



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **303669**

(13) B1

(51) Int Cl⁶ A 61 K 9/20, 47/02, 47/38

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19921569	(86) Int. inng. dag og	
(22) Inng. dag	23.04.1992	søknadsnummer	23.08.1991, PCT/HU91/00039
(24) Løpedag	23.08.1991	(85) Videreføringsdag	23.04.1992
(41) Alm. tilgj.	23.04.1992	(30) Prioritet	24.08.1990, HU, 5314/90
(45) Meddelt dato	17.08.1998		

(73) Patenthaver	Biogál Gyógyszergyár Rt., Pallagi út 13, H-4042 Debrecen, HU
(72) Oppfinner	István Kovács, Debrecen, HU
	Katalin Beke, Debrecen, HU
	Tibor Máté, Debrecen, HU
	Judit Szilágyi, Debrecen, HU
	György Bacsa, Debrecen, HU
	Katalin Marossy, Debrecen, HU
	Sándor Jancsó, Debrecen, HU
	Levente Szendrei, Debrecen, HU
	Ernö Orbán, Budapest, HU
	Margit Simó, Budapest, HU
	Margit Biblo, Budapest, HU
	Dorottya Bobák, Budapest, HU
	József Langó, Budapest, HU
(74) Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, 0306 Oslo

(54) Benevnelse **Fremgangsmåte for fremstilling av en tablett eller dragépreparat**

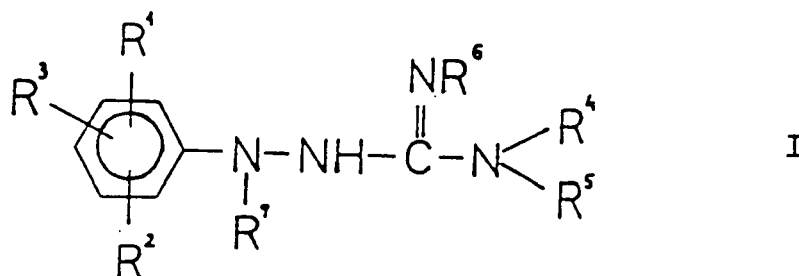
(56) Anførte publikasjoner EP A3 193984, EP A1 124027

(57) Sammendrag

Fremgangsmåte for fremstilling av et tablett- eller dragépreparat som inneholder et fuktighets-, varme- og lysømfintlig stoff med monoklin krys- tallinsk struktur som aktiv bestanddel, som omfatter homogenisering av den aktive bestanddel med 0,2 til 1,5 deler (vekt/vekt) av et vannfritt alkalisk jordmetallsalt og 0,5 til 2,5 deler (vekt/vekt) mikrokrySTALLinsk cellulose, relativt til den aktive be- standdel, og om ønskelig med ett eller flere farmasøytisk aksepterbare bærer- stoffer og/eller tilsetningsstoffer, og sammenpressing av erholdte homogene blanding til tabletter ved fremgangs- måter kjent per se, og om ønskelig overtrekking av dens således erholdte tablett ved fremgangsmåter kjent per se.

Foreliggende oppfinnelse gjelder en fremgangsmåte for fremstilling av et tablett- eller dragépreparat som inneholder en varme-, lys- og fuktighetsømfintlig aktiv bestanddel med monoklin krystallstruktur.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er spesielt nyttig for fremstilling av et farmasøytisk preparat med antiarytmisk aktivitet og som inneholder et aminoguanidinderivat med den generelle formel (I) som aktiv bestanddel,



hvor

R^1 , R^2 og R^3 uavhengig av hverandre står for hydrogen, halogen eller en C_{1-4} -alkyl-, nitro-, C_{1-4} -alkoksy- eller trifluormetylgruppe;

R^4 og R^5 uavhengig av hverandre står for en C_{1-4} -alkylgruppe;

R^6 og R^7 uavhengig av hverandre står for hydrogen eller en C_{1-4} -alkyl- eller C_{2-4} -alkenylgruppe

eller deres syreaddisjonssalter som krystalliserer i et monoklint system.

Det er svært vanskelig å fremstille en oral doseringsform som en tablett eller dragé fra et stoff med monoklin krystallstruktur, da adhesjonen mellom krystallplatene er svak og aggregeringen av partiklene er vanskelig å sammenpresse.

Ifølge en velprøvd fremgangsmåte for fremstilling av tabletter av monoklint krystalliserte stoffer med svake adhesive egenskaper (f.eks. fenylbutazon, fenacetin, barbiturater), sammenpresses den pulveriserte blanding som inneholder den aktive bestanddel etter våtgranulering [H.A. Lieberman, L. Lachman: Pharmaceutical Dosage Forms, Tablets, Volume 2, Marcell Dekker, Inc. NY (1981)]. Her tilveiebringes bindingskraften som er nødvendig for tablettedannelse av bindemidlet som innføres under eltingen, hvor den optimale sammenpressbar-

het sikres av den optimale porøsitet og flytbarhet som utvikles når fremstillingsmåten utføres på egnet vis.

EP 124 027 beskriver fremstilling av tabletter inneholdende legemidler med lav vannløselighet (f.eks. metolazon) samt mikrokrySTALLinsk cellulose og jordalkalimetallsalter, imidlertid hvor legemidler ikke har monoklin krystallstruktur, men foreligger i polymorf/amorf form.

EP 193 984 beskriver en blanding av mikrokrySTALLinsk cellulose og jordalkalimetallsalter som eksipienser i farmasøytiske preparater. Denne blanding fremstilles som en vandig dispersjon som deretter tørkes til et restvanninnhold på 3-7 %.

Når den aktive bestanddel krystalliserer i et monoklint system, og i tillegg er fuktighetsømfintlig (f.eks. salicylsyrederivater), kan våtgranulering ikke utføres og tablettedannelse bare realiseres ved direkte kompresjon eller brikketering. I dette tilfelle sikres den nødvendige adhesjon delvis ved at bindemidlet innføres som en pulverblanding, og delvis ved bindingskreftene som utvikles ved de såkalte aktive seter på partikkeloverflaten [A.S. Rankel et al.: J. Pharm. Soc. 57, 574 (1968)].

Når det gjelder fuktighets- og lysømfintlige stoffer må tablettene utstyres med et beskyttende overtrekk for å forhindre skader under lagring. En tablett fremstilt ved direkte sammenpressing må ha en egnet hardhet for å være egnet for videre prosessering, f.eks. tillaging av drageer.

Hardheten kan økes ved å øke sammenpressningskraften, økt sammenpressningskraft gir imidlertid økt tetthet og nedsatt porøsitet i tablettene. Oppløsning av tablettene påvirkes i vesentlig grad av porøsiteten: Jo høyere tablettetthet desto langsommere gjennomtrengning av vandige væsker, således vil oppløsning av den aktive bestanddel fra en tablett med høy tetthet være svært langsom, det ønskede blodnivå av den aktive bestanddel kan kun oppnås etter lang tid og biotilgjengeligheten av den aktive bestanddel er også lav.

Under sammenpressing utvikles en varmeeffekt ved friksjon mellom partiklene, hvorved de varmeømfintlige aktive bestanddeler vanligvis nedbrytes, direkte sammenpressing eller brikketering kan således ikke benyttes i disse tilfeller.

Følgelig er det svært vanskelig å omforme monoklint krystallinske forbindelser, som samtidig er ømfintlige for fuktighet, varme og lyseffekter, til tablettpreparater. Ingen litteraturreferanse som har løst dette problem er funnet.

5 Formålet med foreliggende oppfinnelse er å utarbeide et preparat som er anvendelig for fremstilling av en tablett eller dragékjerne fra monokline fuktighets-, varme- og lysømfintlige forbindelser ved sammenpressing. Et videre mål med foreliggende oppfinnelse er å fremstille et tablett- eller
10 dragépreparat som muliggjør rask absorpsjon av den aktive bestanddel, så vel som utvikling av høye blodnivåer etter inntak av preparatet, og som gir høy biotilgjengelighet av den aktive bestanddel.

Det er overraskende vist at målene beskrevet ovenfor
15 kan oppnås ved å tilsette 0,2 til 1,5 deler (vekt/vekt) av et vannfritt alkalisk jordmetallsalt og 0,5 til 2,5 deler (vekt/vekt) av mikrokrySTALLinsk cellulose, relativt til den aktive bestanddel, til den fuktighets-, varme- og lysømfintlige aktive bestanddel med monoklin krystallstruktur.

20 Foreliggende oppfinnelse gjelder således en fremgangsmåte for fremstilling av et tablett- eller dragépreparat som inneholder et fuktighets-, varme- og lysømfintlig stoff med monoklin krystallstruktur som aktiv bestanddel, kjennetegnet ved at den aktive bestanddel homogeniseres med 0,2 til
25 1,5 deler (vekt/vekt) av et vannfritt alkalisk jordmetallsalt og 0,5 til 2,5 deler (vekt/vekt) mikrokrySTALLinsk cellulose, relativt til den aktive bestanddel, og om ønskelig med ett eller flere farmasøytisk aksepterbare bærerstoffer og/eller tilsetningsstoffer, og sammenpressing av den erholdte homogene
30 blanding til tabletter og, om ønskelig, overtrekking av den således erholdte tablett.

Oppfinnelsen bygger på den erkjennelse at en tablett med egnet bruddstyrke kan fremstilles ved bruk av et relativt lavt trykk på 150 til 200 MPa, dersom tabletten sammenpresses
35 på en slik måte at en definert mengde av et vannfritt alkalisk jordmetallsalt og mikrokrySTALLinsk cellulose tilsettes den monokline fuktighets-, varme- og lysømfintlige aktive bestanddel. I dette tilfelle inntreffer ingen økning i den fri energi ved bindingssetene som kunne indusere en kjemisk forandring,

dvs. nedbrytning av den aktive bestanddel, siden fortrenkning ved bindingssetene av de mobile anioner i krystallstrukturen i den aktive bestanddel inhiberes av de alkaliske jordmetallsalter; samtidig kan en tablett erholdes som er tilstrekkelig
5 fast for overtrekking, som oppløses på egnet vis i magen og som frigjør den aktive bestanddel på en fordelaktig måte.

Ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan f.eks. kalsium- eller magnesiumhydrogenfosfat, kalsium- eller magnesiumdihydrogenfosfat eller -sulfat eller -karbonat benyt-
10 tes som det vannfri alkaliske jordmetallsaltet.

Egnede farmasøytisk aksepterbare bærerstoffer ved fremstillingen ifølge oppfinnelsen er f.eks. talkum, maisstivelse, magnesiumstearat, kolloidal kisel (Aerosil 200), laktose, glukose, mannitol og lignende.

15 Egnede tilsetningsstoffer er f.eks. et eller flere bindemidler, antioksidanter og tilsetningsstoffer som fremmer oppløsning og flytbarhet.

Egnede bindemidler er f.eks. polyvinylpyrrolidon, vinylpyrrolidon-vinylacetatkopolymer (Luwiskol VA 64) eller
20 polyetylen glykoler.

Egnede antioksidanter er f.eks. askorbinsyre eller natriumdisulfid.

Innholdet av aktiv bestanddel i preparater fremstilt ifølge oppfinnelsen kan varieres innen vide grenser avhengig
25 av den aktive bestanddels natur, sykdommen som skal behandles, dosen av aktiv bestanddel som skal benyttes og lignende. Innholdet av aktiv bestanddel i preparatet er fortrinnsvis 0,5 til 50 vekt%.

Preparater fremstilt ifølge oppfinnelsen inneholder
30 det alkaliske jordmetallsalt og mikrokrySTALLinsk cellulose i en mengde av fra 2 til 90 vekt%, fortrinnsvis i en mengde fra 30 til 75 vekt%.

Tablettene fremstilles ved homogenisering av ingrediensene, fulgt av sammenpressing av den homogene blanding, som
35 erholdes ved bruk av et trykk fra 150 til 200 MPa, på kjent måte.

Om ønskelig kan tabletten utstyres med et overtrekk.

Overtrekket må oppfylle to krav: På den ene side skal den aktive bestanddel beskyttes mot de skadelige virkninger av

lys og luftfuktighet, og på den annen side må samtidig hensiktsmessig oppløsning av den aktive bestanddel sikres.

Da den aktive bestanddel er fuktighetsømfintlig, kan intet vandig system benyttes, og kun et organisk løsemiddel
5 kan tas i betraktning til overtrekket.

Overtrekket inneholder hensiktsmessig en hydrofil bestanddel (som polyetylenglykol, vannløselige celluloseestere eller vinylpyrrolidon-vinylacetatpolymer), og en hydrofob bestanddel (etylcellulose eller akrylat/metakrylatesterkopoly-
10 mer). Vektforholdet mellom hydrofile bestanddeler og hydrofobe bestanddeler er fortrinnsvis 1:1 til 1:1,5.

Farmasøytisk aksepterbare organiske løsemidler som er i stand til å løse opp overtrekkets bestanddeler, som alkoholer og ketoner, f.eks. etanol, isopropanol, aceton eller en
15 blandinger av disse, kan benyttes som løsemiddel for overtrekksmaterialet.

En blanding som inneholder etanol/aceton eller isopropanol/aceton i et volumforhold på 1:0,2 til 1:1,5, foretrekkes som løsemiddel.

20 Overtrekningsprosessen utføres ved å benytte en suspensjon fremstilt med et organisk løsemiddel som inneholder de hydrofile og hydrofobe stoffer, og om ønskelig andre tilsetningsstoffer (f.eks. lysbeskyttende fargestoffer som jernoksidpigment), på kjent måte.

25 Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er spesielt nyttig for fremstilling av et farmasøytisk preparat med antiarytmisk virkning som inneholder som aktiv bestanddel et aminoguanidin-derivat med den generelle formel (I), hvor

R^1 , R^2 og R^3 uavhengig av hverandre står for hydrogen,
30 halogen eller en C_{1-4} -alkyl-, nitro-, C_{1-4} -alkoksy- eller trifluormetylgruppe;

R^4 og R^5 uavhengig av hverandre står for en C_{1-4} -alkylgruppe;

R^6 og R^7 uavhengig av hverandre står for hydrogen eller en

C_{1-4} -alkyl- eller C_{2-4} -alkenylgruppe

35 eller deres syreaddisjonssalter som krystalliserer i et monoklint system.

Aminoguanidinderivatene med den generelle formel (I) og deres syreaddisjonssalter er fuktighets-, lys- og varmeømfintlige og overføres til kraftig rødfargete fenylazoforma-

midinderivater ved en autooksidasjonsprosess.

Når hydrokloridet av 1-(2,6-dimetylfenyl)-4,4'-dimetylaminoguanidin, som er innenfor rammen av den generelle formel (I), utsettes for våtgranulering ifølge kjente fremgangsmåter, og så sammenpresses til tabletter (vist i eksempel 1), vil den aktive bestanddel i preparatet i vesentlig grad nedbrytes i løpet av et kort tidsrom (f.eks. 10 dager). Denne nedbrytning av den aktive bestanddel er ikke observert i preparater fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse: preparatet forble stabilt ved lengre tids lagring og også ved høyere luftfuktighet.

Basert på kliniske undersøkelser økte halveringstiden ved bruk av 1-(2,6-dimetylfenyl)-4,4'-dimetylaminoguanidinhydroklorid, som er innenfor rammen av den generelle formel (I), som aktiv bestanddel i preparatet ifølge oppfinnelsen, fra 2,4 timer til 3,2 timer, sammenlignet med et injiserbart preparat som inneholdt den samme aktive bestanddel, mens den relative biotilgjengelighet av den aktive bestanddel viste seg å være tilnærmet 80 %.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er illustrert i detalj i de følgende eksempler.

1-(2,6-dimetylfenyl)-4,4'-dimetylaminoguanidinhydroklorid ble benyttet som aktiv bestanddel i alle disse eksempler. Mengdene gitt i eksemplene er angitt som vektdeler dersom ikke annet er opplyst.

Sammenlignende eksempel 1

	<u>Bestanddel</u>	<u>Mengder</u>
	Aktiv bestanddel	500
30	Laktose	1005
	Maisstivelse	900
	Mikrokrystallinsk cellulose	420
	Polyvinylpyrrolidon	85
	Askorbinsyre	30
35	Magnesiumstearat	20
	Talkum	40

Den aktive bestanddel ble blandet med maisstivelse, mikrokrystallinsk cellulose og laktose. Polyvinylpyrrolidon og

askorbinsyre ble løst i 800 ml etanol og den homogene blanding granulert med denne løsning. Etter tørking ble granulatet homogenisert med stoffene i den ytre fase og så sammenpresset til flatkantede tabletter med en vekt på 300 mg, ved bruk av
 5 et sammenpressningstrykk på 100 til 150 MPa. Tablettenes bruddstyrke var 50 til 75 N.

De erholdte tabletter ble utsatt for lagringsforsøk utført i nærvær av fuktighet og varme, såvel som lysbelastning. Ifølge observasjoner ble tablettenes farge dypere og et
 10 nedbrytningsprodukt som utgjorde 1 til 2 vekt% kunne påvises ved en temperatur på 60 °C eller ved romtemperatur, ved et relativt fuktighetsinnhold på 80 %, i løpet av 10 dager. Denne nedbrytningsprosess kunne ikke forhindres med askorbinsyre.

15 Eksempel 2

	<u>Bestanddel</u>	<u>Mengder</u>
	Aktiv bestanddel	500
	Laktose	810
	Maisstivelse	900
20	Kolloidal kisel	15
	Polyvinylpyrrolidon	85
	Mikrokrystallinsk cellulose	600
	Askorbinsyre	30
	Talkum	40
25	Magnesiumstearat	20

De siktede bestanddeler med den foreskrevne partikkelstørrelse ble forsiktig homogenisert, og det erholdte partikkelaggregat ble sammenpresset til bikonvekse tabletter med
 30 10 mm diameter og vekt 300 mg, ved bruk av et sammenpressningstrykk på 150 MPa i en roterende tablettmaskin.

Tablettene hadde en bruddstyrke på 40 til 50 N.

Eksempel 3

	<u>Bestanddel</u>	<u>Mengder</u>
	Aktiv bestanddel	1000
	Maisstivelse	660
5	Vannfritt kalsiumhydrogenfosfat	900
	Mikrokrystallinsk cellulose	1540
	Vinylpyrrolidon/vinylacetatpolymer	160
	Talkum	120
	Askorbinsyre	60
10	Magnesiumstearat	40
	Kolloidal kisel	20

De siktede bestanddeler med den foreskrevne partikkelstørrelse ble forsiktig homogenisert, og det beholdte partikkelaggregat ble sammenpresset til bikonvekse tabletter med 9 mm diameter og vekt 300 mg ved bruk av et sammenpressningstrykk på 150 MPa i en roterende tablettmaskin.

Tablettene hadde en bruddstyrke på 50 til 80 N.

Dragékjernene beholdt som beskrevet ovenfor ble overtrukket med en suspensjon som inneholdt bestanddelene angitt nedenfor i et kar egnet for dannelsen av et filmovertrekk.

	<u>Bestanddel</u>	<u>g</u>
	Etylcellulose	56
25	Vinylpyrrolidon/vinylacetatpolymer	56
	Talkum	68
	Magnesiumstearat	10
	Titandioksid	4
	Gult jernoksidpigment	6
30	Etanol	1080
	Aceton	1000

Tabletten fremstilt som beskrevet ovenfor ble lagret under en relativ fuktighet på henholdsvis 75 % og 95 % i 12 måneder. Resultatene er vist i tabell I

Tabell I

Måneder	Relativt fuktighetsinnhold			
	75 %		95 %	
	mg/tablett	Nedbrytning %	mg/tablett	Nedbrytning %
0	49,85	0	0	0
1	49,82	0,09	50,17	0,2
2	49,22	0,10	49,82	0,1
4	49,73	0,90	49,37	1,7
12	49,98	0,05	-	-

For bestemmelse av varmestabiliteten ble tablettene lagret ved henholdsvis 24, 40, 50 eller 60 °C i 12 måneder.

Resultatene er vist i tabell II.

Tabell II

Lagr- ingstid, måneder	Temperatur							
	24 °C		40 °C		50 °C		60 °C	
	mg/tab.	Reduksjon	mg/tab.	Reduksjon	mg/tab.	Reduksjon	mg/tab.	Reduksjon
0	-	-	-	-	-	-	-	-
1	-	-	-	-	49,06	0,25	49,04	0,09
2	-	-	48,88	0,13	48,35	0,13	48,23	0,13
4	-	-	48,06	0,40	48,00	0,60	47,32	0,13
8	52,32	0,35	49,10	-	-	-	-	-
12	51,06	0,45	-	-	-	-	-	-

Absorpsjonen av aktiv bestanddel fra tabletten fremstilt som beskrevet ovenfor ble undersøkt i hunder. Preparatet viste en absorpsjonskoeffisient (k_a) på 0,9 til 1,6 timer⁻¹ og en elimineringskoeffisient (k_e) på 0,20 til 0,25 timer⁻¹, dvs. at verdiene viser rask absorpsjon.

Resultatene beskrevet ovenfor ble understøttet av farmakokinetiske undersøkelser utført i fase-I kliniske undersøkelser hos mennesket. En verdi på 1,4 timer⁻¹ ble oppnådd for absorpsjonskoeffisienten (k_a) i forsøkene på mennesker. Den relative biotilgjengelighet beregnet fra AUC-verdiene viste seg å være 80 %. Denne verdi kan anses som svært høy da en del av de antiarytmiske referansemedikamenter (f.eks. aminodaron) ikke ble absorbert, og en biotilgjengelighet på 40 til 70 % er bare oppnådd for andre medikamenter (f.eks. kinidin, lidokain) [P.G. Welling et al.: Pharmacokinetics of Cardiovascular, Central Nervous System and Antimicrobial Drugs, London, (1985)].

Eksempel 4

	<u>Bestanddel</u>	<u>Mengder</u>
	Aktiv bestanddel	1000
	Maisstivelse	600
	Vannfritt kalsiumhydrogenfosfat	900
	Mikrokrystallinsk cellulose	1800
	Vinylpyrrolidon/vinylacetatpolymer	160
	Talkum	120
	Askorbinsyre	60
	Magnesiumstearat	40
	Kolloidal kisel	20

Etter knusing og sikting til ønsket partikkelstørrelse ble bestanddelene grundig homogenisert, hvorefter det oppnådde aggregat av partikler ble presset sammen til bikonvekse tabletter med diameter 11 mm og vekt 430 g, ved bruk av et sammenpressningstrykk på 200 MPa i en roterende tablettmaskin.

Tablettene hadde en bruddstyrke på 80 til 100 N.

Dragékjernene ble uniformt belagt i et automatisk dragédannende apparat med en suspensjon som inneholdt følgende

bestanddeler.

	<u>Bestanddel</u>	<u>g</u>
	Akrylsyre/metakrylsyrekopolymer	60
5	Polyetylenglykol 600	40
	Talkum	80
	Magnesiumstearat	10
	Titandioksid	4
	Gult jernoksidpigment	6
10	Isopropanol	1000
	Aceton	900

Eksempel 5

	<u>Bestanddel</u>	<u>Mengder</u>
15	Aktiv bestanddel	2000
	Maisstivelse	110
	Vannfritt kalsiumhydrogenfosfat	450
	Mikrokrystallinsk cellulose	1200
	Polyvinylpyrrolidon	200
20	Talkum	120
	Natriumdisulfitt	50
	Magnesiumstearat	40
	Kolloidal kisel	20

25 De siktede bestanddeler med den foreskrevne partikkelstørrelse homogeniseres grundig, hvorefter det oppnådde partikkelaggregat sammenpresses til bikonvekse tabletter med 11 mm diameter og vekt 420 mg, ved bruk av et sammenpressningstrykk på 150 MPa i en roterende tablettmaskin.

30 Tablettene har en bruddstyrke på 90 til 100 N.

Tablettkjernene gis et uniformt overtrekk i et automatisk dragédannende apparat med en suspensjon som inneholder følgende bestanddeler:

	<u>Bestanddel</u>	<u>g</u>
	Etylcellulose	58
	Hydroksypropylcellulose	50
	Talkum	70
5	Magnesiumstearat	11
	Titandioksid	3
	Rødt jernoksidpigment	8
	Etanol	1800
	Aceton	400

10

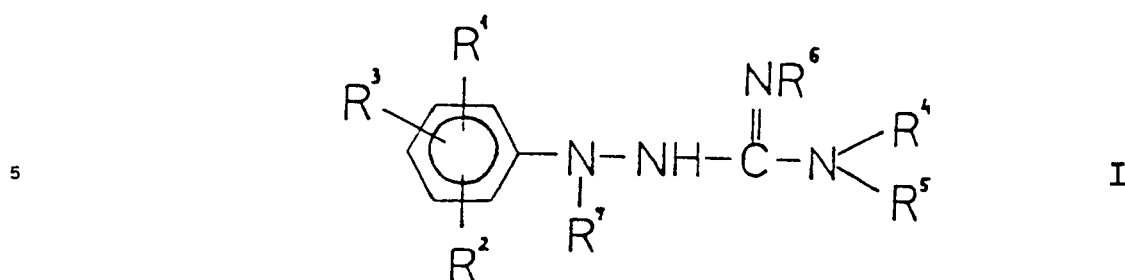
P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av et tablett- eller
 15 dragépreparat som inneholder et fuktighets-, varme- og lysømfintlig stoff med monoklin krystallstruktur som aktiv bestanddel,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den aktive bestanddel
 homogeniseres med 0,2 til 1,5 deler (vekt/vekt) av et vann-
 20 fritt alkalisk jordmetallsalt og 0,5 til 2,5 deler (vekt/vekt)
 mikrokrySTALLINSK cellulose, relativt til den aktive bestanddel, og om ønskelig med ett eller flere farmasøytisk aksepterbare bærerstoffer og/eller tilsetningsstoffer, og sammenpressing av den erholdte homogene blanding til tabletter og, om
 25 ønskelig, overtrekking av den således erholdte tablett.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1,
 k a r a k t e r i s e r t v e d at det alkaliske jordmetallsalt er kalsium- eller magnesiumhydrogenfosfat, -di-
 30 hydrogenfosfat, -hydrogenkarbonat, -karbonat eller -sulfat.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1,
 k a r a k t e r i s e r t v e d at den aktive bestanddel er et aminoguanidinderivat med den generelle formel (I) med
 35 monoklin krystallinsk struktur,



10 hvor

R^1 , R^2 og R^3 uavhengig av hverandre står for hydrogen, halogen eller en C_{1-4} -alkyl-, nitro-, C_{1-4} -alkoksy- eller trifluormetylgruppe;

R^4 og R^5 uavhengig av hverandre står for en C_{1-4} -alkylgruppe;

15 R^6 og R^7 uavhengig av hverandre står for hydrogen eller en C_{1-4} -alkyl- eller C_{2-4} -alkenylgruppe eller et syreaddisjonssalt av dette.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 3,

20 k a r a k t e r i s e r t v e d at den aktive bestanddel er 1-(2,6-dimetylfenyl)-4,4'-dimetylaminoguanidinhydroklorid.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter homogeni-
 25 sering av den aktive bestanddel 1-(2,6-dimetylfenyl)-4,4'-di-
 metylaminoguanidinhydroklorid med 0,2 til 1,5 deler (vekt/-
 vekt) vannfritt kalsiumhydrogenfosfat og 0,5 til 2,5 deler
 (vekt/vekt) mikrokrySTALLINSK cellulose, relativt til den
 aktive bestanddel, og om ønskelig med et eller flere farma-
 30 søytisk aksepterbare bærerstoffer og/eller tilsetningsstoffer,
 hvorefter den erholdte homogene blanding sammenpresses til
 tabletter og, om ønskelig, overtrekking av den erholdte
 tablett.