fumarát	12,50	1,00
Kolloid szilícium-dioxid	12,50	1,00
Nátrium-szacharin	5,00	0,40
Szamócaaroma	60,00	4,80

^{*}CMC: mikrokristályos cellulóz.

Az előállított diszpergálódó tabletták jellemző adatai a következők:

- az egyes tabletták tömege: 1250 mg $\pm$ 5 %;
- 10 tablettá együttes tömege: 12,5 g $\pm$ 3 %;
- keménység: 78,5 N;
- magasság: hozzávetőlegesen 5,2 mm;
- átmérő: 17,15 mm;
- szétesési idő 19-21 °C-os vízben: < 3 min;
- külső megjelenés: fehéres;
- íz: kellemes; és
- szuszpendálhatóság: a szétesett tablettá anyaga összerázás után mintegy 2 percig marad szuszpendált állapotban.

4. példa

Diszpergálódó tablettákat állítottunk elő a következő összetételű gyógyszerkészítményből az 1. példánál ismertetett módszerrel:

<u>KOMPONENSEK</u>	<u>TÖMEG (mg)</u>	<u>TÖMEGSZÁZALÉK</u>
Cefaklór	523,00	41,84
Nátrium-glikolát-keményítő	62,50	5,00
CMC [*] , AVICEL PH102	562,00	44,96
Sztearil-nátrium-fumarát	12,50	1,00

Kolloid szilícium-dioxid	12,50	1,00
Nátrium-szacharin	5,00	0,40
Szamócaaroma	60,00	4,80
Titán-dioxid	12,50	1,00

*CMC: mikrokristályos cellulóz.

Az előállított diszpergálódó tabletták jellemző adatai a következők:

- az egyes tabletták tömege: 1250 mg $\pm$ 5 %;
- 10 tabletta együttes tömege: 12,5 g $\pm$ 3 %;
- keménység: 98,1 N;
- magasság: hozzávetőlegesen 5,1 mm;
- átmérő: 17,15 mm;
- szétesési idő 19-21 °C-os vízben: < 3 min;
- külső megjelenés: fehéres;
- íz: kellemes; és
- szuszpendálhatóság: a szétesett tabletta anyaga összerázás után még hosszú ideig - mintegy 30 percig - megmarad szuszpendált állapotban.

5. példa

Diszpergálódó tablettákat állítottunk elő az 1. példánál ismertetett módszerrel a következő összetételű gyógyszerkészítményből:

<u>KOMPONENSEK</u>	<u>TÖMEG (mg)</u>	<u>TÖMEGSZÁZALÉK</u>
Cefaklór	523,01	45,49
Nátrium-glikolát-keményítő	115,00	10,00
Szárazon gördülékeny szemcséből álló keményítő	445,00	38,70
Sztearil-nátrium-fumarát	6,25	0,54
Kolloid szilícium-dioxid	6,25	0,54
Nátrium-szacharin	3,00	0,27

Szamócaaroma	45,00	3,92
Titán-dioxid	6,25	0,54

Az előállított diszpergálódó tabletták jellemző adatai a következők:

- az egyes tabletták tömege: 1149,76 mg $\pm$ 5 %;
- 10 tabletta együttes tömege: 11,5 g $\pm$ 3 %;
- keménység: 78,5 N;
- szétesési idő 19-21 °C-os vízben: < 3 min;
- törékenység (10 tabletta): 0,9 %;
- külső megjelenés: fehéres;
- íz: kellemes; és
- szuszpendálhatóság: a szétesett tabletta anyaga összerázás után még hosszú ideig - mintegy 30 percig - megmarad szuszpendált állapotban.

6. példa

Diszpergálódó tablettákat állítottunk elő az 1. példánál ismertetett módszerrel a következő összetételű gyógyszerkészítményből:

<u>KOMPONENSEK</u>	<u>TÖMEG (mg)</u>	<u>TÖMEGSZÁZALÉK</u>
Cefaklór	523,01	48,29
Nátrium-glikolát-keményítő	163,00	15,05
CMC [✱] , AVICEL PH102	345,00	31,85
Sztearil-nátrium-fumarát	5,60	0,52
Kolloid szilícium-dioxid	2,20	0,20
Nátrium-szacharin	3,00	0,28
Szamócaaroma	38,00	3,51
Titán-dioxid	3,30	0,30

✱CMC: mikrokristályos cellulóz.

Az előállított diszpergálódó tabletták jellemző adatai

a következők:

- az egyes tabletták tömege: $1083,11 \pm 5 \%$;
- 10 tabletta együttes tömege: $10,8 \text{ g} \pm 3 \%$;
- keménység: 78,5-88,3 N;
- szétesési idő 19-21 °C-os vízben: $< 3 \text{ min}$;
- törékenység (10 tabletta): 0,8 %;
- külső megjelenés: fehéres;
- íz: kellemes; és
- szuszpendálhatóság: a szétesett tabletta anyaga összerázás után még hosszú ideig - mintegy 30 percig - megmarad szuszpendált állapotban.

7. példa

Diszpergálódó tablettákat állítottunk elő az 1. példánál ismertetett módszerrel a következő összetételű gyógyszerkészítményből:

<u>KOMPONENSEK</u>	<u>TÖMEG (mg)</u>	<u>TÖMEGSZÁZALÉK</u>
Cefaklór	523,01	45,88
Nátrium-glikolát-keményítő	163,00	14,30
Nátrium-karboxi-metil-cellulóz	120,00	10,53
CMC [✱] , AVICEL PH102	275,00	24,13
Sztearil-nátrium-fumarát	5,60	0,49
Kolloid szilícium-dioxid	6,00	0,53
Nátrium-szacharin	2,00	0,17
Szamócaaroma	42,00	3,68
Titán-dioxid	3,30	0,29

✱CMC: mikrokristályos cellulóz.

Az előállított diszpergálódó tabletták jellemző adatai a következők:

- az egyes tabletták tömege: $1139,91 \pm 5 \%$;
- 10 tabletta együttes tömege: $11,4 \text{ g} \pm 3 \%$;
- keménység: 78,5-88,3 N;
- szétesési idő 19-21 °C-os vízben: $< 3 \text{ min}$;
- törékenység (10 tabletta): 0,8 %;
- külső megjelenés: fehéres;
- íz: kellemes; és
- szuszpendálhatóság: a szétesett tabletta anyaga összerázás után még hosszú ideig - mintegy 30 percig - megmarad szuszpendált állapotban.

8. példa

Diszpergálható tablettákat állítottunk elő az 1. példánál ismertetett módszerrel a következő összetételű gyógyszerkészítményből:

<u>KOMPONENSEK</u>	<u>TÖMEG (mg)</u>	<u>TÖMEGSZÁZALÉK</u>
Cefaklór	523,01	45,88
Nátrium-glikolát-keményítő	110,01	9,65
Kalcium-karbonát	14,02	1,23
Vizmentes citromsav	40,01	3,51
CMC [*] , AVICEL PH102	390,02	34,21
Sztearil-nátrium-fumarát	5,59	0,50
Kolloid szilícium-dioxid	11,97	1,05
Nátrium-szacharin	2,05	0,18
Szamócaaroma	40,01	3,50
Titán-dioxid	3,31	0,29

*CMC: mikrokristályos cellulóz.

Az előállított diszpergálódó tabletták jellemző adatai a következők:

- az egyes tabletták tömege: 1140 mg $\pm$ 5 %;
- 10 tabletta együttes tömege: 11,4 g $\pm$ 3 %;
- keménység: 88,3-98,1 N;
- szétesési idő 19-21 °C-os vízben: < 3 min;
- törékenység (10 tabletta): 0,6 %;
- külső megjelenés: fehéres; és
- íz: kellemes.

9. példa

Diszpergálható tablettákat állítottunk elő az 1. példánál ismertetett módszerrel a következő összetételű gyógyszerkészítményből:

<u>KOMPONENSEK</u>	<u>TÖMEG (mg)</u>	<u>TÖMEGSZÁZALÉK</u>
Cefaklór	523,01	46,10
Nátrium-glikolát-keményítő	171,00	15,07
CMC*, AVICEL PH102	345,00	31,35
Sztearil-nátrium-fumarát	17,10	1,50
Kolloid szilícium-dioxid	17,10	1,50
Nátrium-szacharin	2,28	0,21
Szamócaaroma	39,90	3,52
Titán-dioxid	8,55	0,75

*CMC: mikrokristályos cellulóz.

Az előállított diszpergálódó tabletták jellemző adatai a következők:

- az egyes tabletták tömege: 1134,62 mg $\pm$ 5 %;
- 10 tabletta együttes tömege: 11,3 g $\pm$ 3 %;
- keménység: 125,6 N;
- szétesési idő 19-21 °C-os vízben: < 3 min;
- törékenység (10 tabletta): < 0,5 %;
- külső megjelenés: fehéres;

- íz: kellemes; és
- szuszpendálhatóság: a szétesett tabletta anyaga összerázás után még hosszú ideig - mintegy 30 percig - megmarad szuszpendált állapotban.

10. példa

Diszpergálódó tablettákat állítottunk elő az 1. példánál ismertetett módszerrel a következő összetételű gyógyszerkészítményből:

<u>KOMPONENSEK</u>	<u>TÖMEG (mg)</u>	<u>TÖMEGSZÁZALÉK</u>
Cefaklór	523,01	46,10
Nátrium-glikolát-keményítő	171,00	15,07
CMC*, AVICEL PH102	355,68	31,35
Sztearil-nátrium-fumarát	17,10	1,50
Kolloid szilícium-dioxid	17,10	1,50
Aszpartám	2,28	0,21
Szamócaaroma	39,90	3,52
Titán-dioxid	8,55	0,75

*CMC: mikrokristályos cellulóz.

Az előállított diszpergálódó tabletták jellemző adatai a következők:

- az egyes tabletták tömege: $1134,62 \pm 5 \%$;
- 10 tabletta együttes tömege: $11,3 \text{ g} \pm 3 \%$;
- keménység: 125,6 N;
- szétesési idő 19-21 °C-os vízben: $< 3 \text{ min}$;
- törékenység (10 tabletta): $< 0,5 \%$;
- külső megjelenés: fehéres;
- íz: kellemes; és
- szuszpendálhatóság: a szétesett tabletta anyaga összerázás után még hosszú ideig - mintegy 30 percig - megmarad

szuszpendált állapotban.

11. példa

Diszpergálódó tablettákat állítottunk elő az 1. példánál ismertetett módszerrel a következő összetételű gyógyszerkészítményből:

<u>KOMPONENSEK</u>	<u>TÖMEG</u> (mg)	<u>TÖMEGSZÁZALÉK</u>
Cefaklór	523,01	45,96
Nátrium-glikolát-keményítő	205,20	18,03
CMC*, AVICEL PH102	324,90	28,55
Sztearil-nátrium-fumarát	17,10	1,50
Kolloid szilícium-dioxid	17,10	1,50
Nátrium-szacharin	2,28	0,20
Szamócaaroma	39,90	3,51
Titán-dioxid	8,55	0,75

*CMC: mikrokristályos cellulóz.

Az előállított diszpergálódó tabletták jellemző adatai a következők:

- az egyes tabletták tömege: 1138,04 mg $\pm$ 5 %;
- 10 tabletta együttes tömege: 11,4 g $\pm$ 3 %;
- keménység: 127,5 N;
- szétesési idő 19-21 °C-os vízben: < 3 min;
- törékenység (10 tabletta): < 0,5 %;
- külső megjelenés: fehéres;
- íz: kellemes; és
- szuszpendálhatóság: a szétesett tabletta anyaga összerázás után még hosszú ideig - mintegy 30 percig - megmarad szuszpendált állapotban.

12. példa

Diszpergálódó tablettákat állítottunk elő az 1. példánál

ismertetett módszerrel a következő összetételű gyógyszerkészítményből:

<u>KOMPONENSEK</u>	<u>TÖMEG (mg)</u>	<u>TÖMEGSZÁZALÉK</u>
Cefaklór	523,01	45,96
Nátrium-glikolát-keményítő	228,00	20,03
CMC [*] , AVICEL PH102	302,10	26,55
Sztearil-nátrium-fumarát	17,10	1,50
Kolloid szilícium-dioxid	17,10	1,50
Nátrium-szacharin	2,28	0,20
Szamócaaroma	39,90	3,51
Titán-dioxid	8,55	0,75

*CMC: mikrokristályos cellulóz.

Az előállított diszpergálódó tabletták jellemző adatai a következők:

- az egyes tabletták tömege: $1138,04 \pm 5 \%$;
- 10 tabletta együttes tömege: $11,4 \text{ g} \pm 3 \%$;
- keménység: 105 N;
- szétesési idő 19-21 °C-os vízben: $< 3 \text{ min}$;
- törékenység (10 tabletta): $< 0,5 \%$;
- külső megjelenés: fehéres;
- íz: kellemes; és
- szuszpendálhatóság: a szétesett tabletta anyaga összerázás után még hosszú ideig - mintegy 30 percig - megmarad szuszpendált állapotban.

13. példa

Diszpergálódó tablettákat állítottunk elő az 1. példánál ismertetett módszerrel a következő összetételű gyógyszerkészítményből:

<u>KOMPONENSEK</u>	<u>TÖMEG (mg)</u>	<u>TÖMEGSZÁZALÉK</u>
Cefaklór	523,01	46,66
Akril-származék (közepes visz- kozitásu)	114,00	10,17
CMC*, AVICEL PH102	399,00	35,60
Sztearil-nátrium-fumarát	17,10	1,50
Kolloid szilícium-dioxid	17,10	1,50
Nátrium-szacharin	2,28	0,21
Szamócaaroma	39,90	3,56
Titán-dioxid	8,55	0,76

*CMC: mikrokristályos cellulóz.

Az előállított diszpergálódó tabletták jellemző adatai a következők:

- az egyes tabletták tömege: 1120,94 mg $\pm$ 5 %;
- 10 tabletta együttes tömege: 11,2 g $\pm$ 3 %;
- keménység: 120,4 N;
- szétesési idő 19-21 °C-os vízben: < 3 min;
- törékenység (10 tabletta): < 0,5 %;
- külső megjelenés: fehéres;
- íz: kellemes; és
- szuszpendálhatóság: a szétesett tabletta anyaga összerázás után még hosszú ideig - mintegy 30 percig - megmarad szuszpendált állapotban.

14. példa

Diszpergálódó tablettákat állítottunk elő az 1. példánál ismertetett módszerrel a következő összetételű gyógyszerkészítményből:

<u>KOMPONENSEK</u>	<u>TÖMEG (mg)</u>	<u>TÖMEGSZÁZALÉK</u>
Cefaklór	523,01	46,26

Akril-származék (nagy viszkozitású)	114,00	10,08
CMC*, AVICEL PH102	399,00	35,30
Sztearil-nátrium-fumarát	17,10	1,51
Kolloid szilícium-dioxid	17,10	1,51
Nátrium-szacharin	3,42	0,30
Szamócaaroma	39,90	3,53
Titán-dioxid	17,10	1,51

*CMC: mikrokristályos cellulóz.

Az előállított diszpergálódó tabletták jellemző adatai a következők:

- az egyes tabletták tömege: 1130,63 mg $\pm$ 5 %;
- 10 tabletta együttes tömege: 11,3 g $\pm$ 3 %;
- keménység: 133,9 N;
- szétesési idő 19-21 °C-os vízben: < 3 min;
- külső megjelenés: fehéres;
- íz: kellemes; és
- szuszpendálhatóság: a szétesett tabletta anyaga összerázás után még hosszú ideig - mintegy 30 percig - megmarad szuszpendált állapotban.

15. példa

Diszpergálódó tablettákat állítottunk elő az 1. példánál ismertetett módszerrel a következő összetételű gyógyszerkészítményből:

<u>KOMPONENSEK</u>	<u>TÖMEG (mg)</u>	<u>TÖMEGSZÁZALÉK</u>
Cefaklór	523,01	46,11
Akril-származék (nagy viszkozitású)	114,00	10,05
CMC*, AVICEL PH102	399,00	35,17

Sztearil-nátrium-fumarát	17,10	1,51
Kolloid szilícium-dioxid	17,10	1,51
Nátrium-szacharin	4,10	0,36
Szamócaaroma	39,90	3,52
Titán-dioxid	17,10	1,51
Eritrozin	3,00	0,26

*CMC: mikrokristályos cellulóz.

Az előállított diszpergálódó tabletták jellemző adatai a következők:

- az egyes tabletták tömege: 1134,31 mg $\pm$ 5 %;
- 10 tabletta együttes tömege: 11,3 g $\pm$ 3 %;
- keménység: 127,5 N;
- szétesési idő 19-21 °C-os vízben: < 3 min;
- törékenység (10 tabletta): < 0,5 %;
- külső megjelenés: halvány rózsaszínű;
- íz: kellemes;
- szuszpendálhatóság: a szétesett tabletta anyaga összerázás után még hosszú ideig - mintegy 30 percig - megmarad szuszpendált állapotban.

16. példa

Diszpergálódó tablettákat állítottunk elő az 1. példánál ismertetett módszerrel a következő összetételű gyógyszerkészítményből:

<u>KOMPONENSEK</u>	<u>TÖMEG (mg)</u>	<u>TÖMEGSZÁZALÉK</u>
Cefaklór	523,01	46,24
Akril-származék (nagy viszkozitású)	114,00	10,08
CMC*, AVICEL PH102	400,00	35,07
Sztearil-nátrium-fumarát	17,10	1,51

Kolloid szilícium-dioxid	17,10	1,51
Nátrium-szacharin	4,10	0,36
Szamócaaroma	40,00	3,53
"Yellow F,D and C No. 6" színezék	4,00	0,35
Eritrozin	4,00	0,35

*CMC: mikrokristályos cellulóz.

Az előállított diszpergálódó tabletták jellemző adatai a következők:

- az egyes tabletták tömege: 1131,31 mg $\pm$ 5 %;
- 10 tabletta együttes tömege: 11,3 g $\pm$ 3 %;
- keménység: 154,4 N;
- szétesési idő 19-21 °C-os vízben: < 3 min;
- törékenység (10 tabletta): < 0,5 %;
- külső megjelenés: halvány rózsaszínű;
- íz: kellemes;
- szuszpendálhatóság: a szétesett tabletta anyaga összerázás után még hosszú ideig - mintegy 30 percig - megmarad szuszpendált állapotban.

17. példa

Diszpergálható tablettákat állítottunk elő az 1. példánál ismertetett módszerrel a következő összetételű gyógyszerkészítményből:

<u>KOMPONENSEK</u>	<u>TÖMEG (mg)</u>	<u>TÖMEGSZÁZALÉK</u>
Cefaklór	523,01	46,48
Akril-származék (nagy viszkozitású)	114,00	10,13
CMC*, AVICEL PH102	400,00	35,34
Sztearil-nátrium-fumarát	17,10	1,52
Kolloid szilícium-dioxid	17,10	1,52
Nátrium-szacharin	4,10	0,36

Szamócaaroma	40,00	3,56
Eritrozin	10,00	0,89

*CMC: mikrokristályos cellulóz.

Az előállított diszpergálódó tabletták jellemző adatai a következők:

- az egyes tabletták tömege: 1125,31 mg $\pm$ 5 %;
- 10 tabletta együttes tömege: 11,2 g $\pm$ 3 %;
- keménység: 147,2 N;
- szétesési idő 19-21 °C-os vízben: $\leq$ 3 min;
- törékenység (10 tabletta): $\leq$ 0,5 %;
- külső megjelenés: halvány rózsaszínű;
- íz: kellemes; és
- szuszpendálhatóság: a szétesett tabletta anyaga összerázás után még hosszú ideig - mintegy 30 percig - szuszpendált állapotban marad.

18. példa

Diszpergálódó tablettákat állítottunk elő az 1. példánál ismertetett módszerrel a következő összetételű gyógyszerkészítményből:

<u>KOMPONENSEK</u>	<u>TÖMEG (mg)</u>	<u>TÖMEGSZÁZALÉK</u>
Cefaklór	523,01	46,48
Kroszpovidon	114,00	10,13
CMC*, AVICEL PH102	400,00	35,34
Sztearil-nátrium-fumarát	17,10	1,52
Kolloid szilícium-dioxid	17,10	1,52
Nátrium-szacharin	4,10	0,36
Szamócaaroma	40,00	3,56
Eritrozin	10,00	0,89

*CMC: mikrokristályos cellulóz.

Az előállított diszpergálódó tabletták jellemző adatai a következők:

- az egyes tabletták tömege: $1125,31 \text{ mg} \pm 5 \%$;
- 10 tabletta együttes tömege: $11,2 \text{ g} \pm 3 \%$;
- keménység: 145 N;
- szétesési idő $19-21^\circ\text{C}$ -os vízben: $< 3 \text{ min}$;
- törékenység (10 tabletta): $< 0,5 \%$;
- külső megjelenés: halvány rózsaszínű;
- íz: kellemes; és
- szuszpendálhatóság: a szétesett tabletta anyaga összerázás után még hosszú ideig – mintegy 30 percig – megmarad szuszpendált állapotban.

Szabadalmi igénypontok

1. Gyógyszerkészítmények, amelyekből közvetlen tablettázással elő lehet állítani diszpergálódó tablettákat, azzal j e l l e m e z v e , hogy megfelelő kötőanyagok és más adalékanyagok mellett a készítmények teljes tömegére számítva hatóanyagként 35-50 % cefaklórt tartalmaznak.
2. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmények, azzal j e l l e m e z v e , hogy adalékanyagként tablettaszétesést elősegítő anyagokat, higitóanyagokat, csusztatóanyagokat, tapadásgátló szereket, édesítőszereket, illatanyagokat és - adott esetben - izesítőanyagokat, zavarosságot előidéző anyagokat, valamint színezőanyagokat tartalmaznak. *gyógyász?*
3. A 2. igénypont szerinti gyógyszerkészítmények, azzal j e l l e m e z v e , hogy tablettaszétesést elősegítő anyagként nátrium-glikolát-keményítőt, valamilyen akril-vegyületet, nátrium-glikolát-keményítőt és karboxi-metil-cellulózt tartalmazó keveréket vagy - előnyösen - kroszpovidont - tartalmaznak.
4. A 3. igénypont szerinti gyógyszerkészítmények, azzal j e l l e m e z v e , hogy nátrium-glikolát-keményítőt tartalmaznak a készítmények teljes tömegére számítva 5-21 %-ban.
5. A 3. igénypont szerinti készítmények, azzal j e l l e m e z v e , hogy akrilsavszármazékot² tartalmaznak a készítmények teljes tömegére számítva hozzávetőlegesen 10 %-ban.
6. A 3. igénypont szerinti készítmények, azzal j e l l e m e z v e , hogy

m e z v e , hogy a készítmények teljes tömegére számítva hozzávetőlegesen 10 % kroszpovidont tartalmaznak.

7. A 3. igénypont szerinti készítmények, azzal j e l l e - m e z v e , hogy tablettaszétesést elősegítő anyagként olyan keveréket tartalmaznak, amely a készítmény teljes tömegére számítva

- (i) hozzávetőlegesen 14 % nátrium-glikolát-keményítőből; és
- (ii) hozzávetőlegesen 10 % karboxi-metil-cellulózból áll.

8. A 2. igénypont szerinti készítmények, azzal j e l l e - m e z v e , hogy hígítószerként mikrokristályos cellulózt, szárazon gördülékeny részecskékből álló keményítőt vagy olyan keveréket tartalmaznak, amelyet ez a két komponens alkot.

9. A 8. igénypont szerinti készítmények, azzal j e l l e - m e z v e , hogy a készítmények teljes tömegére számítva 24-46 % mikrokristályos cellulózt tartalmaznak.

10. A 9. igénypont szerinti készítmények, azzal j e l l e - m e z v e , hogy mintegy 90 mikron átlagos részecskeméretű mikrokristályos cellulózt tartalmaznak.

11. A 8. igénypont szerinti készítmények, azzal j e l l e - m e z v e , hogy a készítmények teljes tömegére számítva mintegy 39 % mennyiségben tartalmaznak szárazon gördülékeny részecskékből álló keményítőt.

12. A 2. igénypont szerinti készítmények, azzal j e l l e - m e z v e , hogy csusztatóanyagként a készítmények teljes tömegére számítva 2 %-nál kisebb mennyiségben sztearil-nátrium-

-fumarátot tartalmaznak.

13. A 2. igénypont szerinti készítmények, azzal j e l l e -
m e z v e , hogy tapadásgátló adalékként a készítmények teljes
tömegére számítva 5 %-nál kisebb mennyiségben kolloid szilici-
um-dioxidot tartalmaznak.

14. A 2. igénypont szerinti készítmények, azzal j e l l e -
m e z v e , hogy édesítőszerként a készítmények teljes tömegé-
re számítva 1 %-nál kisebb mennyiségben aszpartámot, nátrium-
-szacharint vagy ennek a két komponensnek a keverékét tartal-
mazzák.

15. A 14. igénypont szerinti készítmények, azzal j e l -
l e m e z v e , hogy a nátrium-szacharint a készítmények tel-
jes tömegére számítva 0,1-0,4 % mennyiségben tartalmazzák.

16. A 14. igénypont szerinti készítmények, azzal j e l -
l e m e z v e , hogy az aszpartámot a készítmények teljes tö-
megére számítva 0,2-0,7 %-ban tartalmazzák.

17. A 2. igénypont szerinti készítmények, azzal j e l -
l e m e z v e , hogy a készítmények teljes tömegére számítva
3-5 % szamócaaromát tartalmaznak.

18. A 2. igénypont szerinti készítmények, azzal j e l -
l e m e z v e , hogy izesítőanyagként a készítmények teljes
tömegére számítva 2-4 % vizmentes citromsavat tartalmaznak.

19. A 2. igénypont szerinti készítmények, azzal j e l -
l e m e z v e , hogy zavarosságot előidéző adalékként a készít-
mények teljes tömegére számítva 2 %-nál kisebb mennyiségben
titán-dioxidot tartalmaznak.

20. A 2. igénypont szerinti készítmények, azzal j e l - l e m e z v e , hogy színezőanyagként a készítmények teljes tömegére számítva 1 %-nál kisebb mennyiségben Red F, D and C No.3-at és eritrozint tartalmaznak.

21. Az 1. igénypont szerinti készítmények, azzal j e l - l e m e z v e , hogy pezsgést előidéző vegyületpárt tartalmaznak.

22. A 21. igénypont szerinti készítmények, azzal j e l - l e m e z v e , hogy pezsgést előidéző vegyületpárként citromsavat és kalcium-karbonátot tartalmaznak.

23. Diszpergálódó, hatóanyagként cefaklórt tartalmazó tabletták, azzal j e l l e m e z v e , hogy az 1.-22. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítményekből közvetlen tablettázással állítjuk őket elő. *a mi?*

24. Eljárás cefaklórt tartalmazó diszpergálódó tabletták előállítására, azzal j e l l e m e z v e , hogy az 1.-22. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítményeket közvetlenül tablettázzuk.

LILLY, S.A. helyett

a meghatalmazott:

Rajz nélkül
1956. 06. 21.

Albini

DANUBIA
Chemical and Pharmaceutical Works Ltd.