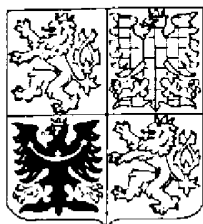


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 22.03.94
(32) 25.03.93
(31) 93/037119
(33) US
(40) 17.01.96

(21) 2486-95

(13) A3

6(51)

A 61 K 9/20

(71) LABOPHARM INC., Québec, CA;

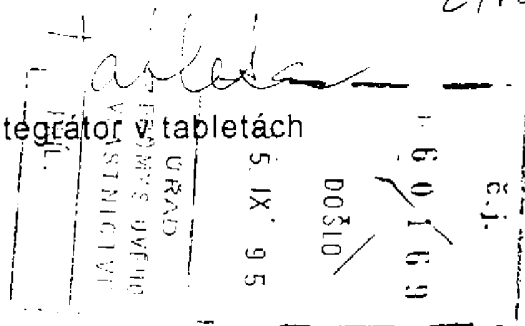
(72) Cartilier Louis, Quebec, CA;
Mateescu Mircea A., Quebec, CA;
Dumoolin Yves, Quebec, CA;
Lenaerts Vincent, Paris, FR;

(54) Tableta

(57) Řešení se týká výroby pevných dávkovacích forem (farmaceutických i jiných). Přesněji se řešení týká prachu zesítěné amylosy, která má určitý stupeň zesítění, pro použití jako pojiv a desintegrátorů tablet.

Zesíťená amylosa jako pojivo/desintegrátor v tabletách

Oblast techniky



Předkládaný vynález se týká prachu ze zesíťované amylosy, která má určitý stupeň zesíťování, díky kterému se používá jako pojivo a/nebo desintegrátor v tabletách, které se vyrábějí přímým stlačováním.

Dosavadní stav techniky

Ve farmaceutickém průmyslu jsou tablety nejvýhodnějším způsobem podávání léků. Balení a manipulace jsou běžné operace, kterým jsou farmaceutické produkty vystaveny a které podporují preferenci tablet. Navíc se tablety často používají i mimo farmacii jako potrava pro ryby, regulátory růstu rostlin, pesticidy, herbicidy a podobně:

Tyto tablety musí mít dobré mechanické vlastnosti s ohledem na výrobní proces, který zahrnuje i balení a manipulaci. Nejdůležitějšími mechanickými vlastnostmi jsou tvrdost a nedrobivost. Tyto vlastnosti se úzce váží jedna k druhé, a tak zvýšení tvrdosti obecně vede k zvýšení drobivosti. Termín tvrdost označuje odolnost tablety proti namáhání během manipulace a skladování. Obvykle se měří pevnost v tlaku, která se definuje jako „tlaková síla, která při působení přímo na tabletu, vede právě k jejímu zlomení“ (Brook a kol. *J. Pharm. Sci.*, 1968, 57, 481-484). Pokud je tvrdost tablety nedostatečná, tj. pokud je pevnost v tlaku příliš nízká, tablety se snadno lámou, zejména během manipulace kdy jsou vystaveny opakovaně nárazům. Navíc přebytečná drobivost může vést k rozmělnění tablety, které vede k úbytku aktivní složky a špatnému účinku tablety.

Proto výroba tablet zahrnuje optimalizaci těchto dvou vlastností. Pokud je žádoucí rychlé uvolnění léku, pak musí tableta také mít přijatelné desintegrační vlastnosti jak *in vivo* tak *in vitro*.

Nejjednodušší a nejekonomičtější postup výroby tablet je přímé stlačování všech složek, které jsou homogenně distribuovány. Proces, tj.

stlačování prachu v tabletovačce, následuje přímo po suchém smísení jedné nebo více aktivních složek přinejmenším s jednou z následujících: plnivo, pojivo, desintegrátor a zvhčovaadlo a podobně.

Materiály jako je chlorid sodný, sacharosa, salicylamid, hexamethylentetramin a podobně se přímo stlačují v suché formě na koherentní a kompaktní hmotu v běžné tabletovačce. Nicméně většina aktivních složek vyžaduje pojivo, které by udrželo částice léku v tabletě. Toto pojivo zvyšuje pevnost stlačené tablety a snižuje její drobivost což vede k zlepšení mechanických vlastností tablety. Vhodné pojivo má následující vlastnosti, je snadno mísitelné, inertní a nejedovaté. Běžná pojiva, která se v současnosti používají, jsou: mikrokystalická celulosa (Avicel PH-101™ a PH-102™), polyvinylpyrrolidon (Kollidon™, Plasdon™), kukuřičný škrob, pšeničný škrob, bramborový škrob, modifikované škroby, pryskyřice a podobně. Všechny tyto produkty se používají při přímém stlačování v minimální koncentraci 20%.

Rychlost desintegrace je důležitá při styku tablety s tekutinami jako jsou tělesné tekutiny. Tablety by se měly ihned rozpadat na jednotlivé částice, ze kterých se rychle uvolňuje lék. Musí se rozpadat rychle, aby se dosáhlo požadované koncentrace léku v krvi.

Pokud je potřebná rychlá desintegrace tablety, přidávají se desintegrátory. Účinný desintegrátor je agens, které napomáhá rozpadu fyzikální soudržnosti tablety. Typické desintegrátory jsou: kukuřičný škrob, gelatinizované škroby (StaRx™), modifikované škroby, např. glykolát sodný škrobu (Primojel™).

Souběžně projednávaná přihláška U.S.S.N. 787,721, podaná 31. 10. 1991, popisuje zesítenou amylosu, která má stupeň zesítení 1 až 10, která po smíchání s farmaceutickými produkty je dokáže řízeně uvolňovat. Nicméně, toto řízené uvolňování, bylo pozorováno pouze pokud bylo množství zesítené amylosy vyšší než 40% hmotnostních v tabletě.

Short a kol. (US 3,622,677) popisují pojivo/desintegrátor, který je založen na modifikovaném a/nebo zesíteném škrobu. Nicméně pojivové vlastnosti těchto materiálů jsou nízké, což znamená, že je třeba, aby bylo v tabletě přítomno velké množství pojiva.

Trubiano (US 4,369,308) popisuje modifikované škroby, které se používají jako desintegrátory. Tyto škroby mají ovšem také slabé pojivové vlastnosti.

Některé materiály, například mikrokrystalická celulóza (Avicel PH-101™ a PH-102™), mají oboje vlastnosti, fungují jako pojivo i jako desintegrátor. Navzdory existenci mnoha pojiv a desintegrátorů, výzkum ve farmacii pokračuje ve vývoji lepších materiálů pro pojiva a/nebo desintegrátory pro přípravu tablet přímým stlačováním.

Podstata vynálezu

Stručný popis vynálezu

Předkládaný vynález poskytuje zlepšené pojivo pro výrobu tablet. Pojivo podle předkládaného vynálezu slouží také jako desintegrátor. Přesněji obsahuje pojivo podle předkládaného vynálezu zesítnou amylosu, která má stupeň zesítnění 6 až 30. Pojivo lze použít při výrobě tablet běžnými způsoby jako je přímé stlačování.

Tablety, které obsahují výše uvedené pojivo také spadají do rámce předkládaného vynálezu a mohou to být žvýkací tablety. Koncentrace zesítné amylosy v tabletě musí být nižší než 35% hmotnostních.

Obrázky

Obrázek 1 ilustruje závislost tvrdosti na pevnosti v tlaku pro tablety, které obsahují 5% zesítné amylosy.

Obrázek 2 ilustruje závislost tvrdosti na pevnosti v tlaku pro tablety, které obsahují 15% zesítné amylosy.

Obrázek 3 ilustruje závislost tvrdosti na pevnosti v tlaku pro tablety, které obsahují 20% zesítné amylosy.

Obrázek 4 ilustruje závislost tvrdosti na pevnosti v tlaku pro tablety, které obsahují 25% zesítné amylosy.

Obrázek 5 ilustruje závislost tvrdosti na stupni zesítnění, pokud jsou tablety stlačeny tlakem 8 tun/cm².

Obrázek 6 ilustruje závislost tvrdosti na pevnosti v tlaku pro tablety, které obsahují 20% hmotnostních pojiva Avicel nebo CLA-15.

Obrázek 6 ilustruje závislost tvrdosti na pevnosti v tlaku pro tablety, které obsahují 25% hmotnostních pojiva Avicel nebo CLA-15.

Podrobný popis vynálezu

Zesítná amylosa je dobře známá v literatuře. Například může být vyrobena reakcí amylosy s epichlorhydrinem v alkalickém prostředí. K zesítní amylosy jsou dostupná zesíťovací činidla jako je 2,3-dibrompropanol, epichlorhydrin, přičemž epichlorhydrin je preferovanější. Nejpreferovanější zesítná amylosa se získá reakcí 6 až 30 g epichlorhydrinu se 100 g amylosy, což odpovídá stupni zesítní 6 až 30.

Překvapivě bylo zjištěno, že uvedená zesítná amylosa se může za sucha mísit v množství, které nepřesahuje 35% hmotnostních s aktivními složkami a nepovinně s běžnými excipienty, jako jsou plniva, mazadla a podobně k přípravě prostředků, které jsou přímo stlačovány na tablety v běžných tabletovačkách.

K ilustraci předkládaného vynálezu byly připraveny tablety, které obsahují zesítnou amylosu s různým stupněm zesítní, α -monohydrát laktosu 100 mesh a stearát hořečnatý. Zkoumala se pevnost v tlaku, drobivost a desintegrační čas tablet. Výsledky ukazují vynikající pojivové a desintegrační vlastnosti zesítné amylosy, která má stupeň zesítní 6 až 30. Také se pečlivě testoval vliv tlakové síly, stupně zesítní a koncentrace zesítné amylosy.

Zesítná amylosa

Amylosa je přírodní látka, která se získává ze škrobu, binární sloučeniny, která sestává z amylosového, nevětveného polyglukosového řetězce, ve kterém jsou glukosové jednotky spojeny α -1,4-glykosidickou vazbou, a z amylopektinového, větveného polyglukosového polymeru, který obsahuje mnoho rozvětvení jako α -1,6-glykosidické vazby.

Zesítní amylosy je dobře známé v literatuře. Například, žádané zesítní může být provedeno způsobem popsáním v práci Mateescu a kol. *Analytical Letters*, 1985, 18, 79-91, tak, že se nechá reagovat amylosa s epichlorhydrinem v alkalickém prostředí.

Je nutné, aby amylosa byla nabobtnalá v alkalickém prostředí jako je hydroxid sodný při 55°C. Po úplné homogenizaci se přidá příslušné množství zesíťovacího činidla a homogenizace pokračuje po dobu dalších 45 minut. Doba zahřívání se může měnit v závislosti na množství zesíťovacího činidla, které se použije pro reakci. Zesítný amylosový gel se pak neutralizuje kyselinou octovou, promyje směsí voda/aceton a vysuší čistým acetonem. Nakonec se polymerní prášek na 3 hodiny vystaví působení vzduchu a skladuje v hermeticky uzavřených skleněných lahvích.

Pojivové vlastnosti této zesítné amylosy jsou srovnatelné nebo dokonce v některých ohledech lepší než u mikrokrytalické celulosy (Avicel PH-102™), která se v této oblasti široce používá. Zesítná amylosa má také vynikající desintegrační vlastnosti, které umožňují nepřidávat do tablety další excipient s těmito vlastnostmi.

Je třeba poznamenat, že neočekávané a vynikající pojivové vlastnosti zesítné amylosy nebyly pozorovány u zesítného škrobu nebo zesítného amylopektinu. Tento jev je způsoben skutečností, že amylosa je tvořena lineárními nerozvětvenými řetězci polyglukosy, která má sklon spojovat se vodíkovými vazbami. Na druhou stranu, přítomnost rozvětvených řetězců v amylopektinu brání přeskupení molekul, které je odpovědné za pojivové vlastnosti. Protože škrob obsahuje více než 75% amylopektinu, je jasné, že není tak účinný jako amylosa. Proto použití amylosy představuje pokrok proti použití škrobu.

Příprava tablet

Byly studovány pojivové vlastnosti zesítné amylosy a desintegrační vlastnosti tablet, které ji obsahují. Tablety také obsahují α -monohydrát laktosu 100 mesh jako plnivo a stearát hořečnatý jako mazadlo. Dvě posledně jmenované látky se používají stejně jako ve farmaceutickém

průmyslu. Navíc je dobře známo, že α -monohydrát laktosy má špatné pojivové a desintegrační vlastnosti (Bolhuis, *Pharm. Weekblad*, 1973, 108, 469-81). Stearát hořečnatý také snižuje pevnost v tlaku laktosových tablet a zvyšuje čas desintegrace tím, že brání vodě pronikat do tablety (Lerk a kol., *Pharm. Acta Helv.*, 1977, 52(3), 33-39). Špatné pojivové a desintegrační vlastnosti použitého mazadla a plniva dále ilustrují neočekávané pojivové a desintegrační vlastnosti zesítené amylosy, která má stupeň zesítení 6 až 30.

V mixeru (Turbula shaking mixer) se po dobu 3 minut mísil α -monohydrát laktosy se zesítenou amylosou. Pak se přidal stearát hořečnatý a mixovalo se po dobu dalších dvou minut.

Tablety o hmotnosti 400 mg se získaly přímým vytlačováním tlakem 2; 4, 6 a 8 tun/cm². Tablety měly průměr 1.26 cm a tloušťku 2.0 až 2.2 mm.

Určení pevnosti v tlaku

Pevnost v tlaku (Lerk, 1977) byla stanovena pomocí zkoušeče tvrdosti tablet (Strong Kobb Arner, model B124). Hodnota je vyjádřena v kg a je průměrem pěti měření.

Stanovení drobivosti tablet

Index drobivosti se stanovuje na drobicím zařízení (Pharma Test, Type PTFR II, Hainburg, Germany). Se třinácti tabletami se třese v zařízení po dobu 4 minut (25 ot./min). Index drobivosti se počítá podle následujícího vzorce:

$$I = (1 - M_b/M_a) \times 100$$

kde M_a = hmotnost tablet před třepáním

M_b = hmotnost tablet po třepání.

Stanovení času desintegrace tablety

Desintegrační časy se stanovovaly podle metody <701> pro nepotažené tablety USP XX za použití 1 litru vody 37°C teplé jako media. Desintegrační čas je průměrem třech měření.

Následující příklady jsou uvedeny za účelem ilustrace předkládaného vynálezu a neomezují jeho rámec. Člověkem vzdělaný v této problematice může v rámci vynálezu snadno navrhnout mnoho dalších variací.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Syntéza zesítné amylosy (CLA-6): 1 kg škrobové amylosy (Sigma Chemicals, St. Louis) a 6 l hydroxidu sodného (1 N, 55°C) se míchalo v mixeru (Hobart A200-T planetary mixer). Po 10 minutách homogenizace se pomalu přidalo 50.8 ml (60 g, $d = 1.18 \text{ g/ml}$) epichlorhydrinu a homogenizace pokračovala dalších 45 minut. CLA gel se pak neutralizoval kyselinou octovou a na Büchnerově nálevce třikrát promyl roztokem voda : aceton 60 : 40. V posledním kroku se výsledný pevný gel promyl a usušil čistým acetonem přímo na Büchnerově nálevce. Nakonec se polymer na dobu 3 hodin vystavil působení vzduchu a skladoval v hermeticky uzavřených skleněných lahvích. Ve všech experimentech se používala frakce 50 až 250 mikronů.

Tento polymer se označuje jako CLA-6.

Další CLA polymery se získaly za přesně stejných podmínek, ale změnou množství epichlorhydrinu na 110, 150 a 300 g čímž se získal CLA-11, CLA-15 a CLA-30. V obrázcích znamená CLA-0, že byl s amylosou proveden postup popsáný výše, ale nebyl přidán žádný epichlorhydrin.

Příklad 2

V mixeru (Turbula shaking mixer) se po dobu 3 minut mísil α -monohydrát laktosy 100 mesh se zesítnou amylosou připravenou v Příkladu 1. Pak se přidala stearát hořečnatý a mixovalo se podobu dalších dvou minut.

Poměry různých složek v tabletách jsou uvedeny v Tabulce 1. Avicel PH-102™ byl použit pro srovnání, protože je to jedno z nejlepších pojiv/desintegrátorů, které jsou v současnosti dostupné na trhu.

Tabulka 1

Koncentrace složek v tabletách

Směs (číslo)	laktosa (%)	stearát hořečnatý (%)	obsah CLA (%)
1	99.8	0.2	0.0
2	94.8	0.2	5.0
3	84.8	0.2	15.0
4	79.8	0.2	20.0
5	74.8	0.2	25.0

Tablety, které váží 400 mg se získaly přímým stlačováním tlakem 2, 4, 6 a 8 tun/cm². Tablety měly průměr 1.26 cm a tloušťku 2.0 až 2.2 mm.

Příklad 3

Výsledky pevnosti v tlaku jsou uvedeny na obrázcích 1, 2, 3 a 4. Pevnost v tlaku (kg) se vynáší proti tlakové síle (t/cm²) pro různé CLA-n připravené v příkladu 1. V obrázcích 1, 2, 3 a 4 je také uveden graf závislosti pevnosti v tlaku na tlakové síle u laktosových tablet bez pojiva, aby byl jasně vidět vliv tlakové síly a přítomnosti pojiva na pevnost v tlaku.

Na obrázku 1 lze vidět, že tablety vyrobené z laktosy a stearátu hořečnatého bez pojiva nejsou velmi tvrdé a snadno se lámou (všechny pevnosti v tlaku jsou nižší než 8.4 kg, což je nejlepší získaná hodnota). Navíc zvýšení tlakové síly na 8 tun/cm² vede k výraznému snížení tvrdosti (2.7 kg). To je způsobeno částicemi laktosy, které se rozpadají při použití vyššího tlaku na menší částice.

Vliv zesítné amylosy je jasně demonstrován na obrázcích 1 a 4, protože její přítomnost v tabletách vede obecně k zvýšení tvrdosti. Užitek

tohoto vlivu je zejména jasný při koncentraci zesítené amylosy rovné nebo vyšší než 15%. Koncentrace zesítené amylosy je důležitý parametr pro získání uspokojivě tvrdých tablet.

Další důležitá skutečnost je vliv stupně zesítení na tvrdost tablet u stejných koncentrací zesítené amylosy (obrázky 1 až 4). Jak je vidět, CLA-0 nemá téměř žádný vliv na tvrdost tablety, kromě tlaku 8 tun/cm^2 , kdy je koncentrace polymeru rovna nebo vyšší než 15%. Je také jasné, že nejlepší výsledky byly získány při zesíťovacím poměru 15 (CLA-15). Pevnost v tlaku je vynesena proti stupni zesítení pro různé koncentrace polymeru pro tlakovou sílu 8 tun/cm^2 je vliv stupně zesítení na tvrdost tablety nejjasnější (obrázek 5). V každém případě, zesítená amylosa, která má stupeň zesítení 6 až 30, zlepšuje tvrdost tablety ve srovnání s tabletami, které obsahují laktosu a stearát hořečnatý bez pojiva. Stupeň zesítení je důležitý parametr pro získání odpovídající tvrdosti tablet.

Tablety, které obsahují CLA-15 byly srovnávány s tabletami, které obsahují Avicel PH-102™ a tabletami, které neobsahují pojivo (obrázky 6 a 7). Je vidět jasné zlepšení pojivových vlastností pokud se použije 20 až 25% pojiva (Avicel PH-102™ nebo CLA-15). Navíc CLA-15 má mnohem lepší pojivové vlastnosti než Avicel PH-102™, což ukazuje, jak je užitečné využít zesítenou amylosu ve výrobě tablet přímým stlačováním.

Příklad 4

Výsledky drobivosti jsou shrnuty v Tabulce 2. Je jasné, že zesítená amylosa vykazuje vynikající pojivové vlastnosti, které vedou k velmi nízkým hodnotám drobivosti. Zejména je jasné, že CLA-15 opět vykazuje vynikající pojivové vlastnosti ve srovnání s dalšími CLA a Avicel PH-102™. Vliv koncentrace zesítené amylosy je také jasný, vyšší koncentrace pojiva vede k nižší drobivosti tablety. Tyto výsledky jsou v souladu s výsledky, které byly získány při zkouškách tvrdosti (viz Příklad 3).

Tabulka 2

Drobivost tablet

pojivo 5%	tlaková síla (tuny/cm ²)			
	2	4	6	8
CLA-0	*	1,09	*	*
CLA-6	*	0,72	*	*
CLA-11	1,28	0,94	0,75	1,05
CLA-15	1,31	0,65	0,6	0,7
CLA-30	1,44	0,85	0,81	*
Avicel PH-102	1,33	0,64	0,67	*

pojivo 15%	tlaková síla (tuny/čm)			
	2	4	6	8
CLA-0	*	1,35	1,18	1,19
CLA-6	0,71	0,46	0,33	0,4
CLA-11	0,8	0,48	0,37	0,37
CLA-15	0,68	0,29	0,28	0,27
CLA-30	1,03	0,49	0,55	0,3
Avicel PH-102	1,78	0,42	0,33	0,33

pojivo 20%	tlaková síla (tuny/čm)			
	2	4	6	8
CLA-0	*	1,27	1,27	1,19
CLA-6	0,39	0,36	0,34	0,3
CLA-11	0,63	0,43	0,34	0,34
CLA-15	0,5	0,27	0,18	0,2
CLA-30	0,82	0,41	0,4	0,34
Avicel PH-102	0,69	0,34	0,31	0,29

pojivo 25%	tlaková síla (tuny/čm)			
	2	4	6	8
CLA-0	*	1,44	1,25	1,29
CLA-6	0,54	0,4	0,31	0,22
CLA-11	0,53	0,28	0,25	0,23
CLA-15	0,3	0,16	0,15	0,12
CLA-30	0,62	0,35	0,3	0,29
Avicel PH-102	0,57	0,31	0,23	0,22

* - tablety se během experimentu rozpadly

Příklad 5

Výsledky desintegrace byly výborné pro zesítenou amylosu CLA-15 a CLA-30 i pro Avicel PH-102™, pokud se použily v koncentraci 20% v tabletě. Všechny časy desintegrace byly mezi 30 a 90 sekundami pro tlakovou sílu 2 až 8 tun/cm². Byly studovány směsi s různým procentuálním obsahem zesítené amylosy s různým stupněm zesítení s ohledem na čas desintegrace a byly získány podobné výsledky, tj. že se čas desintegrace mění od 30 do 90 sekund. Zesítená amylosa podle předkládaného vynálezu má pojivové vlastnosti spolu s desintegračními vlastnostmi pokud se používá způsobem, který byl popsán výše.

Příklad 6

Stejným způsobem jako v příkladu 1 byl syntetizován CLA-8 a zesítený amylopektin-8. Tlakovou silou 8 tun/cm² byly připraveny tablety, které obsahovaly 20% CLA-8 a 20% zesíteného amylopektinu-8, za podmínek jako v příkladu 2. Pevnosti v tlaku jsou uvedeny v Tabulce 3.

Tabulka 3

Pevnosti v tlaku CLA-8, zesíteného amylopektinu-8 a laktosy 100 mesh

CLA-8 (20%)	zesítený amylopektin-8	laktosa 100 mesh
14,5	7,5	2
13,5	8	3
15	8,5	3
13	8,5	2
13,5	8,5	3,5
průměr = 13,9	průměr = 8,2	průměr = 2,7

Tabulka 3 jasně ukazuje, že pojivové vlastnosti CLA jsou výrazně lepší než zesíteného amylopektinu. Užitek CLA je lepší dokonce i při stupni zesítení tak nízkém jako je stupeň zesítení 8. Pro škrob, který je z větší části složen z amylopektinu, je jasné, že CLA představuje zlepšení

ve srovnání s použitím škrobu a že role amylosy má velkou důležitost, pravděpodobně z důvodu přesné, nevětvené struktury, která se může stabilizovat vodíkovými vazbami.

Je jasné, že člověk vzdělaný v uvedené problematice bude schopen vybrat vhodný stupeň zesítní a koncentraci zesítné amylosy tak, aby získal odpovídající tablety, které se připravují přímým stlačováním a které jsou tvrdé, nedrobivé a snadno desintegrující ve vodném mediu.

Ačkoliv byl vynález popsán spolu s určitými příklady, je jasné, že je možno vytvořit mnoho dalších modifikací a tento vynález zahrnuje všechny tyto variace a použití, které obecně vycházejí z principu předkládaného vynálezu.

Průmyslová využitelnost

Prostředky podle předkládaného vynálezu zlepšují soudržnost tablet a jejich desintegraci ve vodném mediu a lze je tak využít při výrobě jakýchkoliv tablet.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Tableta vyrobená přímým stlačením směsi, která obsahuje aktivní složku a pojivo/desintegrátor, vyznačující se tím, že pojivo/desintegrátor je zesíťená amylosa, ve které bylo zesíťení provedeno pomocí 6 až 30 gramů zesíťovacího činidla na 100 gramů amylosy a zesíťená amylosa je v tabletě přítomna v množství, které nepřesahuje 35% hmotnostních.

2. Tableta podle nároku 1, vyznačující se tím, že zesíťená amylosa je v tabletě přítomna v množství 5% až 25% hmotnostních.

3. Tableta podle nároku 2, vyznačující se tím, že zesíťená amylosa je v tabletě přítomna v množství 10% až 20% hmotnostních.

4. Tableta podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, vyznačující se tím, že obsahuje přinejmenším ještě jeden další excipient.

5. Tableta podle nároku 4, vyznačující se tím, že další excipient je vybrán z plniv a mazadel.

6. Tableta podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, vyznačující se tím, že zesíťovací činidlo je epichlorhydrin.

7. Tableta podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6, vyznačující se tím, že aktivní složka je lék.

8. Tableta podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7, vyznačující se tím, že se jedná o žvýkací tabletu.

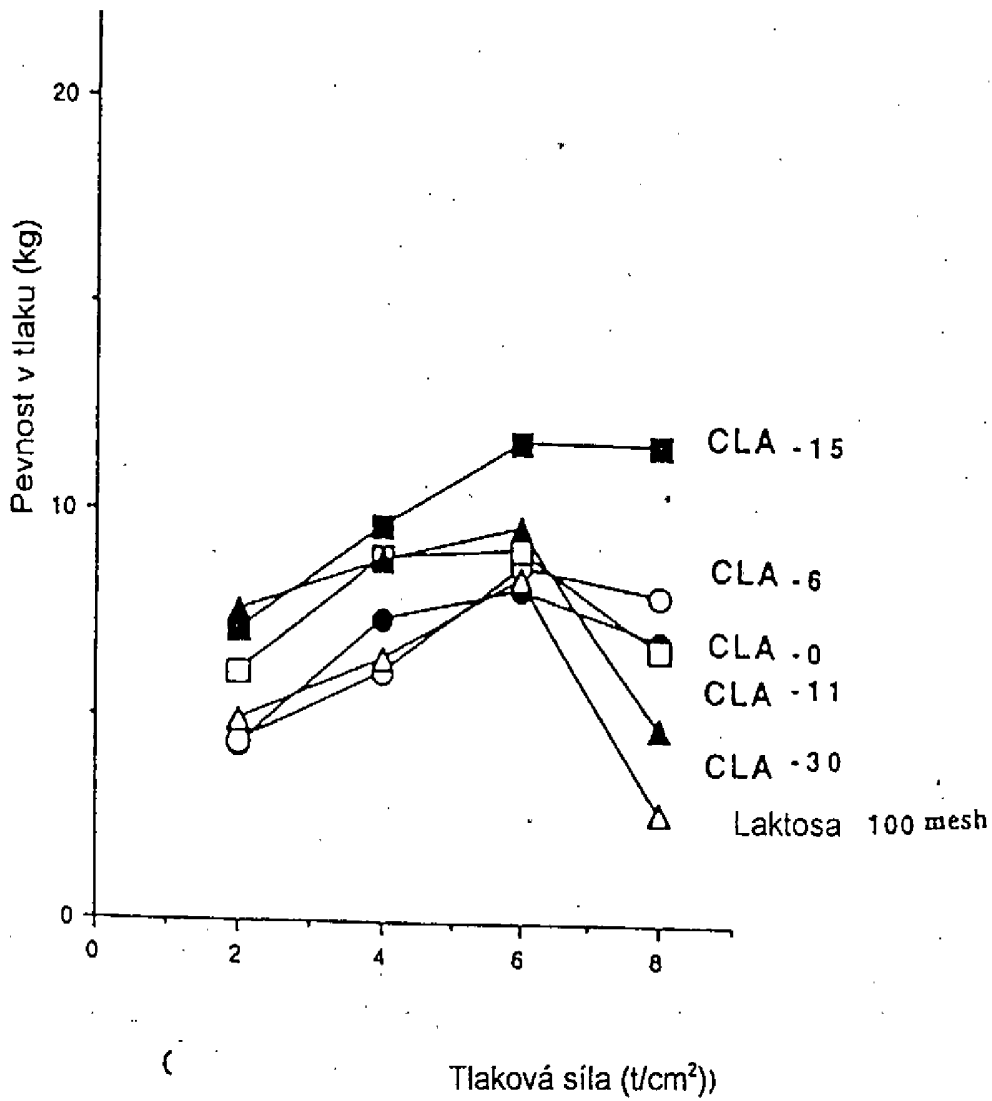
9. Tableta podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8, vyznačující se tím, že desintegruje ve vodě teplé 37°C do 90 sekund.

10. Tableta podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, vyznačující se tím, že obsahuje zesíťenou amylosu, která byla zesíťena 15 gramy zesíťujícího činidla na 100 gramů amylosy.

6746-73

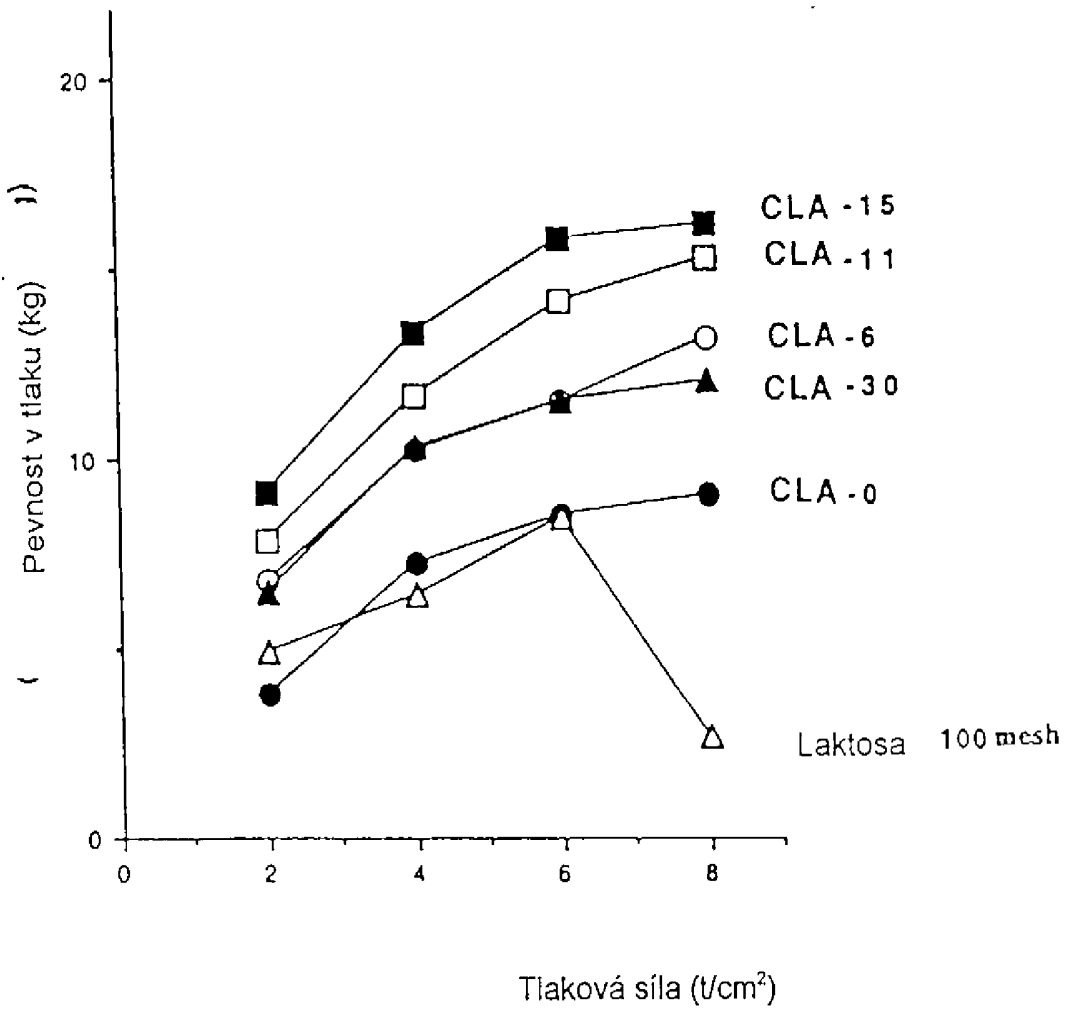
060169
DOŠLO
25. IX. 95

URAD
PRÁVNÍHO
VLASTNICTVÍ
PŘÍL.

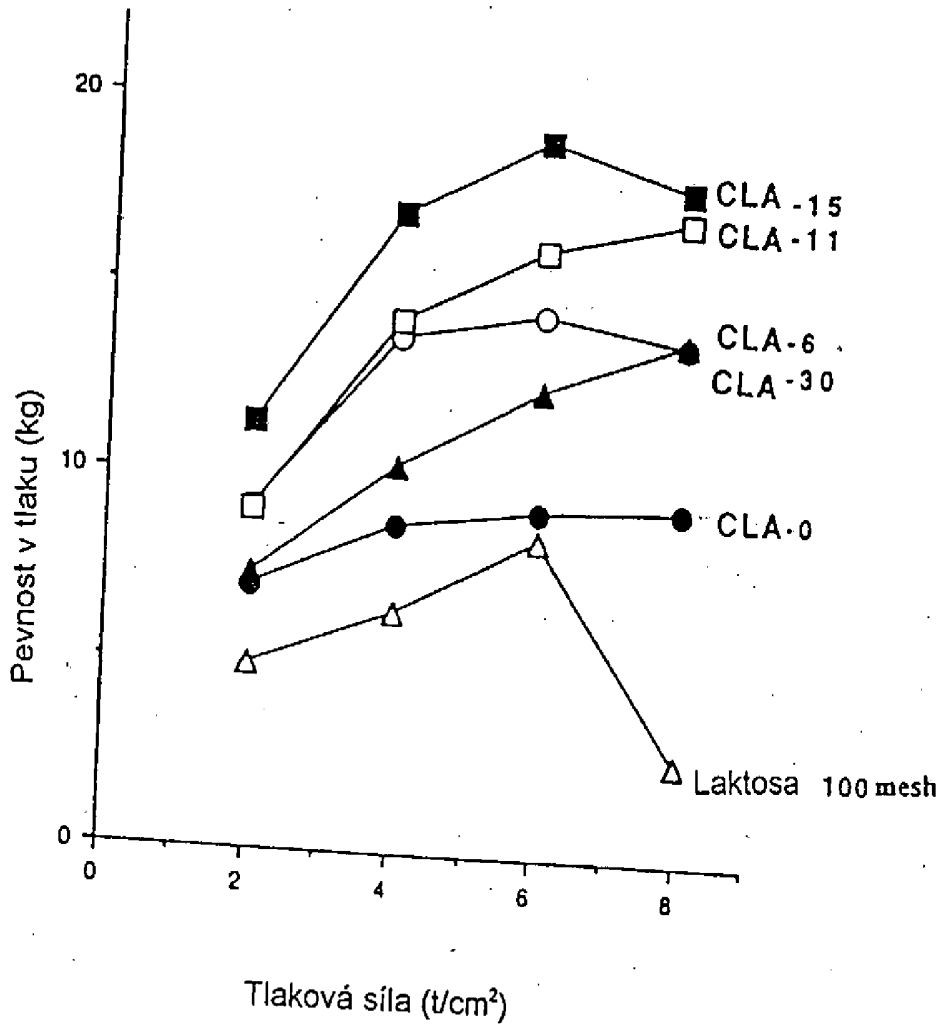


Obrázek 1 Pevnost v tlaku proti tlakové síle (Tablety, které obsahují 5% zesítěné amylosy).

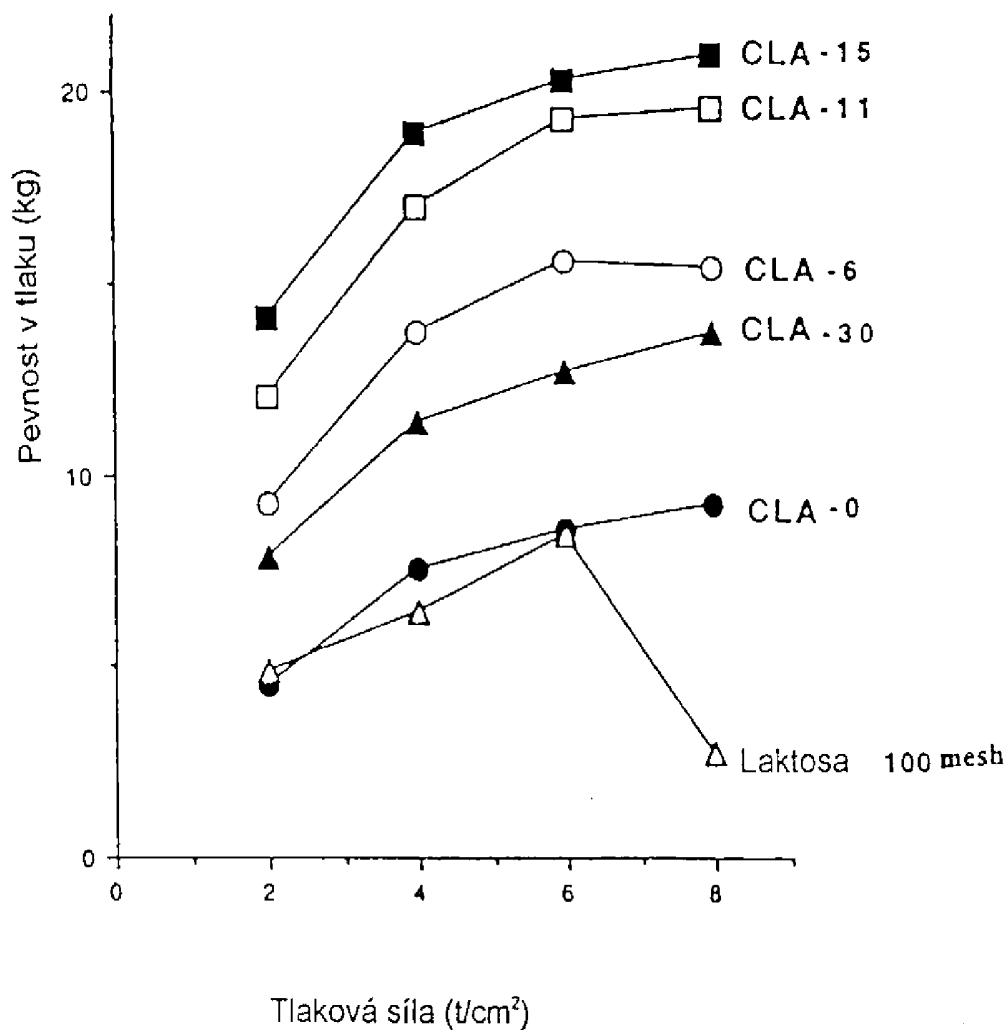
Handwritten signature



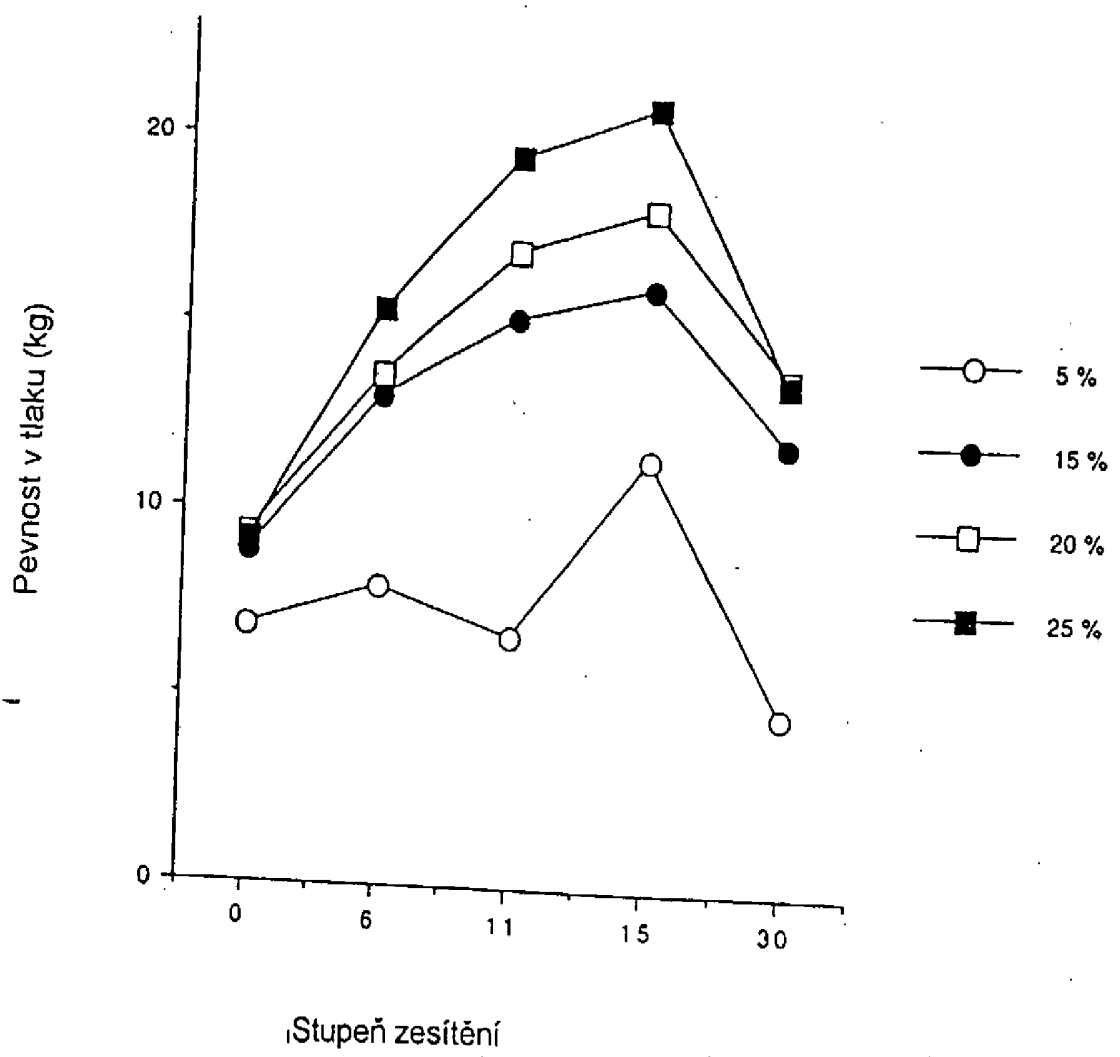
Obrázek 2 Pevnost v tlaku proti tlakové síle (Tablety, které obsahují 15% zesítné amylosy).



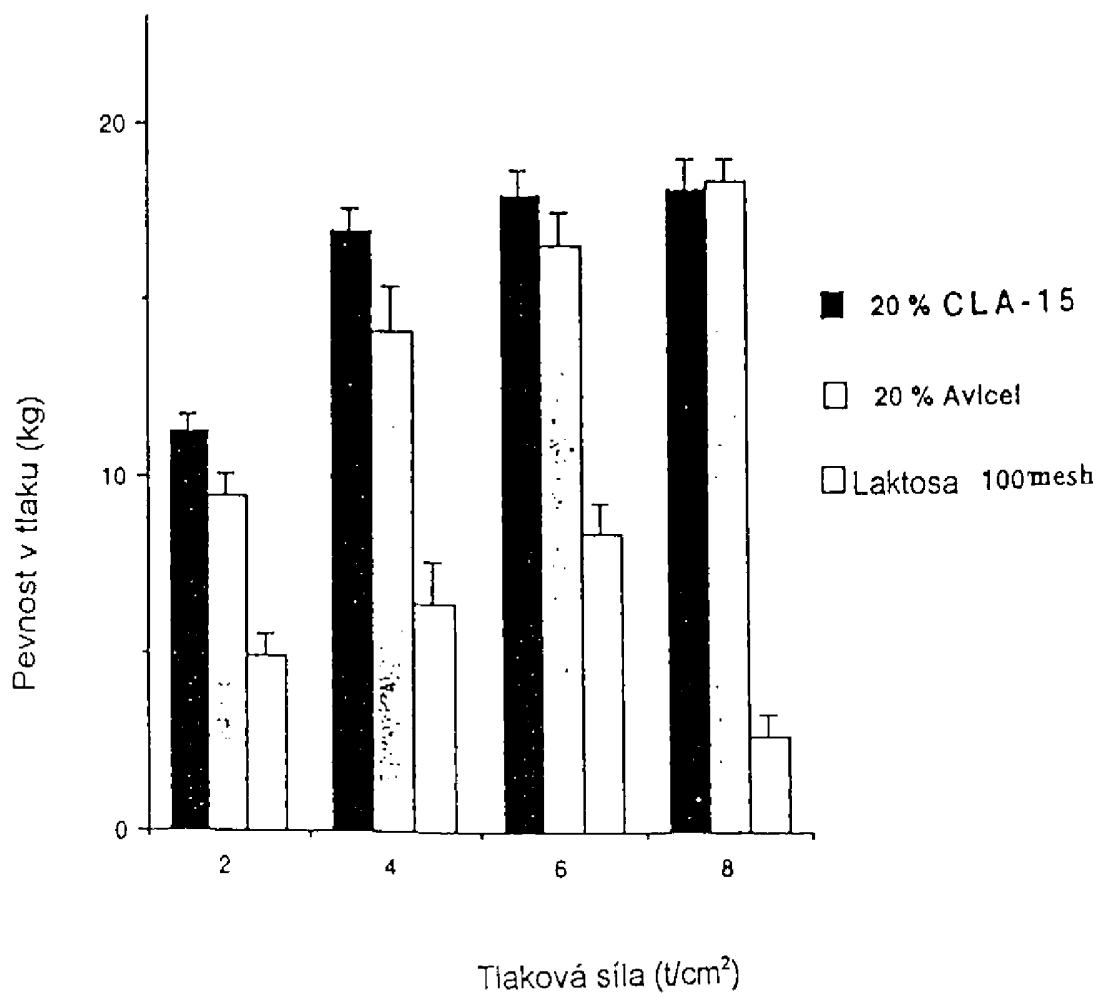
Obrázek 3 Pevnost v tlaku proti tlakové síle (Tablety, které obsahují 20% zesítné amylosy).



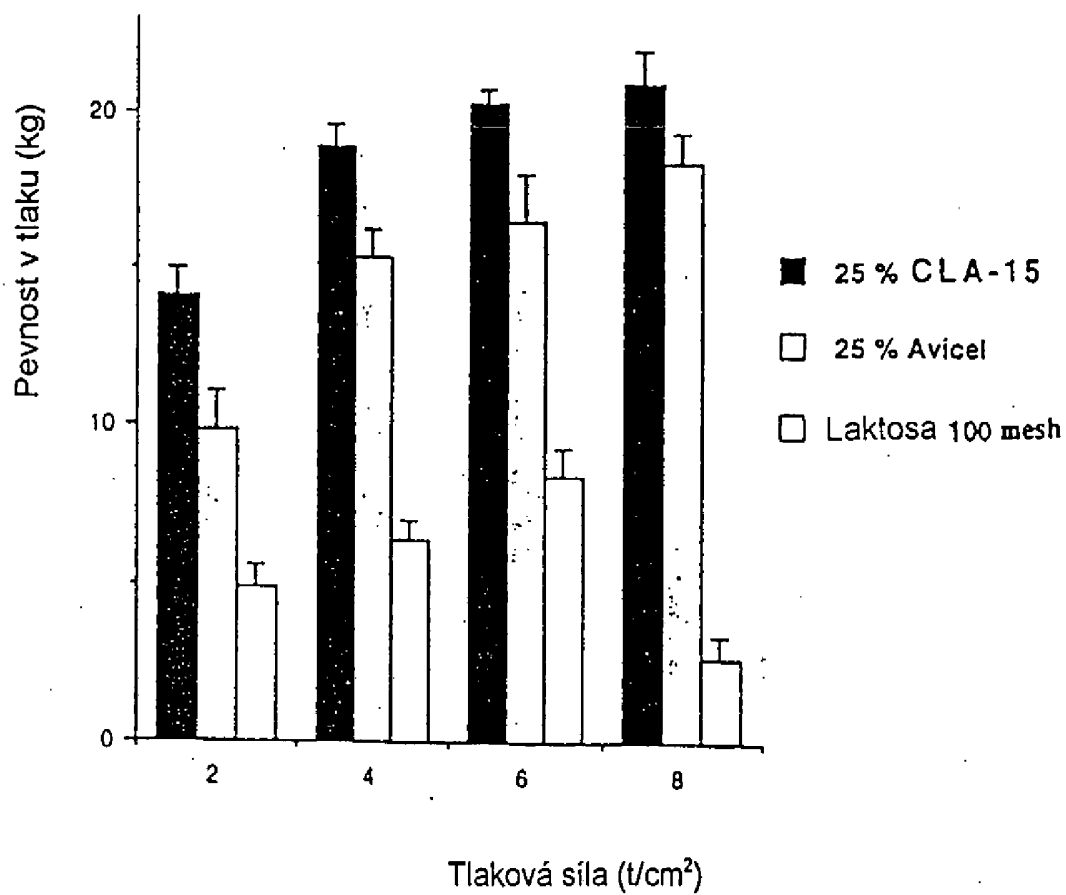
Obrázek 4 Pevnost v tlaku proti tlakové síle (Tablety, které obsahují 25% zesítěné amylosy).



Obrázek 5 Pevnost v tlaku proti stupni zesítní (Tablety stlačené tlakovou silou 8 tun/cm², které obsahují různé množství CLA).



Obrázek 6 Pevnost v tlaku proti tlakové síle (Tablety, které obsahují 20% CLA-15, 20% Avicelu PH-102 nebo pouze α -monohydrát laktosy 100 mesh).



Obrázek 7 Pevnost v tlaku proti tlakové síle (Tablety, které obsahují 25% CLA-15, 25% Avicelu PH-102 nebo pouze α -monohydrát laktosy 100 mesh).