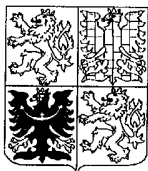


# PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19) ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **21.08.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **22.08.1997 14.04.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/056899 1998/081644**

(33) Země priority: **US US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.10.2000**  
(Věstník č. 10/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/US98/17440**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/09959**

(21) Číslo dokumentu:

**2000 - 629**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**A 61 K 9/20**

**A 61 K 31/717**

**A 61 P 1/10**

(71) Přihlašovatel:

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,  
Philadelphia, PA, US;

(72) Původce:

Daggy Bruce, Pine Brook, NJ, US;  
Metha Naresh I., Ledgewood, NJ, US;  
Nayak Priyashri, Randolph, NJ, US;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Rychle se rozpadající tablety pro perorální  
podávání**

(57) Anotace:

Řešení se zabývá novým farmaceutickým prostředkem pro perorální podávání, který obsahuje stlačenou směs methylcelulosy s viskositou vyšší než 1PaS, výhodně více než 3 PaS a ředidlo vybrané z mikrokystalické celulosy, kukuřičného škrobu, Starch 1500 nebo jejich směsi. Prostředek se rychle rozpadá jak v 0,1N HCl tak ve vodě a uspokojuje UPS normy pro desintegraci. Dále se řešení zabývá způsobem přípravy a výroby takového prostředku.

Rychle se rozpadající tablety pro perorální podávání

#### Oblast techniky

Vynález se zabývá zdokonaleným způsobem přípravy lisovaných tablet obsahujících methylcelulosu, který uspokojuje USP normy pro desintegraci.

#### Dosavadní stav techniky

Minulost éterů celulosy, jako methylcelulosy a karboxymethylcelulosy, dává podnět, že tyto látky jsou účinné jako objemová projímadla. Mechanismus jejich činnosti zahrnuje jak zvýšení obsahu vody tak objemu stolice, právě tak jako zvýšení mazlavosti stolice. Tím dojde k uvolnění zácpy.

Étery celulosy mohou být podávány jako objemová projímadla v lékových formách, které zahrnují tablety, suspense, objemové prášky; prášky prosté cukru nebo prostředky, které obsahují vysoké množství cukru.

Étery celulosy, podávané jako suspense ve vodě, mohou obsahovat vysoké koncentrace sacharosy nebo dalších cukrů a vůní. V takových prostředcích je cukr kompetitivní s étery celulosy pro dostupnou vodu, tudíž zabraňující dostatečné hydrataci éterům celulosy pro tvorbu gelu. Předností užití suspense je, že éter celulosy je přiměřeně dispergovaný, aby se vyhnul význačnému hrudkovatění v trávicím traktu. Nicméně tyto suspense jsou viskosní, částečně želatinové a vjemově nepříjemné pro spotřebitele. Jiná nevýhoda je nepříjemná chuť suspense, která se týká pocitu lepkavých úst a extrémní sladkosti takové suspense. Tudíž, tyto dávkovací formy nedosahují význačné přijatelnosti u spotřebitele.

Objemové prostředky éterů celulosy často zahrnují hrudkovatění jednotlivých částic a tvorbu gelu. Zůstávají tak nerozpuštěny při pasáži trávicím traktem. To, že jsou produkty nerozpuštěny, se míní, že

budou zabraňovat hydrataci a gelovatění prášku a nebudou poskytovat účinek. Podávání objemový prášků je dále příčinou křečovitých stahů, nevolnosti a zvracení u některých pacientů. Objemové prášky proto nejsou výhodnou dávkovací formou éterů celulosy.

Chutné a zrakově žádoucí objemové prášky jsou nicméně dohotoveny přidáním vody nebo jiných vodných kapalin k suché práškové směsi ve vodě rozpustných éterů celulosy a dispersní látky cukerné složky, typicky cukru. Tato technologie je popsána v Patentové přihlášce v Jižní Africe č.84,1044, vydané 26. Zářím 1984. Nebezpečí těchto prostředků je obsah výživné hodnoty kolem 4000 kalorií na dávku, což je způsobeno především vysokým obsahem cukrů. Tato vysoká kalorická hodnota není přijatelná pro průměrné spotřebitele nebo uživatele trpící poruchami krevního cukru, zejména diabetiky. Starší lidé jsou normálně běžná vrstva populace, která trpí zácpou a tím spíše opakovaní uživatelé projímadel. Také obvykle trpí poruchami krevního cukru. Spotřeba velkého množství cukru může tyto poruchy krevního cukru zhoršovat.

Étery celulosy povlečené cukrem se nabízejí jako alternativy k objemovým práškům, které obsahují vysoké množství cukru. Takové prostředky mají: 1) menší množství cukru, takového jako je přírodní cukr nebo kombinace cukrů jako je sacharosa, glukosa, fruktosa nebo pevný podíl kukuřičného cukru; 2) nižší kalorickou hodnotu; 3) jsou snadno rozpustné ve vodných kapalinách.

Citruel®Orange Flavor, objem tvořený projímadlem, které jako aktivní složku obsahuje methylcelulosu, byl poprvé uveden na trh v roce 1986. Tento výrobek obsahuje 15 g sacharosy v 19 g dávky pro dospělého, která odpovídá 2 g dávky methylcelulosy. Ke snížení cukerného obsahu v tomto prostředku byl vypracován přírodní aromatický předpis nižší kalorické hodnoty a obsahující pouze 1 g sacharosy, byl zaveden v roce 1988. Další patentová ochrana tohoto výrobku se soustředí na výrobu prášků prostých cukru a ve skutečnosti

nekalorických. Výrobek má necukerná sladidla dispergující prostředek, další pomocné látky a vůni a byl dán do prodeje v roce 1991 jako Sugar Free Citruel® Orange Flavor.

Ve vědě stále zůstává potřeba zdokonalovat pevné lékové formy objemových látek rychle se rozpadajících, výhodně methylcelulosu, která je vhodná k přijmutí a transportu, je prostá cukru a snadno podávaná spotřebiteli, který má například poruchu krevního cukru nebo diabetikům.

#### Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká zdokonaleného způsobu pro přípravu tablet s methylcelulosou, které jsou snadno rozpustné a uspokojují USP normy pro desintegraci. Methylcelulosa je lisována do tablet, které obsahují vhodné ředidlo ve výhodných hmotnostních poměrech. Tablety se především rozpadají in vitro v 0,1N kyselině chlorovodíkové a vodě při  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ .

Je všeobecně známo, že tabletované étery celulosy nejsou snadno rozpustné v trávicím traktu, neboť étery celulosy jsou silně hygroscopické. Vnější část tablety je míněná k tvorbě gelu podobných hydrátů, které zabraňují rozkládání tablet a velkou měrou zpomalují hydrataci vnitřní části tablety. Předkládaný vynález překonává tyto zjištěné problémy v oboru a zahrnuje přípravu nového prostředku a způsob výroby, kterým jsou připravovány rychle se rozpadající tablety s methylcelulosou. Výhodně, všechny pomocné látky používané k přípravě tablet, dle vynálezu, jsou bez cukru.

Tablety jsou připravovány novým způsobem, který zahrnuje metodu vlhké granulace s vysokým stříhem, následovanou sušením ve vířivé vrstvě, drcením, mícháním s dalšími složkami a lisováním.

Předkládaný vynález se týká tablet s methylcelulosou, které obsahují methylcelulosu, nejméně jedno ředidlo nebo plnivo a další vhodné pomocné látky dobře známé odborníkům. V některých

případech je zjištěno, že ředidlo/plnivo a desintegrační činidlo může být stejné.

Tablety v předkládaném vynálezu jsou výhodné pro jejich vhodné podávání a rychlou desintegraci, ve srovnání s jinými lékovými formami s methylcelulosou. To je v protikladu k tabletám s methylcelulosou, tvořených jako 100% hmotnostních methylcelulosa v 0,5 g tabletách, které nevykazují desintegraci v 0,1N roztoku HCl ani po dvou hodinách, za užití obvyklého přístroje pro desintegraci. Nabízené tablety se budou rozpadat v 0,1N HCl asi po 20ti až 30ti minutách, výhodně po 10ti až 19ti minutách a nejvíce výhodně méně než po 10ti minutách. Ve vodě budou se budou tyto tablety rozpadat po 25ti až 30ti minutách, výhodně po 15ti až 24 minutách a více výhodně méně než po 15ti minutách.

Je zjištěno, že nízká molekulární hmotnost (mw) methylcelulosa je méně účinná pro použití jako projímadlo a tudíž méně žádoucí pro použití k tvorbě rychle se rozpadajících tablet. Vyšší molekulární hmotnost je tedy v předkládaném vynálezu jak žádoucí tak nezbytná. Vlákna musí mít dostatečnou viskozitu k tvorbě gelu a zadržení vody ve střevě k zajištění přibývání objemu stolice a změkčení stolice k užití jako projímadlo.

Užitím zkušebních postupů pro methylcelulosu za standardních podmínek, takových jako jsou zjištěna v USP XXII, str. 894, Apparent Viscosity method for Methylcellulose nebo jsou probírána v Handbook of Pharmaceutical Excipients, AphA, výhodná methylcelulosa pro užití bude mít viskozitu více než 1 PaS, výhodně více než 2 PaS, více výhodně více než 3 PaS a nejvíce výhodně více než 4 PaS. Vyšší molekulární hmotnost methylcelulosa než tyto popsané, je také žádoucí, nicméně technická dostupnost typů methylcelulosa bude omezena omezujícími vlastnostmi. V současnosti je horní hranice technické dostupnosti 6 PaS, která je obsažena v rozsahu vynálezu. Jedním, v současnosti dostupným výrobkem methylcelulosa, je

Methocel A4M, připravený Dow chemical Company, Midland Michigan jako Dow Methocel A4M, který má viskozitu kolem 3 PaS až 5,6 PaS, která je 75 až 140% zde žádané cílové viskozity.

Výhodná bobtnající ředidla nebo plniva pro užití v tomto prostředku zahrnují, ale nejsou limitovány, různé typy mikrokrytalické celulosy, jako je Avicel PH 101, Avicel PH 102 a Avicel PH 200; kukuřičný škrob nebo Starch 1500.

Výhodným ředidlem je mikrokrytalická celuloza. Výhodný rozměr mikrokrytalické celulosy je kolem 50-180 mikronů, více výhodně kolem 50ti. Avicel PH 101 má střední průměr částic kolem 50ti; Avicel PH 102 má střední průměr částic kolem 100 a Avicel PH 200 má střední průměr částic kolem 190ti mikronů. Výhodně preferovanou mikrokrytalickou celulosou je Avicel PH 101.

Je zaznamenáno, že poměr methylcelulosy k ředidlu, bude záviset na vybraném ředidle a je stanoven odborníky s přesností nezbytných poměrů.

Vhodné poměry pro jednotlivá ředidla jsou popsána níže, pro větší srozumitelnost v hmotnostních poměrech.

Methylceluloza:mikrokrytalická celuloza 2:1 až 14:1. Výhodně pro Avicel PH 101 2,2 až 13,5:1; pro Avicel PH 102 2,4 až 8,3:1 a pro Avicel PH 200 2,4 až 4:1.

Methylceluloza:kukuřičný škrob 7,5 až 15, výhodně 13,5:1  
Methylceluloza:Starch 1500, 2,0 až 5,0:1, výhodně 2,4:1

Prostředek může, kromě výše popsaných ředidel nebo plniv obsahovat také pomocné složky jako jsou, ale nejsou limitovány, smáčedlo, (super) desintegrační činidlo, pojivo, barviva nebo pigmenty a lubrikanty, které jsou výhodně užívány k přípravě tablety, která je snadno zvlhčená a rychle se rozkládá v 0,1N kyselině chlorovodíkové a vodě, USP zkušební norma, zkoušená pro methylcelulosu.

Výhodným smáčedlem je laurylsulfát sodný.

Výhodným lubrikantem je stearan hořečnatý.

Výhodným pojivem je polyvinylpyrrolidon, nebo PVP, jako je Povidon 29K/32..

Výhodným desintegračním činidlem je sodná sůl glykolátu škrobu, jako je Explotab®.

Protože různé pomocné látky a ředidla budou vytvářeny společně a užita zde v kombinaci, navrhované poměry hmotnostních procent pro různé sloučeniny jsou uváděny níže.

Methylcelulosa:laurylsulfát sodný(SLS) 60 až 170:1, výhodně 155:1 až 170:1;

Methylcelulosa:Povidon, výhodně PVP 29K/32, 8 až 22:1, výhodně 10,4:1 až 16,7:1;

Methylcelulosa:stearan hořečnatý 50 až 150:1, výhodně 58 až 132:1;

Laurylsulfát sodný:Explotab:Avicel PH 101®:Povidon 29K/32:stearan hořečnatý zahrnuje: 0,35-0,46:3,05-6,17:4,38-27,13:4,38-6,66:0,76-1,14

Laurylsulfát sodný:Explotab:Avicel PH 102®:Povidon 29K/32:stearan hořečnatý zahrnuje:0,35-0,46:4,9-6,17:9,21-25,53:4,38-6,66:0,76-1,14

Laurylsulfát sodný: Avicel PH 200®:Povidon 29K/32:stearan hořečnatý zahrnuje: 0,38-0,42:19,27-25,53:5,99-6,66:0,94-1,04

Laurylsulfát sodný:Explotab®:kukuřičný škrob:Povidon 29K/32:stearan hořečnatý zahrnuje: 0,36-0,38:3,66-7,07:4,35-4,68:4,35-4,68:0,88-0,95

Laurylsulfát sodný:Explotab®:Starch 1500®:Povidon 29K/32:stearan hořečnatý zahrnuje: 0,36-0,38:3,66-7,07:24,05-25,89:4,35-4,68:0,88-0,95

Není žádoucí limitovat určité pomocné látky výše uvedené, mohou být také užita alternativní činidla.

Alternativní lubrikanty ke stearanu hořečnatému zahrnují, ale nejsou limitovány, stearan vápenatý, stearan sodný, Cab-O-Sil, Syloid,

kyselinu stearovou a mastek.

Alternativní pojiva k PVP zahrnují, ale nejsou limitovány, hydroxypropylcelulosu, hydroxypropylmethylcelulosu, akácii, želatinu, tragant, předem želatinovaný škrob a škrob.

Alternativní desintegrační činidla k Explotab® zahrnují, ale nejsou limitovány, sodnou sůl karboxymethylcelulose, AC-di-sol®, karboxymethylcelulosu, veegum, algináty, agar, guar, tragant, svatojánský chléb, karaya, pektin a zesítný polyvinylpyrrolidon.

Alternativní smáčedla k laurylsulfátu sodnému zahrnují, ale nejsou limitovány, laurylsulfát hořečnatý.

Jak zaznamenáno výše, všechny tyto prostředky mohou být připraveny s cukrem nebo bez cukru. Prostředek bez cukru může být také podáván bez obav spotřebitelům s poruchami krevního cukru nebo diabetikům, pokud takový prostředek potřebují.

Množství methylcelulose přítomné v každé dávce, právě tak jako množství dávek denně přijímaného projímadla, bude záviset poněkud na věku, pohlaví, hmotnosti pacienta, vážnosti jednotlivých problémů pacienta, úvaze ošetřujícího lékaře, individuální chuti a zvyklostech pacienta. Dle toho, tablety podle vynálezu, jsou výhodně podávány v jediné dávce, která může obsahovat 500 až 1000 mg methylcelulose v tabletě, nebo ve více malých dávkách, které obsahují méně jak 250 mg na tabletu. Každá tableta bude, pro projímavý účinek, obsahovat nejvíce výhodně kolem 500 mg methylcelulose a pacient může přijímat 1 až 2 tablety na dávku. Toto dávkování 1000 mg bude přiměřeně poskytovat optimální projímavý účinek. Tedy výhodný rozsah methylcelulose v tabletě je optimálně 450 až 550 mg, výhodně kolem 500 mg; nebo alternativně 200 až 300 mg pro menší tabletu, výhodně kolem 250 mg, nebo dokonce v přídavcích kolem 125 mg na tabletu, tj. 75 až 150 mg na tabletu.

Zatímco výhodně lisované tablety jsou nepovlečené, pokud je to žádáno, mohou být povlečené vhodným povlakem dobře známým v

oboru. Vhodné povlaky jsou užívány za účelem přímého uvolnění a budou rozpuštěny v žaludeční šťávě. Takové povlaky jsou dobře známé odborníkům a zahrnují, ale nejsou limitovány, hydroxypropylmethylcelulosu nebo methylcelulosu nebo 20% hmotnostních Opadry II, pomerančové příchuti.

Jak bude možno se přesvědčit v příkladech, jsou různé kombinace intra a extragranulárních směsí, které je možno použít jako složky. Všechny jsou zahrnuty v rozsahu vynálezu. Obecně, vysoce viskosní methylcelulosa, jako je Methocel A4M, bude nejprve granulována s pojivem, jako je polyvinylpyrrolidon, smáčedlem, jako je laurylsulfát sodný a vhodným barvivem k vytvoření intragranulární směsi, která je pak granulována. Tyto granulórní složky jsou míchány s pomocnými smáčedly a desintegračními činidly a nakonec smíchány s lubrikantem. Výsledná granulórní směs je pak smíchána a slisována do tablet dle vynálezu.

Tedy, hlediskem předkládaného vynálezu je způsob přípravy tablet, který zahrnuje:

a) mísí se až do vytvoření intragranulární směsi vysoce viskosní methylcelulosa více než 3 PaS; ředidlo vybrané z mikrokystalické celulosy, kukuřičného škrobu nebo Starch 1500 nebo jejich směs, lubrikant a popřípadě desintegrační činidlo;

b) Přidá se ke směsi z kroku (a) vodný roztok PVP nebo se postřikuje směs z kroku (a) vodným roztokem PVP a připraví se granulát;

c) smíchá se extragranulární směs smáčedla, lubrikantu, ředidla a desintegračního činidla nebo jejich směsi;

d) stlačí se granulát z kroku (b) s extragranulární směsí z kroku (c).

Výhodně v tomto způsobu extragranulární složky zahrnují mikrokystalickou celulosu, laurylsulfát sodný, sodnou sůl glykolátu škrobu a stearan hořečnatý. Podobně, extragranulární složky jsou

škrob, laurylsulfát sodný, sodná sůl glykolátu škrobu a stearan hořečnatý.

Dalším hlediskem předkládaného vynálezu je způsob výroby farmaceutické tablety, kde se míchá

- a) granulát obsahující methylcelulosu s vysokou viskositou více než 3 PaS; ředidlo vybrané z mikrokrytalické celulosy, kukuřičného škrobu, Starch 1500 nebo jejich směsí a popřípadě intragranulární desintegrační činidlo a/nebo smáčedlo s
- b) extragranulárním desintegračním činidlem, smáčedlem a popřípadě extragranulárním lubrikantem a pomocnými látkami a
- c) slisuje se do tablet.

Dalším hlediskem předkládaného vynálezu je způsob uvolnění zácpy zvýšením obsahu vody ve stolici nebo poskytnutím projímavého účinku na stolici u savců, kteří ho potřebují. Tento způsob zahrnuje podávání účinného množství vysoce viskosní methylcelulosy, stlačené do tablet s vhodným ředidlem, zmíněným savcům.

#### Příklady provedení vynálezu

Následující příklady ilustrují vynález, ale nejsou určeny k limitování jeho rozsahu. Všechny díly a procenta jsou údaje hmotností, není-li uvedeno jinak. Doby desintegrace popsaných prostředků byly získány užitím běžných desintegračních přístrojů.

#### PŘÍKLAD 1

##### TABULKA

#### Tablety s methylcelulosou pro perorální podávání

| Předpis        | g/tabletu | %hmotnostní |
|----------------|-----------|-------------|
| <u>Složka</u>  |           |             |
| <u>Fáze A</u>  |           |             |
| Methocel A4M   | 0,5000    | 69,35       |
| Avicel PH 101® | 0,0370    | 5,13        |

|                    |               |             |
|--------------------|---------------|-------------|
| Laurylsulfát sodný | 0,0015        | 0,21        |
| Barvivo/pigment    | 0,0010        | 0,14        |
| Povidon 29K/32     | 0,0480        | 6,66        |
| Deionizovaná voda  | dle potřeby   | dle potřeby |
| <u>Fáze B</u>      |               |             |
| Fáze A             | 0,5875        | 81,48       |
| Laurylsulfát sodný | 0,0015        | 0,21        |
| Avicel PH 200®     | 0,1245        | 17,27       |
| Stearan hořečnatý  | <u>0,0075</u> | <u>1,04</u> |
| CELKEM             | 0,7210        | 100,00      |

Způsob přípravy rychle se rozpadajících tablet s methylcelulosou je proveden užitím stanovených množství složek, jako jsou zmíněné v tabulce 1 výše, užitím následujících kroků.

Příprava roztoku Povidonu K29/32(PVP)

Stanovené množství PVP se zváží a přidá ke zváženému množství vody a míchá se až do úplného rozpuštění veškerého PVP.

Příprava fáze A

Přesně zvážené množství Methocelu A4M, laurylsulfátu sodného, Avicelu PH 101® a barviva, tak jako některé vhodné FD&C hliníkové barvy, se přemístí do stříhového granulátoru Key-Hi a míchá se kolem 10ti minut při otáčení oběžného kola při 135 otáčkách za minutu a přerušovačem rychlosti při 10%. Roztok PVP se stříká na směs v granulátoru při rychlosti přibližně více jak 200 ml/min. Jakmile se přidání roztoku PVP dokončí, zařízení se zastaví. Míchání pokračuje v granulátoru až do hodnoty odporu kolem 130-135 wattů a zaznamená se čas do dosažení této hodnoty. Vzorek se odebere z vlhké granulace k záznamu úbytku při sušení(%LOD). Vlhká granula se suší po částech ve vzduchové sušičce s vířivou vrstvou až na %

LOD pravděpodobné hodnoty 1,0-3,0%. Teplota vzduchu v sušičce s vířivou vrstvou se udržuje přibližně na 90 až 95°C a vzorek se vystaví sušení při teplotě okolního vzduchu přibližně 32 až 35°C. Sušená granula se drtí přes 12 (mesh)síto při vysokých otáčkách ve Fitzově mlýně. Granula se zváží a vypočítá se obsah v procentech. Obsah vody se změří pro suchá granula. Odebere se vzorek z granulí na distribuci velikosti částic, objemu a hustoty, ukazatele průtoku a zkoumání vlhkosti. Granula se zváží a složky fáze B se vypočítají na basi hmotnosti zbývajících granulí.

#### Příprava konečné směsi

Zvážená drcená granula vyrobená ve fázi A, stanovené množství laurylsulfátu sodného a Avicel PH 200® se přidá do V-mísiče a míchá se kolem 10ti minut. Ke směsi se pak přidá stearan hořečnatý a míchá se asi tak další 3 minuty. Vzorky z různých částí mísiče se vyjmou a podrobí se analýze stejnorodosti směsi. Vzorek z konečné směsi se analyzuje na distribuci velikosti částic, objemu a hustoty, ukazatele průtoku a zkoumání vlhkosti. Potom se granula zváží.

#### Lisování tablet s methylcelulosou

Konečná směs se naplní do násypníku Stokesova tabletovacího lisu s jednou raznicí "F" a lisuje se do tablet. Konečná tvrdost je žádaná mezi 10 až 25, výhodně 8-12 SCU a výhodná konečná hmotnost každé tablety je žádaná méně než 750 mg; stanovená drobivost méně než 2,0%, více výhodně méně než 1,0% a konečné doby desintegrace nižší než 30 minut ve vodě a kyselině (jsou preferovány kratší doby desintegrace, méně než 10 minut, více výhodně méně než 8 minut v 0,1N HCl a méně než 15 minut ve vodě, více výhodně kolem 8 minut). Tablety se zabalí do Ziplock sáčků. Tablety se testují na odchylku hmotnosti, tvrdost, rozklad v kyselině a

vodě, drobivost, obsah vody(%LOD), tloušťku, viskozitu a stejnorodost obsahu.

Prostředek v tabulce 1 ukazuje dobu desintegrace méně než 4 minuty v 0,1N HCl a méně než 7 minut ve vodě při  $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , užitím automatického desintegračního přístroje. Užitím běžného desintegračního přístroje prostředek v tabulce 1 vykazuje průměrnou dobu desintegrace méně než 5 minut v kyselině a méně než 9 minut ve vodě.

## PŘÍKLAD 2

Prostředek obsahující jak Avicel PH 101®, tak Explotab®, intra a extragranulární, jak ukazuje tabulka II níže, má průměrnou dobu desintegrace méně než 1 minuta v 0,1N HCl při  $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , užitím automatického desintegračního přístroje.

TABULKA II

### Tablety s methylcelulosou pro perorální podávání

| Předpis            | g/tabletu   | % hmotnostní |
|--------------------|-------------|--------------|
| Složka             |             |              |
| <u>Fáze A</u>      |             |              |
| Methocel A4M       | 0,5000      | 60,31        |
| Avicel PH 101®     | 0,0370      | 4,46         |
| Laurylsulfát sodný | 0,0015      | 0,18         |
| Povidon 29K/32     | 0,0370      | 4,46         |
| Explotab®          | 0,0300      | 3,62         |
| Deionizovaná voda  | dle potřeby | dle potřeby  |
| <u>Fáze B</u>      |             |              |

|                            |               |        |
|----------------------------|---------------|--------|
| Fáze A                     | 0,6055        | 73,03  |
| Laurylsulfát sodný         | 0,0017        | 0,21   |
| Sodná sůl glykolátu škrobu | 0,0253        | 3,05   |
| Avicel PH 101®             | 0,1880        | 22,67  |
| Stearan hořečnatý          | <u>0,0086</u> | 1,04   |
| CELKEM                     | 0,8291        | 100,00 |

### PŘÍKLAD 3

Prostředek obsahující Avicel PH 101® intragranulární, extragranulární Avicel PH 102® a Explotab®, intra a extragranulární, jak ukazuje tabulka III níže, má průměrnou dobu desintegrace méně než 3 minuty v 0,1N HCl při  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , užitím automatického desintegračního přístroje.

TABULKA III

#### Tablety s methylcelulosou pro perorální podávání

| Předpis            | g/tabletu | % hmotnostní |
|--------------------|-----------|--------------|
| Složka             |           |              |
| <u>Fáze A</u>      |           |              |
| Methocel A4M       | 0,5000    | 59,24        |
| Avicel PH 101®     | 0,0370    | 4,38         |
| Laurylsulfát sodný | 0,0015    | 0,18         |
| Povidon 29K/32     | 0,0370    | 4,38         |

|                            |               |             |
|----------------------------|---------------|-------------|
| Explotab®                  | 0,0300        | 3,56        |
| Barvivo/pigment            | 0,0040        | 0,47        |
| Deionizovaná voda          | dle potřeby   | dle potřeby |
| <u>Fáze B</u>              |               |             |
| Fáze A                     | 0,6095        | 72,21       |
| Laurylsulfát sodný         | 0,0015        | 0,18        |
| Sodná sůl glykolátu škrobu | 0,0220        | 2,61        |
| Avicel PH 102®             | 0,2035        | 24,11       |
| Stearan hořečnatý          | <u>0,0075</u> | <u>0,89</u> |
| CELKEM                     | 0,8440        | 100,00      |

PŘÍKLAD 4

Prostředek obsahující Avicel PH 101® intragranulární, extragranulární Avicel PH 102® a Explotab®, intra a extragranulární, jak ukazuje tabulka IV níže, má průměrnou dobu desintegrace méně než 2 minuty v 0,1N HCl při 37±0,5°C, užitím automatického desintegračního přístroje.

TABULKA IVTablety s methylcelulosou pro perorální podávání

| Předpis            | g/tabletu   | % hmotnostní |
|--------------------|-------------|--------------|
| Složka             |             |              |
| <u>Fáze A</u>      |             |              |
| Methocel A4M       | 0,5000      | 59,52        |
| Avicel PH 101®     | 0,0370      | 4,41         |
| Laurylsulfát sodný | 0,0015      | 0,18         |
| Povidon 29K/32     | 0,0370      | 4,41         |
| Explotab®          | 0,0300      | 3,57         |
| Deionizovaná voda  | dle potřeby | dle potřeby  |

Fáze B

|                            |               |             |
|----------------------------|---------------|-------------|
| Fáze A                     | 0,6055        | 72,08       |
| Laurylsulfát sodný         | 0,0015        | 0,18        |
| Sodná sůl glykolátu škrobu | 0,0220        | 2,62        |
| Avicel PH 102®             | 0,2035        | 24,23       |
| Stearan hořčnatý           | <u>0,0075</u> | <u>0,89</u> |
| CELKEM                     | 0,8400        | 100,00      |

V alternativním provedení v příkladu 4, byla povlečená varianta prostředku z tabulky IV, zkoušena na dobu desintegrace. Byl použit povlékací roztok 20% hmotnostních Opadryll, pomerančová příchut'. Průměrná doba desintegrace povlečených tablet byla nižší než 1 min. v 0,1N HCl při  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , užitím automatického desintegračního přístroje.

PŘÍKLAD 5

Prostředek obsahující Avicel PH 101® intragranulární, extragranulární Avicel PH 102® a Explotab®, intra a extragranulární, jak ukazuje tabulka V níže, má průměrnou dobu desintegrace méně než jednu minutu v 0,1N HCl při  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , užitím automatického desintegračního přístroje.

## TABULKA V

Tablety s methylcelulosou pro perorální podávání

| Předpis | g/tabletu | % hmotnostní |
|---------|-----------|--------------|
| Složka  |           |              |

Fáze A

|                |        |       |
|----------------|--------|-------|
| Methocel A4M   | 0,5000 | 60,24 |
| Avicel PH 101® | 0,0370 | 4,46  |

|                            |               |             |
|----------------------------|---------------|-------------|
| Laurylsulfát sodný         | 0,0015        | 0,18        |
| Povidon 29K/32             | 0,0370        | 4,46        |
| Explotab®                  | 0,0300        | 3,62        |
| Deionizovaná voda          | dle potřeby   | dle potřeby |
| <u>Fáze B</u>              |               |             |
| Fáze A                     | 0,6055        | 72,95       |
| Laurylsulfát sodný         | 0,0015        | 0,18        |
| Sodná sůl glykolátu škrobu | 0,0110        | 1,33        |
| Avicel PH 102®             | 0,2045        | 24,64       |
| Stearan hořečnatý          | <u>0,0075</u> | <u>0,90</u> |
| CELKEM                     | 0,8300        | 100,00      |

PŘÍKLAD 6

Prostředek obsahující Avicel PH 101® intragranulární, extragranulární Avicel PH 102® a neobsahující Explotab®, jak ukazuje tabulka VI níže, má průměrnou dobu desintegrace méně než 3 minuty v 0,1N HCl a méně než 2 minuty ve vodě při 37±0,5°C, užitím automatického desintegračního přístroje. Desintegrační doby při použití běžného desintegračního přístroje byly kolem 1 minuty v kyselině a 2 minut ve vodě.

TABULKA VITablety s methylcelulosou pro perorální podávání

| Předpis        | g/tabletu | % hmotnostní |
|----------------|-----------|--------------|
| Složka         |           |              |
| <u>Fáze A</u>  |           |              |
| Methocel A4M   | 0,5000    | 67,94        |
| Avicel PH 101® | 0,0370    | 5,03         |

|                    |               |             |
|--------------------|---------------|-------------|
| Laurylsulfát sodný | 0,0015        | 0,20        |
| Povidon 29K/32     | 0,0370        | 5,03        |
| Barvivo/pigment    | 0,0010        | 0,14        |
| Deionizovaná voda  | dle potřeby   | dle potřeby |
| <u>Fáze B</u>      |               |             |
| Fáze A             | 0,5765        | 78,34       |
| Laurylsulfát sodný | 0,0011        | 0,15        |
| Avicel PH 102®     | 0,1527        | 20,75       |
| Stearan hořčnatý   | <u>0,0056</u> | <u>0,76</u> |
| CELKEM             | 0,7359        | 100,00      |

PŘÍKLAD 7

Prostředek obsahující kukuřičný škrob intragranulární, extragranulární Starch 1500 a neobsahující Explotab®, jak ukazuje tabulka VII níže, má průměrnou dobu desintegrace méně než 16 minut v 0,1N HCl při  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , užitím automatického desintegračního přístroje.

TABULKA VIITablety s methylcelulosou pro perorální podávání

| Předpis            | g/tabletu | % hmotnostní |
|--------------------|-----------|--------------|
| Složka             |           |              |
| <u>Fáze A</u>      |           |              |
| Methocel A4M       | 0,5000    | 63,29        |
| Kukuřičný škrob    | 0,0370    | 4,68         |
| Laurylsulfát sodný | 0,0015    | 0,19         |
| Povidon 29K/32     | 0,0370    | 4,68         |

|                    |               |             |
|--------------------|---------------|-------------|
| Barvivo/pigment    | 0,0010        | 0,13        |
| Deionizovaná voda  | dle potřeby   | dle potřeby |
| <u>Fáze B</u>      |               |             |
| Fáze A             | 0,5765        | 72,97       |
| Laurylsulfát sodný | 0,0015        | 0,19        |
| Starch 1500        | 0,2045        | 25,89       |
| Stearan hořečnatý  | <u>0,0075</u> | <u>0,95</u> |
| CELKEM             | 0,7900        | 100,00      |

PŘÍKLAD 8

Prostředek obsahující kukuřičný škrob intragranulární, extragranulární Starch 1500 a intragranulární Explotab®, jak ukazuje tabulka VIII níže, má průměrnou dobu desintegrace méně než 14 minut v 0,1N HCl při  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , užitím automatického desintegračního přístroje.

TABULKA VIIITablety s methylcelulosou pro perorální podávání

| Předpis            | g/tabletu | % hmotnostní |
|--------------------|-----------|--------------|
| <u>Složka</u>      |           |              |
| <u>Fáze A</u>      |           |              |
| Methocel A4M       | 0,5000    | 61,00        |
| Kukuřičný škrob    | 0,0370    | 4,51         |
| Laurylsulfát sodný | 0,0015    | 0,18         |

|                    |               |             |
|--------------------|---------------|-------------|
| Povidon 29K/32     | 0,0370        | 4,51        |
| Barvivo/pigment    | 0,0010        | 0,12        |
| Explotab®          | 0,0300        | 3,66        |
| Deionizovaná voda  | dle potřeby   | dle potřeby |
| <u>Fáze B</u>      |               |             |
| Fáze A             | 0,6065        | 73,98       |
| Laurylsulfát sodný | 0,0015        | 0,18        |
| Starch 1500®       | 0,2045        | 24,93       |
| Stearan hořečnatý  | <u>0,0075</u> | <u>0,91</u> |
| CELKEM             | 0,8200        | 100,00      |

PŘÍKLAD 9

Prostředek obsahující kukuřičný škrob intragranulární, extragranulární Starch 1500 a intra právě tak jako extragranulární Explotab®, jak ukazuje tabulka IX níže, má průměrnou dobu desintegrace méně než 13 minut v 0,1N HCl při  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , užitím automatického desintegračního přístroje.

TABULKA IXTablety s methylcelulosou pro perorální podávání

| Předpis            | g/tabletu | % hmotnostní |
|--------------------|-----------|--------------|
| <u>Složka</u>      |           |              |
| <u>Fáze A</u>      |           |              |
| Methocel A4M       | 0,5000    | 59,88        |
| Kukuřičný škrob    | 0,0370    | 4,43         |
| Laurylsulfát sodný | 0,0015    | 0,18         |

|                   |             |             |
|-------------------|-------------|-------------|
| Povidon 29K/32    | 0,0370      | 4,43        |
| Barvivo/pigment   | 0,0010      | 0,12        |
| Explotab®         | 0,0300      | 3,59        |
| Deionizovaná voda | dle potřeby | dle potřeby |

Fáze B

|                    |               |             |
|--------------------|---------------|-------------|
| Fáze A             | 0,6065        | 72,63       |
| Laurylsulfát sodný | 0,0015        | 0,18        |
| Starch 1500®       | 0,2045        | 24,49       |
| Explotab®          | 0,0150        | 1,80        |
| Stearan hořečnatý  | <u>0,0075</u> | <u>0,90</u> |
| CELKEM             | 0,8350        | 100,00      |

PŘÍKLAD 10

Prostředek obsahující kukuřičný škrob intragranulární, extragranulární Starch 1500 a intra právě tak jako extragranulární Explotab®( ve vyšším množství než v příkladu 9, tabulka IX), jak ukazuje tabulka X níže, má průměrnou dobu desintegrace méně než 11 minut v 0,1N HCl a méně než 18 minut ve vodě při  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , užitím automatického desintegračního přístroje.

TABULKA XTablety s methylcelulosou pro perorální podávání

| Předpis | g/tabletu | % hmotnostní |
|---------|-----------|--------------|
| Složka  |           |              |

Fáze A

|                    |             |             |
|--------------------|-------------|-------------|
| Methocel A4M       | 0,5000      | 58,82       |
| Kukuřičný škrob    | 0,0370      | 4,35        |
| Laurylsulfát sodný | 0,0015      | 0,18        |
| Povidon 29K/32     | 0,0370      | 4,35        |
| Barvivo/pigment    | 0,0010      | 0,12        |
| Explotab®          | 0,0300      | 3,53        |
| Deionizovaná voda  | dle potřeby | dle potřeby |

Fáze B

|                    |               |             |
|--------------------|---------------|-------------|
| Fáze A             | 0,6065        | 71,35       |
| Laurylsulfát sodný | 0,0015        | 0,18        |
| Starch 1500®       | 0,2045        | 24,05       |
| Explotab®          | 0,0300        | 3,54        |
| Stearan hořečnatý  | <u>0,0075</u> | <u>0,88</u> |
| CELKEM             | 0,8500        | 100,00      |

PŘÍKLAD 11

Různé prostředky obsahující Avicel PH 101® intragranulární a různé hladiny extragranulárního Avicelu PH 102® (jak ukazuje příklad 11, 12 a 13 níže) byly zhotoveny k sledování jejich účinku na dobu desintegrace tablet.

Prostředek v tabulce XI níže, má průměrnou dobu desintegrace méně než 1 minutu v 0,1N HCl a méně než 2 minuty ve vodě při  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , užitím automatického desintegračního přístroje. Běžným desintegračním přístrojem se získá méně než 1 minuta jak v kyselině tak ve vodě.

TABULKA XI

Tablety s methylcelulosou pro perorální podávání

| Předpis | g/tabletu | % hmotnostní |
|---------|-----------|--------------|
| Složka  |           |              |

Fáze A

|                    |             |             |
|--------------------|-------------|-------------|
| Methocel A4M       | 0,5000      | 62,42       |
| Avicel PH 101®     | 0,0370      | 4,62        |
| Laurylsulfát sodný | 0,0015      | 0,19        |
| Povidon 29K/32     | 0,0480      | 5,99        |
| Barvivo/pigment    | 0,0010      | 0,12        |
| Deionizovaná voda  | dle potřeby | dle potřeby |

Fáze B

|                    |               |             |
|--------------------|---------------|-------------|
| Fáze A             | 0,5875        | 73,34       |
| Laurylsulfát sodný | 0,0015        | 0,19        |
| Avicel PH 102®     | 0,2045        | 25,53       |
| Stearan hořečnatý  | <u>0,0075</u> | <u>0,94</u> |
| CELKEM             | 0,8010        | 100,00      |

PŘÍKLAD 12

Prostředek v tabulce XII níže, má průměrnou dobu desintegrace méně než 5 minut v 0,1N HCl a méně než 7 minut ve vodě při  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , užitím automatického desintegračního přístroje. Běžným desintegračním přístrojem se získá méně než 5 minut jak v kyselině tak ve vodě.

TABULKA XIITablety s methylcelulosou pro perorální podávání

| Předpis | g/tabletu | % hmotnostní |
|---------|-----------|--------------|
| Složka  |           |              |

Fáze A

|                    |             |             |
|--------------------|-------------|-------------|
| Methocel A4M       | 0,5000      | 69,35       |
| Avicel PH 101®     | 0,0370      | 5,13        |
| Laurylsulfát sodný | 0,0015      | 0,21        |
| Povidon 29K/32     | 0,0480      | 6,66        |
| Barvivo/pigment    | 0,0010      | 0,14        |
| Deionizovaná voda  | dle potřeby | dle potřeby |

Fáze B

|                    |               |             |
|--------------------|---------------|-------------|
| Fáze A             | 0,5875        | 81,48       |
| Laurylsulfát sodný | 0,0015        | 0,21        |
| Avicel PH 102®     | 0,1245        | 17,27       |
| Stearan hořečnatý  | <u>0,0075</u> | <u>1,04</u> |
| CELKEM             | 0,7210        | 100,00      |

PŘÍKLAD 13

Prostředek v tabulce XIII níže, má průměrnou dobu desintegrace méně než 10 minut v 0,1N HCl a méně než 14 minut ve vodě při  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , užitím automatického desintegračního přístroje. Běžným desintegračním přístrojem se získá méně než 14 minut v kyselině méně než 22 minut ve vodě.

TABULKA XIIITablety s methylcelulosou pro perorální podávání

| Předpis | g/tabletu | % hmotnostní |
|---------|-----------|--------------|
| Složka  |           |              |

Fáze A

|                    |             |             |
|--------------------|-------------|-------------|
| Methocel A4M       | 0,5000      | 76,10       |
| Avicel PH 101®     | 0,0370      | 5,63        |
| Laurylsulfát sodný | 0,0015      | 0,23        |
| Povidon 29K/32     | 0,0480      | 7,31        |
| Barvivo/pigment    | 0,0010      | 0,15        |
| Deionizovaná voda  | dle potřeby | dle potřeby |

Fáze B

|                    |               |             |
|--------------------|---------------|-------------|
| Fáze A             | 0,5875        | 89,42       |
| Laurylsulfát sodný | 0,0015        | 0,23        |
| Avicel PH 102®     | 0,0605        | 9,21        |
| Stearan hořečnatý  | <u>0,0075</u> | <u>1,14</u> |
| CELKEM             | 0,6570        | 100,00      |

PŘÍKLAD 14

Prostředek v tabulce XIV níže, má průměrnou dobu desintegrace méně než 7 minut v 0,1N HCl a méně než 9 minut ve vodě při  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , užitím automatického desintegračního přístroje. Běžným desintegračním přístrojem se získá méně než 8 minut v kyselině a méně než 13 minut ve vodě.

TABULKA XIVTablety s methylcelulosou pro perorální podávání

|         |           |              |
|---------|-----------|--------------|
| Předpis | g/tabletu | % hmotnostní |
|---------|-----------|--------------|

## Složka

|                    |               |             |
|--------------------|---------------|-------------|
| <u>Fáze A</u>      |               |             |
| Methocel A4M       | 0,5000        | 62,42       |
| Avicel PH 101®     | 0,0370        | 4,62        |
| Laurylsulfát sodný | 0,0015        | 0,19        |
| Povidon 29K/32     | 0,0480        | 5,99        |
| Barvivo/pigment    | 0,0010        | 0,12        |
| Deionizovaná voda  | dle potřeby   | dle potřeby |
| <u>Fáze B</u>      |               |             |
| Fáze A             | 0,5875        | 73,34       |
| Laurylsulfát sodný | 0,0015        | 0,19        |
| Avicel PH 200®     | 0,2045        | 25,53       |
| Stearan hořečnatý  | <u>0,0075</u> | <u>0,94</u> |
| CELKEM             | 0,8010        | 100,00      |

Všechny publikace zahrnuté, ale nikoliv omezené na patenty a patentové přihlášky, citované v popisu, jsou začleněny svým obsahem v referencích.

Svrchu uvedený popis odkrývá vynález, zahrnující jeho výhodné provedení. Úpravy a zlepšení provedení, zvláště zde popsané, spadají do rozsahu nároků. Věří se, že bez dalšího propracování, mohou odborníci užitím předcházejícího popisu, využít předkládaného vynálezu v jeho plném rozsahu. Příklady zde jsou tedy sestaveny jako pouze ilustrativní a nelimitující účely předkládaného vynálezu v žádném směru.

Zastupuje:

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Rychle se rozpadající tableta pro perorální podávání, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e obsahuje stlačenou směs methylcelulosity o viskozitě větší než 1 PaS a ředidlo, vybrané z mikrokrytalické celulosity, kukuřičného škrobu, Starch 1500 nebo jejich směsi.
2. Tableta, podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e dále obsahuje desintegrační činidlo.
3. Tableta podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e desintegračním činidlem je sodná sůl glykolátu škrobu.
4. Tableta podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e sodná sůl glykolátu škrobu je přítomna v množství kolem 3 až 7% hmotnostních.
5. Tableta podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e dále obsahuje smáčedlo.
6. Tableta podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e smáčedlem je laurylsulfát sodný.
7. Tableta podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e dále obsahuje lubrikant.
8. Tableta podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e lubrikantem je stearan hořečnatý.

9. Tableta podle nároku 1 nebo 2, vyznačující se tím, že dále obsahuje pojivo.
10. Tableta podle nároku 9, vyznačující se tím, že pojivem je PVP.
11. Tableta podle nároku 1, vyznačující se tím, že methylcelulosa má viskositu větší než 2 PaS.
12. Tableta podle nároku 11, vyznačující se tím, že methylcelulosa má viskositu větší než 3 PaS.
13. Tableta podle nároku 12, vyznačující se tím, že methylcelulosa má viskositu více než 4 PaS.
14. Tableta podle nároku 1, vyznačující se tím, že methylcelulosou je Methocel A4M.
15. Tableta podle nároku 1, vyznačující se tím, že ředidlem je mikrokrystalická celuloza a je přítomna v poměru methylcelulosa k mikrokrystalické celuloze 2,1 až 14:1.
16. Tableta podle nároku 1, vyznačující se tím, že ředidlem je kukuřičný škrob a je přítomen v poměru methylcelulosa ke kukuřičnému škrobu 7,5 až 15:1.
17. Tableta podle nároku 1, vyznačující se tím, že ředidlem je Starch 1500 a je přítomen v poměru methylcelulosa ke škrobu 2,0 až 5,0 :1.

18. Tableta podle nároku 1 nebo 15, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e mikrokrytalická celuloza má rozměr částic kolem 50 až 180 mikrometrů.
19. Tableta podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e obsah pomocných látek a ředidel je v poměru:  
Laurylsulfát sodný:Explotab:Avicel PH 101@:Povidon 29K/32:Stearan hořečnatý zahrnuje : 0,35-0,46:3,05-6,17:4,38-27,13:4,38-6,66:0,76-1,14 nebo  
Laurylsulfát sodný:Explotab:Avicel PH 102@:Povidon 29K/32:Stearan hořečnatý zahrnuje:0,35-0,46:4,9-6,17:9,21-25,53:4,38-6,66:0,76-1,14 nebo  
Laurylsulfát sodný:Avicel PH 200@:Povidon 29K/32:Stearan hořečnatý zahrnuje:0,38-0,42:19,27-25,53:5,99-6,66:0,94-1,4 nebo  
Laurylsulfát sodný:Explotab:Kukuřičný škrob:Povidon 29K/32:Stearan hořečnatý zahrnuje:0,36-0,38:3,66-7,07:4,35-4,68:4,35-4,68 :0,88-0,95 nebo  
Laurylsulfát sodný:Explotab:Starch 1500@:Povidon 29K/32:Stearan hořečnatý zahrnuje:0,36-0,38:3,66-7,07:24,05-25,89:4,35-4,68:0,88-0,95.
20. Tableta podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e methylceluloza je přítomna v množství kolem 450 až 550 mg.
21. Tableta podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e methylceluloza je přítomna v množství kolem 200 až 300 mg.
22. Rychle se rozpadající tableta pro perorální podávání, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e tableta obsahuje intragranulární složku zahrnující methylcelulosu o viskozitě více než 3 PaS, mikrokrytalickou celulosu, sodnou sůl glykolátu škrobu a

polyvinylpyrrolidon a extragranulární složku, která zahrnuje laurylsulfát sodný a stearan hořečnatý.

23. Způsob přípravy tablety, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e zahrnuje následující kroky:

a) smíchá se methylcelulosa s vysokou viskositou více než 3 PaS, ředidlo vybrané z mikrokrytalické celulosy, kukuřičného škrobu nebo Starch 1500 nebo jejich směsi, lubrikant a popřípadě desintegrační činidlo;

b) ke směsi z kroku (a) se přidá vodný roztok PVP nebo se postřikuje směs z kroku (a) vodným roztokem PVP a připraví se granulát;

c) smíchá se extragranulární směs smáčedla, lubrikantu, ředidla a desintegračního činidla nebo jejich směsi;

d) granulát z kroku (b) se stlačí s extragranulární směsí z kroku (c).

24. Způsob podle nároku 23, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e extragranulární složky zahrnují mikrokrytalickou celulosu, laurylsulfát sodný, sodnou sůl glykolátu škrobu a stearan hořečnatý.

25. Způsob podle nároku 23, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e extragranulární složky jsou škrob, laurylsulfát sodný, sodná sůl glykolátu škrobu a stearan hořečnatý.

26. Způsob výroby farmaceutické tablety, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e se smísí

a) granulát obsahující methylcelulosu s vysokou viskositou více než 3 PaS, ředidlo vybrané z mikrokrytalické celulosy, kukuřičného škrobu, Starch 1500 nebo jejich směsi a popřípadě s intragranulárním desintegračním činidlem a/nebo smáčedlem s

b) extragranulárním desintegračním činidlem, smáčedlem, a popřípadě extragranulárním lubrikantem a pomocnými látkami a

c) slisuje se do tablet.

Zastupuje: