

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

294 084

(13) Druh dokumentu:

B6

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1998-2221**
(22) Přihlášeno: **15.07.1998**
(30) Právo přednosti: **17.07.1997 US 1997/896189**
(40) Zveřejněno: **17.02.1999**
(Věstník č. 02/1999)
(47) Uděleno: **03.08.04**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **13.10.2004**
(Věstník č. 10/2004)

(51) Int. Cl. : ⁷

A 61 K 31/80

A 61 K 33/42

A 61 K 9/00

A 61 K 9/20

A 61 K 9/16

(73) Majitel patentu:

MCNEIL PPC-INC., Skillman, NJ, US

(72) Původce:

Luber Joseph R., Quakertown, PA, US

Madison Glenn, Lansdale, PA, US

McNally Gerard, Strafford, PA, US

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

Sypká granulovaná kompozice, způsob její výroby a protipěnová orální pevná dávková forma simethikonu

(57) Anotace:

Sypká granulovaná kompozice, obsahující směs sestávající z
a) alespoň 10 % hmotnostních simethikonu absorbovaného v
b) granulovaném bezvodém tribazickém nebo dibazickém
fosforečnanu vápenatém nebo jejich směsi a popřípadě c)
oxidu křemičitého nebo práškového bezvodého fosforečnanu
vápenatého, přičemž směs simethikonu a fosforečnanu
vápenatého je homogenní granulovaná kompozice s velikostí
částic ne větší než 1000 µm. Způsob její výroby, při němž se
simethikon přidá ke granulovanému bezvodému tribazickému
nebo dibazickému fosforečnanu vápenatému a popřípadě
oxidu křemičitému nebo práškovému bezvodému
fosforečnanu vápenatému, vzniklá směs se mísí za sucha do
dosažení homogenity a podrobí působení smykových sil až do
vzniku homogenní sypké granulované kompozice. Protipěnová
orální pevná dávková forma simethikonu je vyrobená ze sypké
granulované kompozice popsané výše.

CZ 294084 B6

Sypká granulovaná kompozice, způsob její výroby a protipěnová orální pevná dávková forma simethikonu

5 Oblast techniky

Předložený vynález se týká orálních pevných farmaceutických dávkových forem obsahujících simethikon, které jsou vhodné jako prostředky potlačující nadýmání či plynatost. Vynález se týká zejména dále definované sypké granulované kompozice, způsobu její výroby a protipěnové orální pevné dávkové formy na její bázi.

Dosavadní stav techniky

15 Simethikon je směs plně methylovaných lineárních siloxanových polymerů, obsahujících opakující se jednotky polydimethylsiloxanu, stabilizované koncovými blokačními trimethylsiloxý-jednotkami, a oxid křemičitý. Simethikon obsahuje 90,5 až 99 % polydimethylsiloxanu a 4 až 7 % oxidu křemičitého. Polydimethylsiloxany přítomné v simethikonu jsou prakticky inertní polymery, které mají molekulovou hmotnost 14 000 až 21 000. Směs je šedivá průsvitná viskózní tekutina, která je nerozpustná ve vodě.

Při perorálním podávání se simethikon používá jako doplněk při symptomatickém léčení plynatosti, funkční gastrické plynatosti, a pooperačních bolestí spojených s plynatostí. Klinické použití simethikonu je založeno na jeho protipěnových vlastnostech. Silikonové antipěny nastříkané na povrch vodných kapalin vytvoří film s nízkým povrchovým napětím a takto způsobují zhroucení pěnových bublin. Proto se simethikon používá pro automedikaci ve volně prodejných přípravcích, jako látka proti nadýmání ke zmírnění symptomů běžně označovaných jako plynatost, včetně plynatosti horního gastrointestinálního traktu, pocitů tlaku, plnosti nebo přecpání. Často je kombinován s dalšími gastrointestinálními léčivy, jako jsou antacida, antispazmotika nebo trávicí enzymy, a ve stavu techniky je popsána řada simethikonových přípravků.

Simethikon může být podáván perorálně jako kapalný přípravek nebo jako pevná forma, například kapsle, žvýkáci nebo polykací tablety. Pro snadné podávání se dává přednost polykacím tabletám. Výhodou tablet je oproti tekutinám jejich snadná přenosnost. Výhody polykacích tablet oproti žvýkacím tabletám zahrnují snadné požití léku a postradatelnost chuti. Jako polykacelné tablety jsou upřednostňovány filmem potažené nebo želatinové potažené tablety.

Dříve nastávaly při přípravě pevných dávkových forem simethikonu potíže při pokusech vnést podstatná množství kapalného simethikonu do pevné výsledné směsi pro tabletování. Obtížné se dosahovalo dostatečné koheze kompaktovaného produktu, zejména při tabletování přímým lisováním, která by postačovala k tomu, aby tableta odolala náporu dalšího zpracování, jako je potažení filmem, máčení do želatiny, potisk, balení a podobně. Obdobně docházelo k potížím při zjištění rovnoměrné distribuce viskózního tekutého simethikonu v pevném přípravku a jeho rychlé dispergace po podání.

Úkolem předloženého vynálezu je tedy poskytnout prostředek a způsob, kde mohou být podstatná množství kapalného simethikonu zabudována do pevných tabletových přípravků pro výrobu postupem suchého mísení/přímého lisování.

50 Patent US 4 906 478 popisuje simethikonový přípravek obsahující práškovou kombinaci částicového křemičitanu vápenatého a simethikonu. Patent US 5 073 384 popisuje simethikonové přípravky obsahující kombinace ve vodě rozpustného aglomerovaného maltodextrinu a simethikonu. Patent US 5 458 886 popisuje sypkou granulovanou kompozici obsahující oxid titaničitý se specifickou velikostí částic a plochou povrchu v kombinaci se simethikonem. Ačkoliv tyto postupy mají některé výhody při získávání simethikonového prostředku vhodného pro výrobní postup

spočívající v suchém mísení/přímém lisování, předložený vynález poskytuje další zlepšení a poskytuje prostředek, který může být snadno a nenákladně formulován do silných polykatelných nebo žvýkacích tablet.

5

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je a) sypká granulovaná kompozice, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje směs sestávající z a) alespoň 10 % hmotnostních simethikonu absorbovaného v b) granulovaném bezvodém tribazickém nebo dibazickém fosforečnanu vápenatém nebo jejich směsi a popřípadě c) oxidu křemičitého nebo práškového bezvodého fosforečnanu vápenatého, přičemž směs simethikonu a fosforečnanu vápenatého je homogenní granulovaná kompozice s velikostí částic ne větší než 1000 µm.

15 Podstatou výhodných provedení b) a c) sypké granulované kompozice podle základního provedení a) podle vynálezu je

b) že poměrná množství složek granulované směsné kompozice jsou 10 až 70 % hmotnostních simethikonu a 30 až 90 % hmotnostních granulovaného bezvodého tribazického nebo dibazického fosforečnanu vápenatého;

c) že kompozice podle provedení a) nebo b) dále obsahuje buď oxid křemičitý v množství 0,5 až 4 % hmotnostní nebo práškový bezvodý fosforečnan vápenatý v množství 1 až 30 % hmotnostních, vztaženo na granulovanou kompozici.

25

Předmětem vynálezu je dále také i) protipěňivá orální pevná dávková forma simethikonu, která je vyrobena ze sypké granulované kompozice podle některého z provedení a) až c).

30 Podstatou výhodných provedení ii) až viii) protipěňivé orální pevné dávkové formy simethikonu podle základního provedení i) podle vynálezu je, že

ii) dávková forma podle provedení i) je ve formě jednotkové dávky zpracované na lisovanou polykatelnou nebo žvýkací tabletu, kapsli, gelovou kapsli, piluli, pastilku nebo rychle se rozpouštějící oplátku;

35

iii) dávková forma podle provedení i) dále obsahuje jednu nebo více pomocných látek přidavně k uvedené sypké granulované kompozici;

40 iv) v dávkové formě podle provedení iii) jsou uvedené pomocné látky vybrány z jednoho nebo více plniv, pojiv, sladidel, umělých sladidel, mazadel, kluzných látek, dezintegrátorů, barviv, adsorbentů, okyselujících látek a ochucovadel;

v) v dávkové formě podle některého z provedení i) až iv) je obsah simethikonu 8 až 20 % hmotnostních;

45

vi) dávková forma podle některého z provedení i) až v) dále obsahuje krystalický sorbitol, mikrokrytalickou celulózu a bezvodý tribazický nebo dibazický fosforečnan vápenatý, jako pomocné látky, přidavně k sypké granulované kompozici ze simethikonu a granulovaného bezvodého tribazického nebo dibazického fosforečnanu vápenatého;

50

vii) dávková forma podle některého z provedení i) až vi) dále obsahuje jednu nebo více dalších účinných složek, vhodných pro léčení gastrointestinálních poruch;

viii) v dávkové formě podle provedení vii) je další účinná složka vybrána z jedné nebo více z následujících látek: antagonistů H₂ receptoru, inhibitorů protonové pumpy, antidiarrheálních činidel, činidel zvyšujících gastrointestinální motilitu a antacid.

- 5 Předmětem vynálezu je dále také způsob výroby sypké granulované kompozice definované výše, jehož podstata spočívá v tom, že se připraví směs sestávající z granulovaného bezvodého tribazického a/nebo dibazického fosforečnanu vápenatého, simethikonového protipěněního činidla a popřípadě pohlcovače, jako je oxid křemičitý nebo bezvodý práškový fosforečnan vápenatý tak, že se simethikon přidá ke granulovanému bezvodému tribazickému nebo dibazickému fosforeč-
- 10 nanu vápenatému a popřípadě oxidu křemičitému nebo práškovému bezvodému fosforečnanu vápenatému, vzniklá směs se mísí za sucha do dosažení homogenity a podrobí působení smykových sil až do vzniku homogenní sypké granulované kompozice.

- Homogenní granulovaná kompozice podle vynálezu je vhodná pro lisování na pevnou dávkovou formu pro orální podání. Přitom se sypká granulovaná kompozice před lisováním smísí s výše uvedenými běžnými tabletovacími pojivy a pomocnými látkami.
- 15

- Při výrobě pevné orální dávkové formy se granulovaná kompozice spojí s pomocnými materiály nebo dalšími účinnými složkami a lisuje se, čímž se získá pevná orální dávková forma, výhodně ve formě lisované tablety, která může být dále zpracovávána potažením vodným potahovým filmem nebo enterickým potahem a/nebo máčením v želatině a potiskem.
- 20

- Výhody kombinace bezvodého fosforečnanu vápenatého/simethikonu podle předloženého vynálezu oproti dříve zmíněným prostředkům ze stavu techniky jsou ty, že je mnohem více sypká („volně tekoucí“) a mnohem stabilnější než směs obsahující aglomerovaný maltodextrin/simethikon, a není náchylná k vydělování simethikonu ze substrátu. Výhoda oproti prostředku z amerického patentu US 4 906 478 je ta, že kombinace bezvodého fosforečnanu vápenatého/simethikonu mají výrazně lepší odpěňovací aktivitu, měřeno podle standardů US lékopisu (USP 22, str. 1411 (Simethikone Tablets monograf)).
- 25

- Následuje podrobnější popis vynálezu.
- 30

- Jak bylo uvedeno, obsahují pevné dávkové formy podle předloženého vynálezu protipěnění činidlo, jako je simethikon, jako účinnou složku. Simethikon vyhovuje výhodně ustanovením Amerického lékopisu (USP XXII), to znamená, že je směsí plně methylovaných lineárních siloxanových polymerů, obsahujících opakující se jednotky vzorce $(-(\text{CH}_3)_2\text{SiO}-)_n$, stabilizovaných trimethylsiloxo-koncovými blokujícími jednotkami vzorce $(-(\text{CH}_3)_3\text{SiO})$, a oxidu křemičitého. Ze stavu techniky jsou známy další organopolysiloxanové protipěnění látky, a ty mohou být také použity v tomto vynálezu jako účinné složky. Tyto organopolysiloxanové protipěnění látky jsou popsány například v americkém patentu US 5 458 886, a v něm diskutovaných odkazech. Typicky jsou protipěnění látky viskózní kapaliny nebo materiály podobné pastě. Při standardní teplotě a tlaku je simethikon popsán jako bělavá až šedá, průsvitná viskózní kapalina podobná oleji o hustotě 0,965–0,970 gramů na centimetr krychlový, a je nemísitelná s vodou a alkoholem. Předložený vynález tedy popisuje způsob tvoření sypkých granulovaných prostředků z těchto viskózních olejových kapalných nebo pastě podobných protipěnění látek, kdy granulované prostředky jsou vhodné pro lisování na pevné dávkové formy.
- 35
- 40
- 45

- Množství simethikonu nebo jiné organopolysiloxanové protipěnění látky, obsažené v pevné orální dávkové formě, by mělo být dostatečné k poskytnutí léčebné dávky pacientovi, který trpí plynatostí nebo nadýmáním a s nimi spojenými symptomy. Výhodné rozmezí dávky pro simethikon je v rozmezí asi 20 mg až asi 125 mg na dávkovou jednotku, obvykle nepřevyšuje 500 mg/den. Rozmezí dávek se mohou měnit s ohledem na věk a hmotnost pacienta, stejně jako na závažnost symptomů.
- 50

Trojsytný nebo dvojsytný fosforečnan vápenatý je v podstatě v bezvodé formě. Komerční formy bezvodých trojsytných nebo dvojsytných fosforečnanů vápenatých jsou dostupné od Rhone-Poulenc; Mendell a FMC Corp.

- 5 V souladu s předloženým vynálezem se simethikon smísí s granulovaným bezvodým trojsytným nebo dvojsytným fosforečnanem vápenatým za vzniku jednotného sypkého granulovaného prostředku. Obvykle je požadováno, aby směs obsahovala úměrné množství simethikonové protizánětlivé látky a granulovaného bezvodého fosforečnanu vápenatého, který umožňuje vytvoření sypkých granulovaných prostředků. Výhodně jsou úměrná množství přísad granulovaného
10 směsného prostředku asi 10–70 % hmotn. simethikonu a asi 30–90 % hmotn. granulovaného bezvodého trojsytného nebo dvojsytného fosforečnanu vápenatého. Přísady se smísí, namáhají se stříhem a prosévají k zajištění sypkého granulovaného prostředku s velikostí částic ne větší než asi 1000 μm . Výhodně může také granulovaný prostředek obsahovat oxid křemičitý nebo prášek bezvodého fosforečnanu vápenatého, výhodně oxid křemičitý v množství asi 0,5 – 4 % hmotn.
15 nebo prášek bezvodého fosforečnanu vápenatého v množství asi 1,0–30,0 % hmotn., vztaženo na granulovaný prostředek.

- Směsný prostředek simethikonu/granulovaného bezvodého fosforečnanu vápenatého se běžně připravuje postupem suchého mísení. Bezvodý trojsytný nebo dvojsytný fosforečnan vápenatý se
20 nejprve granuluje buď suchým lisováním nebo mokrou granulovací/sušením, výhodně suchým lisováním. Potom se sloučenina simethikonu přidá na pohyblivé lože z granulovaného bezvodého trojsytného nebo dvojsytného fosforečnanu vápenatého tak, že se simethikon rovnoměrně rozloží, a velikost částic granulovaného bezvodého fosforečnanu vápenatého zůstane v podstatě nezměněna. Lože se udržuje v pohybu mísiči s nízkým stříhem. Poté, co granulovaný bezvodý trojsytný
25 nebo dvojsytný fosforečnan vápenatý absorboval simethikon a získá se jemně rozdělená granulovaná kompozice, může se přidat oxid křemičitý nebo prášek bezvodého fosforečnanu vápenatého. Granulát může být proset standardním sítem US č. 20 (otvory o průměru asi 840 μm).

- Pevné orální dávkové formy podle předloženého vynálezu mohou být připraveny ve formě tablet, kapslí, gelových kapslí, tabletek, žvýkacích tablet, pastilek, rychle se rozpouštějících oplatek a jiných známých a účinných podávacích typů. Kompozice volně tekoucího granulovaného simethikonu/bezvodého trojsytného nebo dvojsytného fosforečnanu vápenatého může být směs
30 na s řadou farmaceuticky přijatelných pomocných látek včetně plniv, pojiv, sladidel, umělých sladidel, mazadel, klouzadel, dezintegrátorů, barviv, absorbentů, okyselujících látek a ochucovačel. Výběr pomocné látky závisí na tom, která z pevných orálních dávkových forem se použije (tedy zda tableta, kapsle nebo tabletky), a zda je dávková forma žvýkací nebo polykací. Přednost se dává žvýkacím orálním tabletám připraveným přímým lisováním. Přednost se dává pomocným látkám, které jsou vhodné pro přímé lisování tablet.

- 40 Lze například použít pomocné látky vybrané z následujícího seznamu:

- a) ředidla jako je laktóza, kaolin, mannitol, krystalický sorbitol, přídavné dvojsytné nebo vápenaté fosforečnany a podobné;
- 45 b) pojiva jako jsou cukry, mikrokrystalická celulóza, karboxymethylcelulóza, hydroxymethylcelulóza, polyvinylpyrrolidon a podobné;
- c) mazadla jako je stearát hořečnatý, talek, stearát vápenatý, stearát zinečnatý, kyselina stearová, hydrogenovaný rostlinný olej, leucin, glyceridy a stearyl fumarát sodný;
- 50 d) dezintegrátory jako jsou škroby, kroskarmelóza sodná, methylcelulóza, agar, bentonit, kyselina alginová, karboxymethylcelulóza, polyvinylpyrrolidon a podobné;
- e) lapače, jako je aktivní uhlí, oxid křemičitý, bezvodé fosforečnany vápenaté;

55

f) ochucující látky jako je mannitol, dextróza, fruktóza, sorbitol a podobné; a

g) barviva.

- 5 Další vhodné pomocné látky lze najít v Handbook of Pharmaceutical Excipients, vydané Americkou farmaceutickou asociací.

Typická dávková forma předloženého vynálezu může mít složení obsahující různé složky v souladu s následujícím:

10

Sypká směs simethikonu	10 % až 99 %
Trojsytný fosforečnan vápenatý, bezvodý	45 % až 80 %
Simethikon USP	10 % až 50 %
Lapač, jako oxid křemičitý, nebo prášek bezvodého fosforečnanu vápenatého	1 % až 10 %
Pomocné látky	1 % až 90 %
Ředidlo	0 % až 40 %
Pojiva	0 % až 10 %
Mazadlo	0 % až 1,5 %
Lapač	0 % až 10 %
Ochucovadlo/Barvivo	0 % až 5 %

- Výhodně je obsah simethikonu ve složení výsledné tablety asi 8 % až asi 20 % hmotn. výsledné směsi. Výrobna perorálních dávkových forem podle vynálezu se může provádět postupy známými ze stavu techniky, například granulací bezvodého trojsytného nebo dvojsytného fosforečnanu vápenatého použitím buď technik lisování za sucha nebo granulace za mokra; vytvoření volně tekoucí směsi simethikonu/granulovaného bezvodého trojsytného nebo dvojsytného fosforečnanu vápenatého; mísení sypkého prostředku simethikonu/granulovaného bezvodého trojsytného nebo dvojsytného fosforečnanu vápenatého s pomocnými látkami a potom vytvoření prostředku v dávkové formě postupy známými ze stavu techniky, například přímým lisováním, granulací za sucha nebo podobnými. Vhodné výrobní postupy pro orální pevné dávkové formy jsou popsány v remington s Pharmaceutical Science, 18. ed., publikováno společností Mack Publishing Company. Výhodně výrobní postupy zahrnují přípravu sypké směsi simethikonu/granulovaného bezvodého trojsytného nebo dvojsytného fosforečnanu vápenatého, jak byla popsána výše, přidání přídatných pomocných látek pojiva/ředidla/dezintegrátoru, s mísením s nízkým stříhem, přidání mazadla a přípravu tablet přímým lisováním.

- Výhodně může dávková forma zahrnout jednu nebo více dalších aktivních složek vhodných pro léčení gastrointestinálních poruch, například pálení žáhy, vředů nebo průjmu. Vhodné účinné látky pro léčení gastrointestinálních poruch včetně pálení žáhy nebo protivředových léčivých přípravků jako je sacharfat, antagonisty H₂ receptoru cimetidin, ranitidin, famotidin nebo nizatidin, inhibitory protonové pumpy jako omeprazol nebo lansoprazol; protivředová léčiva jako je loperamid a defenoxylát; léčiva na gastrointestinální motilitu, jako je cisaprid, a antacida jako je hydroxid hlinitý, uhličitán hořečnatý, hydroxid hořečnatý, uhličitán vápenatý a podobné. Množství takové další účinné složky ve spojení se simethikonem by mělo být množství postačující k poskytnutí terapeutické dávky pacientovi, který má být ošetřen, trpícím gastrointestinální poruchou.

Následující příklady, které jsou předloženy pro další ilustraci předloženého vynálezu:

40

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava směsi simethikonu/granulovaného bezvodého trihydrogenfosforečnanu vápenatého

1. 700 g granulovaného fosforečnanu (tri)vápenatého (Tritab^(R), Rhone-Poulec, Shelton, Ct) se přidá do míchací nádoby kuchyňského pomocného mixéru.
2. Při míchání malou rychlostí se po dobu 5 minut přidává 200 g simethikonu, USP.
3. Pokračuje míchání malou rychlostí po dalších 5 minut.
4. Přidá se 2,5 g oxidu křemičitého a míchá se dalších 5 minut.

Tento meziprodukt je sypký granulát bez velkých aglomerátů.

Příklad 2

Příprava směsi simethikonu/granulovaného bezvodého dihydrogenfosforečnanu vápenatého

1. 700 g granulovaného bezvodého dihydrogenfosforečnanu vápenatého (Emcompress^(R) Anhydrous, Mendell, Peterson, NJ), se přidá do míchací nádoby kuchyňského pomocného mixéru.
2. Při míchání malou rychlostí se po dobu 5 minut přidává 200 g simethikonu, USP.
3. Pokračuje míchání malou rychlostí po dalších 5 minut.
4. Přidá se 7,5 g oxidu křemičitého a míchá se dalších 5 minut.

Tento meziprodukt je sypký granulát bez velkých aglomerátů.

Srovnávací příklad 2

Příprava směsi simethikonu/granulového dihydrátu dihydrogenfosforečnanu vápenatého

1. 700 g granulovaného dihydrátu fosforečnanu (di)vápenatého (Emcompress^(R) Anhydrous, Mendell, Peterson, NJ), se přidá do míchací nádoby kuchyňského pomocného mixéru.
2. Při míchání malou rychlostí se po dobu 5 minut přidává 200 g simethikonu, USP.
3. Pokračuje míchání malou rychlostí po dalších 5 minut.
4. Přidá se 30 g oxidu křemičitého a míchá se dalších 5 minut.

Tento meziprodukt NENÍ sypký granulát. Obsahuje mnoho velkých aglomerátů.

Příklad 3

Příprava žvýkacích tablet obsahujících směs simethikonu/granulovaného bezvodého trihydrogenfosforečnanu vápenatého

- 5
1. 89 g sypkého granulovaného meziprodukt z příkladu 1 se smísí s 98 g dextrátů, 7,5 g granulovaného sorbitolu, 0,6 g pepermintové příchutě a 9,5 g kyseliny stearové.
 2. Směs se nakonec slisuje použitím 5/8 FFBE zařízení (razidlo s plochou lící stranou o průměru 15,8 mm se zkoseným okrajem). Hmotnost tablety je 1300 mg. Fyzikální vlastnosti tablety jsou:
- 10
- Tvrdost: odolá síle 80–100 N
 Drodivost: méně než 0,1 % při 100 kapkách.
 15 Rozpadavost ve vodě: méně než 1 minuta
 Odpěnění: 5 sekund.

Příklad 4

Příprava žvýkacích tablet obsahujících směs simethikonu/granulovaného bezvodého trihydrogenfosforečnanu vápenatého

- 20
1. 1500 g prášku fosforečnanu (tri)vápenatého se granuluje za sucha lisováním ve válcovém mlýnu při tlaku válců 3,5 MPa.
 2. Slisovaná hmota se protlačí přes Fitz mlýn se sítí s průměrem otvorů 2,4 mm a noži dopředu.
 3. Mletý materiál se prosije, a frakce 180 až 600 µm se spojí jako produkt.
 4. 700 g slisovaných granulí fosforečnanu (tri)vápenatého se přidá do míchané nádoby kuchyňského pomocného mixéru.
 5. Při míchání malou rychlostí se po dobu 5 minut přidává 200 g simethikonu, USP.
 6. Míchání pokračuje pomalou rychlostí dalších 5 minut.
 7. Přidá se 20 g prášku fosforečnanu (tri)vápenatého a míchá se po dalších 5 minut.
- 40
- Tento meziprodukt je sypký granulát bez velkých aglomerátů.
8. 91 g výše uvedeného meziproduktu se potom smísí s 98 g dextrátů, 7,5 g granulovaného sorbitolu, 0,6 g pepermintové příchutě a 0,5 g kyseliny stearové.
 9. Směs se nakonec slisuje použitím 5/8 FFBE zařízení. Hmotnost tablety je 1300 mg. Fyzikální vlastnosti tablety jsou:
- 45
- Tvrdost: odolá síle 110–120 N
 Drodivost: méně než 0,1 % při 100 kapkách.
 50 Rozpadavost v 0,1M HCl: méně než 1,5 minuty.
 Odpěnění: 7 sekund.

Příklad 5

Příprava žvýkacích tablet obsahujících směs simethikonu/granulovaného bezvodého trihydrogenfosforečnanu vápenatého

- 5 1. 500 g prášku fosforečnanu (tri)vápenatého a 50 g předgelovaného škrobu se smísí v kuchyňském pomocném mixéru.
2. 310 g purifikované vody se pomalu přidává do mixéru za kontinuálního míchání.
- 10 3. Mokrý granulát se protlačí přes síto s otvory o průměru 1700 µm a potom se suší po 5 hodin při 50 °C.
- 15 4. Suché granule se protlačí přes síto s otvory o průměru 1000 µm a materiál o velikosti menší než 212 µm se odstraní.
5. Kroky 1–4 se opakují.
- 20 6. Potom se do míchané nádoby kuchyňského pomocného mixéru přidá 700 g granulovaného fosforečnanu (tri)vápenatého/předgelovaných škrobových granulí.
7. Při míchání malou rychlostí se po dobu 5 minut přidává 200 g simethikonu, USP.
8. Míchání pokračuje pomalou rychlostí dalších 5 minut.
- 25 Tento meziprodukt je sypký granulát bez velkých aglomerátů.
9. 89 g výše uvedeného meziproduktu se potom smísí s 98 g dextransů, 7,5 g granulovaného sorbitolu, 0,6 g pepermintové příchutě a 0,5 g kyseliny stearové.
- 30 10. Směs se nakonec lisuje použitím 5/8 FFBE zařízení.

Hmotnost tablety je 1300 mg.

35 Fyzikální tablety jsou:

Tvrdost: odolá síle 80–90 N

Drobivost: méně než 0,1 % při 100 kapkách.

Rozpadavost v 0,1M HCl: méně než 1,5 minuty.

40 Odpěnění: 5 sekund.

Příklad 6

45 Příprava žvýkacích filmem potažených tablet obsahujících směs simethikonu/granulovaného bezvodého trihydrogenfosforečnanu vápenatého

Přísada	množství mg/tbl.
ČÁST I – koncentrát	
Trihydrogenfosforečnan vápenatý, bezvodý, granulovaný	500
Simethikon, USP	125
Trihydrogenfosforečnan vápenatý, bezvodý, práškový	25
ČÁST II – nosič (lapač)	
Trihydrogenfosforečnan vápenatý, bezvodý, práškový	20

Přísada	množství mg/tbl.
ČÁST III – Systémem pomocné látky/pojivo	
Dihydrogenfosforečnan vápenatý, Dihydrát, USP	107,75
Mikrokrytalická celulóza,	53
Krystalický sorbitol,	70
Kroskarmelóza sodná,	30
ČÁST IV – Mazadlo	
Staerát hořečnatý,	0,5

ČÁST 1) Koncentrát obsahující granulovaný a práškový bezvodý trihydrogenfosforečnan vápenatý, a simethikon se připraví přidáním simethikonové sloučeniny, USP, do pohyblivého lože granulovaného trihydrogenfosforečnanu vápenatého tak, že se simethikon rovnoměrně rozptýlí a velikost částic granulovaného fosforečnanu vápenatého zůstává v podstatě nezměněna. Lože se udržuje v pohybu mixéry s nízkým střihem, jako je mixér s fluidním ložem, mixér Nauta, mixér PK bez intenzifikační tyčinky, kolíkový mixér nebo páskový mixér. Když lože absorbuje simethikon, přidá se práškový bezvodý trihydrogenfosforečnan vápenatý. Granulát se může prosít přes síto č. 20 US standard (velikost otvorů asi 840 µm).

ČÁST 2) Když je požadována finální směs pro lisování, přidá se do koncentráту ČÁSTI 1 další množství práškového fosforečnanu vápenatého a smísí se.

ČÁST 3) Potom se přidají pomocné látky včetně dezintegrantů za míchání s nízkým střihem, které zajistí jednotnou distribuci účinné látky v pojivé matici v omezeném rozmezí složení.

ČÁST 4) Finálním výsledným krokem je přidání mazadla.

ČÁST 5) Směs se lisuje do tablet použitím rotačního tabletového lisu.

ČÁST 6) Tablety jsou potom potaženy filmem a/nebo máčeny do želatiny.

Typické charakteristiky filmem potažených tablet:

Tvrdost: odolá síle 60–140 N

Hmotnost tablety (jádra): průměrně 1000 mg

Doba rozpadavosti ve vodě dle USP: méně než 7 minut,
v kyselém prostředí: méně než 6 minut.

Doba odpěnění dle USP: 9 sekund.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sypká granulovaná kompozice, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje směs sestávající z a) alespoň 10 % hmotnostních simethikonu absorbovaného v b) granulovaném bezvodém tribazickém nebo dibazickém fosforečnanu vápenatém nebo jejich směsi a popřípadě c) oxidu křemičitého nebo práškového bezvodého fosforečnanu vápenatého, přičemž směs simethikonu a fosforečnanu vápenatého je homogenní granulovaná kompozice s velikostí částic ne větší než 1000 µm.

2. Sypká granulovaná kompozice podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že poměrná množství složek granulované směsné kompozice jsou 10 až 70 % hmotnostních simethikonu

a 30 až 90 % hmotnostních granulovaného bezvodého tribazického nebo dibazického fosforečnanu vápenatého.

3. Sypká granulovaná kompozice podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že dále obsahuje buď oxid křemičitý v množství 0,5 až 4 % hmotnostních nebo práškový bezvodý fosforečnan vápenatý v množství 1 až 30 % hmotnostních, vztaženo na granulovanou kompozici.

4. Protipěšivá orální pevná dávková forma simethikonu, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje sypkou granulovanou kompozici podle některého z nároků 1 až 3.

5. Protipěšivá orální pevná dávková forma podle nároku 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je ve formě jednotkové dávky zpracované na lisovanou polykatelnou nebo žvýkáci tabletu, kapsli, gelovou kapsli, piluli, pastilku nebo rychle se rozpouštějící oplatku.

6. Protipěšivá orální pevná dávková forma podle nároku 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že dále obsahuje jednu nebo více pomocných látek přidavně k uvedené sypké granulované kompozici.

7. Protipěšivá orální pevná dávková forma podle nároku 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedené pomocné látky jsou vybrány z jednoho nebo více plniv, pojiv, sladidel, umělých sladidel, mazadel, kluzných látek, dezintegrátorů, barviv, adsorbentů, okyselujících látek a ochucovadel.

8. Protipěšivá orální pevná dávková forma podle některého z nároků 4 až 7, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsah simethikonu v této dávkové formě je 8 až 20 % hmotnostních.

9. Protipěšivá orální pevná dávková forma podle některého z nároků 4 až 8, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že dále obsahuje krystalický sorbitol, mikrokrytalickou celulózu a bezvodý tribazický nebo dibazický fosforečnan vápenatý, jako pomocné látky, přidavně k sypké granulované kompozici ze simethikonu a granulovaného bezvodého tribazického nebo dibazického fosforečnanu vápenatého.

10. Protipěšivá orální pevná dávková forma podle některého z nároků 4 až 9, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že dále obsahuje jednu nebo více dalších účinných složek vhodných pro léčení gastrointestinálních poruch.

11. Protipěšivá orální pevná dávková forma podle nároku 10, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že další účinná složka je vybrána z jedné nebo více z následujících látek: antagonistů H₂ receptoru, inhibitorů protonové pumpy, antidiarrheálních činidel, činidel zvyšujících gastrointestinální motilitu a antacid.

12. Způsob výroby sypké granulované kompozice podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se připraví směs sestávající z granulovaného bezvodého tribazického a/nebo dibazického fosforečnanu vápenatého, simethikonového protipěšivého činidla a popřípadě pohlcovače, jako je oxid křemičitý nebo bezvodý práškový fosforečnan vápenatý tak, že se simethikon přidá ke granulovanému bezvodému tribazickému nebo dibazickému fosforečnanu vápenatému a popřípadě oxidu křemičitému nebo práškovému bezvodému fosforečnanu vápenatému, vzniklá směs se mísí za sucha do dosažení homogenity a podrobí působení smykových sil až do vzniku homogenní sypké granulované kompozice.