

(11) Patent numeris: **3527**

(51) Int.Cl.⁵: **A61K 9/20,**
A61K 9/28,
A61K 9/16,
A61K 31/185

(21) Paraiškos numeris: **IP920**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 09 03**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 03 27**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 11 27**

(60) SU duomenys: **SU 5001036, 1991 07 11**

(31,32,33) Prioritetas: **40 22 525.9, 1990 07 16, DE**

(72) Išradėjas:
Dieter Sauerbier, DE
Juergen Engel, DE
Eckhard Milsmann, DE

(73) Patent savininkas:
ASTA Medica Aktiengesellschaft, An der Pikardie 10, Dresden, DE

(74) Patentinis patikėtinis:
Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
Tabletės, jų gavimo būdas, granuliatas ir granuliuoto gavimo būdas

(57) Referatas:

Aprašomas išradimas, kuris nagrinėja tabletes, taip pat granuliatą ir jų gavybos būdą, turinčias /- tį biologiškai aktyvios medžiagos Mesnos (natrio 2-merkaptotransulfonato), be to, perskaičius 1 sv.d. Mesnos, tabletės turi:
0,01-1 sv.d. rišamosios medžiagos,
0,03-0,4 sv.d. purinimo medžiagos,
0,01-0,2 sv.d. priemonės, padedančios suformuoti lygų paviršių,
0,1-1 sv.d. užpildo,
o putojančių tablečių gavybos atveju dar papildomai turi 0,05-30 sv.d. įprasto, fiziologiškai inertiško putojančio mišinio; granuliatas turi tuos pačius kiekius aukščiau minėtų pagalbinių medžiagų, išskyrus purinimo medžiagą.

Biologiškai aktyvios medžiagos Mesnos cheminis pavadinimas - natrio 2-merkaptosulfonatas.

5 Mesna, pavyzdžiui, apsaugo šlapimo takus, ifosfamidų gydant auglius. Be to, Mesną seniai vartoja kaip mukolitiką.

10 Mesna - balti, higroskopiniai milteliai, turintys charakteringą kvapą. Medžiaga labai jautri oksidacijai, esant kontaktui reaguoja su deguonimi, ypač drėgnoje atmosferoje, ir susidaro di-Mesna.

15 Mesną vartoja, paprastai, oraliai, parentaliai ir inhaliacijų būdu. Visais vartojimų atvejais kalbama apie skystus preparatus. Oralieji yra vartojami tik vandeniniai tirpalai. Mesna labai jautri oksidacijai, ir, jei vandeninis tirpalas neapsaugotas nuo deguonies, tai oksiduojasi į sunkiai rezorbuojamą di-Mesną, todėl tirpalą užlydo stiklinėse ampulėse. Pacientas stiklines ampules turi atidaryti tik prieš vartojimą. Be to, 20 tirpalas turi didelį svorį ir reikia daug vietos jam saugoti.

25 Svarbiausias geriamo tirpalo trūkumas - labai nemalonus skonis. Nors ir aromatizuota, pacientai labai nenoriai vartoja. Vaistų blogas kvapas sukelia pacientams papildomų nemalonumų, kadangi gydant citostatiku pacientai ir šiaip dar labai dažnai kenčia nuo pykinimo ir apetito neturėjimo. Visa tai įvertinus, jau seniai atsirado reikalus sukurti turintį gerą skonį, stabilų, 30 atskirai dozuotą, tinkantį orališkai vartoti preparatą.

35 Kadangi Mesna yra kristaliniai milteliai, tai iki dabar buvo gaminamos padengtos ir nepadengtos tabletės arba kapsulės iš minkštos želatinos. Taikant minkštą želatiną, gerai apsaugoma nuo deguonies ir skaidymosi, kadangi susiformuoja lipidinė matrica. Tačiau dėl Mesnos

ir kapsulės apvalkalo sąveikos vėl iškyla problemų dėl kapsulių laikymo, nes kapsulės pasidaro fiziškai nestabilios. Betarpiškai gaminti tabletes iš biologiškai aktyvios medžiagos irgi negalima dėl didelio piltinio tūrio, kuris lygus 500 ml/100g.

Biologiškai aktyvios medžiagos granuliavimas, kad būtų pasiruošta daryti tabletes, pavyksta tik dėl įprastinio sutrynimo iki tešlos pavidalo būsenos arba dėl granuliavimo psiaudosuskystintame sluoksnyje, kadangi Mesna, kontaktuodama su vandeniu, tuoj pat ištirpsta.

Buvo nustatyta, kad Mesna gerai granuliuojasi su izopropanoliu arba izopropanolio ir vandens mišiniu, o gautas granuliatas, naudojant pagalbines medžiagas, gali būti perdarytas į padengtas arba nepadengtas tabletes. Šios tabletės turi gerą cheminį stabilumą, jas lengva gerti, o greitai praryjant, praktiškai nejaučiamas skonis.

Išradimas nagrinėja tabletes, kurios, perskaičiavus 1 Mesnos svorio daliai (sv.d.), turi tokias komponentes:

0,01-1 sv.d.- rišamosios medžiagos,

0,03-0,4 sv.d.- purinimo medžiagos,

0,01-0,2 sv.d.- medžiagos, padedančios suformuoti lygų paviršių,

0,1-1 sv.d.- užpildo,

o kai gaminamos putojančios tabletės - dar papildomai turi 0,05-30 sv.d. įprasto, fiziologiškai inertiško putojančio mišinio. Be to, tokios tabletės dar gali turėti įprastų, fiziologiškai inertiškų skonį pagerinančių, pasaldinančių ir/arba aromatizuojančių medžiagų. Toliau išradimas nagrinėja granuliata, naudojamą tokių tablečių gamyboje.

5 Tokiose tabletėse Mesnos svorinis kiekis svyruoja tarp 10 ir 80 sv.%, kitos komponentės yra aukščiau minėtos pagalbinės medžiagos, be to, jų nurodytas kiekis yra perskaičiuotas 1 sv.d. Mesnos. Pavyzdžiui, pagal išradimą baigtas pavidalas turi 100-800 mg Mesnos, geriau 300-500 mg Mesnos.

10 Toliau išradimas nagrinėja gavimo būdą tokių stabilių Mesnos tablečių, kurios turi biologiškai aktyvios medžiagos Mesnos (pavyzdžiui, 10-80 sv.%), įprastų skonį pagerinančių, pasaldinančių ir aromatizuojančių medžiagų, taip pat perskaičiuotų 1 sv.d. Mesnos tokių komponentių:

0,01-1 sv.d. - rišamosios medžiagos

0,03-0,4 sv.d. - purinimo medžiagos,

0,01-0,2 sv.d. - medžiagos, padedančios suformuoti lygų paviršių.

0,1-1 sv.d.- užpildo,

15 o kai gaminamos putojančios tabletės, dar papildomai turi 0,05-30 sv.d. įprasto, fiziologiškai inertiško putojančio mišinio,

20 taip pat nagrinėja atitinkamo granuliato gavimo būdą, be to, granuliatas yra gaunamas taip: pradžioje žinomu būdu Mesną granuliuoja su C₁-C₄-spiritu ar acetonu arba su šių išvardintų organinių tirpiklių ir vandens mišiniu ir su užpildu, taip pat su rišamąja ir purinimo medžiagomis, be to, vartoja minėtų pagalbinių medžiagų kiekį, perskaičiuotą 1 sv.d. Mesnos arba prideda tik dalį šio kiekio, o likusią dalį sudeda po granuliacijos, po to gautą granuliata džiovina ir prideda medžiagos, padedančios suformuoti lygų paviršių, užpildo, rišamosios ir purinimo medžiagų, po to, granuliata homogenizuoja, presuoja ir tokiu būdu gautas

25

30

tabletes įprastu būdu padengia danga. Gaminant pu-
tojančias tabletes, po granuliato džiovavimo į pu-
tojančią mišinį prideda organinės rūgšties arba vartoja
tik putojančią mišinį.

5

Pagalbinių medžiagų ir užpildo pavyzdžiai pagal išra-
dimą:

10 **Užpildas:** pavyzdžiui, krakmolas, celiuliozė, pieno cuk-
rus, sacharozė, fruktozė, sorbitas, mannitas, kalcio
fosfatas, rūgštusis kalcio fosfatas. Bendras užpildo
kiekis tabletėje yra 5-95 sv.%.
15

Rišamoji medžiaga: pavyzdžiui, želatina, celiuliozės
eteriai, pektinai, alginatai (natrio alginatas), poli-
vinilpirolidonas, laktozė, mikrokristalinė celiuliozė
(avicela). Bendras rišamosios medžiagos kiekis table-
tėje gali būti 0,1-80 sv.%.
20

Purinimo medžiaga: pavyzdžiui, alginatai, krakmolas
(ryžių), pektinai, karboksimetilceliuliozė, ultramil-
pektinas, bentonitai, polivinilpolipirrolidonas (polivi-
nilpolipirrolidone siūliškos polivinilpirrolidono makro-
molekulės yra skersai susiūtos); produktai visuose
25 įprastuose tirpikliuose yra netirpstantys. Ji (purinimo
medžiaga) turi purią struktūrą ir labai brinksta.

Dalelių pasiskirstymas:

30 apie 500% > 50 μm,
maksimaliai 1% > 250 μm,
Piltinis tankis: 280-380 g/l.

35 Bendras purinimo medžiagos kiekis tabletėje gali būti
1-10 sv.%.
.

- Medžiaga, padedanti suformuoti lygų paviršių:** pavyzdžiui, stearino rūgštis, stearatai, poliglikoliai, talkas, didelės dispersijos silicio dioksidas. Paprastų, ryti skirtų tablečių atveju medžiagos kiekis
- 5 1 sv.d. Mesnos yra dažniausiai 0,01-0,1, geriau 0,01-0,05 sv.d. Gaminant putojančias tabletes vartoja 0,05-0,15 sv.d. medžiagos 1 sv.d. Mesnos. Bendras medžiagos kiekis tabletėje gali būti 0,2-10 sv.%. .
- 10 Kaip užpildą dažniausiai vartoja pieno cukrų (pavyzdžiui, stambiagrūdį) ir/arba rūgštųjį kalcio fosfatą. Kaip rišamąją medžiagą - polivinilpirolidoną ir/arba mikrokristalinę celiuliozę (avicela); kaip purinimo medžiagą - krakmolą, dažniausiai ryžių, o kaip
- 15 medžiagą, padedančią suformuoti lygų paviršių, - stearatus (pavyzdžiui, magnio stearatą).
- 1 sv.d. Mesnos tenka, pavyzdžiui, 0,06-0,4 sv.d., geriau 0,13-0,33 sv.d., geriausiai 0,2-0,25 sv.d., laktozės, 0,03-0,3 sv.d., geriau 0,05-0,23 sv.d., geriausiai 0,08-0,12 sv.d. rūgščiojo kalcio fosfato;
- 20 kukurūzų krakmolo (vienai fazei granuliato) - 0,03-0,3 sv.d., geriau 0,13-0,33 sv.d., geriausiai 0,2-0,25 sv.d.;
- 25 polivinilpirolidono 0,02-0,1 sv.d., geriau 0,03-0,6 sv.d., geriausiai 0,04-0,06 sv.d.;
- 30 mikrokristalinės celiuliozės (avicelos) - 0,03 sv.d., geriau - 0,05-0,25 sv.d., geriausiai - 0,08-0,1 sv.d.;000
- 35 kukurūzų krakmolo (išorinei fazei, kuri būna po granuliacijos) - 0,02-0,25 sv.d., geriau 0,03-0,1 sv.d., geriausiai 0,06-0,07 sv.d.;

magnio stearato - 0,003-0,03 sv.d., geriau 0,01-0,02 sv.d., geriausiai 0,015-0,018 sv.d..

5 Pagalbinių medžiagų vienos su kita santykis yra:
laktozė: trikalciofosfatas: kukurūzų krakmolas: poli-
vinilpirolidonas (granuliuoto fazėje): avicela: kukurūzų
krakmolas: magnio stearatas (išorinė fazė) =
1:0,4:0,4:0,2:0,4:0,3:0,07. Jeigu vietoj polivinil-
pirolidono vartoja kitas rišančiąsias medžiagas, tai
10 1 sv.d. Mesnos reikia tokio jų kiekio:

želatinos	- 0,01 -0,06 sv.d.,
celiuliozės eterio	- 0,005-0,04 sv.d.,
pektino	- 0,005-0,04 sv.d.,
natrio alginato	- 0,003-0,01 sv.d.

15 Granuliatas dažniausiai kartu su biologiškai aktyvia medžiaga Mesna dar turi pieno cukraus, polivinilpirolidono (kaip rišamosios medžiagos).

20 Rūgštusis kalcio fosfatas yra vartojamas kaip užpildas, o kukurūzų krakmolas - daugiausia kaip purinimo medžiaga. Išorinei tabletės fazei dažniausiai vartoja kukurūzų krakmolą - vėl kaip purinimo medžiagą ir mikrokristalinę celiuliozę (avicelą) kaip sausinančią rišamąją medžiagą.

25 Kaip pieno cukrų dažniausiai vartoja pieno cukrų su tokiais frakcijų dalelių matmenimis:

dalelių pasiskirstymas	100%<800 μm
	12-35%<400 μm
maksimaliai	7%<200 μm

Pageidautina, kad vartojamas pieno cukrui būtų patenkintos dar tokios sąlygos:

- 5 piltinis svoris 560 g/l,
- svoris po sutankinimo 620 g/l,
- polinkio kampas (birumas) 35°.

10 Polivinilpirolidonas gali būti vartojamas tokių tipų: K25, K30 ir K90. Polivinilpirolidonas yra charakterizuojamas K reikšmėmis, kurios yra apskaičiuojamos iš santykinio klampumo. Jis atspindi polimerizacijos laipsnio dydį ir molekulinį svorį. Anksčiau minėti polivinilpirolidonai yra charakterizuojami tokiais parametrais:

15

molekuliniai svoriai: PVP K25 = 29000
PVP K30 = 45000
PVP K90 = 1100000

Pasiskirstymas pagal dalelių matmenis %:

	>50µm	>100µm	>200µm	>250µm
PVP K25	90	50	5	maksim.1
PVP K30	90	50	5	maksim.1
PVP K90			95	90

Piltinis tankis: PVP K25 = 400-600 g/l
PVP K30 = 400-600 g/l
PVP K90 = 110-250 g/l

20

Biologiškai aktyviai medžiagai Mesnai granuluoti paprastai yra pridedama izopropanolio ir vandens mišinio,

kuris turi nuo 10 iki 50%, geriau nuo 20 iki 30%, geriausiai nuo 30 iki 35%, vandens.

- 5 Perskaičiavus į biologiškai aktyvią medžiagą Mesną, yra pridedama 0,3-3 sv.d., geriau - 0,5-2, geriausiai - 0,7-1 sv.d., šio granuliuojančio skysčio. Vietoj izopropanolio gali būti vartojami kiti C_1 - C_4 alkoholiai (pavyzdžiui, metanolis, etanolis) arba acetonas. Šios medžiagos gali būti vartojamos sumaišytos su vandeniu,
- 10 be to, yra vartojamas toks mišinio santykis kaip izopropanolio/vandens mišinio. Taip vartoti netgi geriau, nes į granuliuojantį tirpalą galima pridėti rišamosios medžiagos, pavyzdžiui, polivinilpirolidono (PVP), šiuo atveju PVP kiekis sudaro 0,1-10%, geriau
- 15 1-5%, geriausiai 3-5%. Be to, gerai yra ir tai, kad toliau į granuliata galima pridėti įprastų farmacinių pagalbinių medžiagų ir užpildų arba atlikti granuliaciją kartu su šiomis medžiagomis.
- 20 Tabletėse taip pat gali būti medžiagų, kurios trukdo prilipimą, pagerina rezorbciją, suteikia hidrofiliškumo, padeda sulaikyti drėgmę, ir kitokių panašių medžiagų, taip pat įprastų skonių pagerinančių, pasaldinančių ir aromatizuojančių medžiagų.
- 25 Tuo atveju, jei gaminamos putojančios tabletės, pagal išradimą jos papildomai turi fiziologiškai inertiškų putojančių medžiagų. Šio mišinio kiekis, perskaičiavus 1 sv.d. Mesnos, sudarys 0,05-30 sv.d. Putojantis mišinys yra sudarytas iš medžiagos, kuri kartu su rūgštimi vandenyje, geriau spirite, išskiria anglies dvideginį (tiekia CO_2) ir fiziologiškai inertiškos organinės rūgšties. CO_2 gali tiekti, pavyzdžiui, natrio, kalio, magnio arba kalcio karbonatai arba bikarbonatai. Magnio
- 30 ir kalcio atveju - geriau neutralūs karbonatai. Taip pat galimi šių karbonatų mišiniai. Kaip organines rūgštis, kurios padeda iš šių karbonatų išsiskirti anglies
- 35

dvideginiui, galima paminėti organines prisotintas arba neprisotintas di- arba trikarboksirūgštis su C_2-C_8 , geriau C_2-C_6 , kurios gali turėti 1, 2, 3 arba 4, geriau 1 arba 2, hidroksi- grupes. Pavyzdžiui, citrinos, vyno, 5 adipino, maleino, fumaro rūgštys. Šiuo atveju vartotina algininė rūgštis. Taip pat galima vartoti minėtų rūgščių mišinius.

10 1 sv.d. Mesnos, pavyzdžiui, tenka 0,02-18 sv.d. CO_2 - putojanti mišinį tiekiančiosios komponentės ir 0,03-12 sv.d. minėtos rūgšties komponentės. Gaminant putojančias tabletes, sudėtingą putojanti mišinį galima sudėti granuliacijos metu. Tačiau putojančio mišinio komponentes, išskiriančias anglies dioksidą, galima 15 sudėti ir prieš granuliaciją, o atitinkamas rūgščių komponentes - vėliau, t.y. į sausą granuliatą, kartu su medžiagomis, kurios padeda suformuoti lygų paviršių, bei kartu su skonį pagerinančiomis, pasaldinančiomis aromatizuojančiomis medžiagomis, taip pat galima su- 20 maišyti su likusiu kiekiu užpildo, rišamosios ir purinimo medžiagos.

Nemaloniam skoniui išvengti pati patikimiausia priemonė - tabletes, skirtas ryti, padengti tinkama danga. 25 Tokiai dangai gauti dažnai vartojamas cukrus (draže pavidalas) arba turinti polimerų plėvelė. Pavyzdžiui, polimerizatas dimetilaminoetilmetakrilato ir metakrilo rūgšties neutraliųjų eterių pagrindu (pavyzdžiui, Eudragit E), hidroksipropilmetilceliuliozės, kurios molekulinis svoris 11000, pagrindu (pavyzdžiui, Phar- 30 macoat 606), etilceliuliozės pagrindu (pavyzdžiui, Aquacoat).

Tabletės yra gaminamos (visos stadijos, išskyrus 35 džiovinimą) temperatūroje tarp 10° ir $80^\circ C$, geriau tarp 18° ir $50^\circ C$, geriausiai tarp 20° ir $30^\circ C$.

Granuliatas yra džiovinamas temperatūroje tarp 40° ir 80°C, geriau 50° ir 70°C.

5 Kai granuliatas yra vartojamas kaip gydymo priemonė, pavyzdžiui, granuliatą reikia gerti, jis be biologiškai aktyvios medžiagos Mesnos turi tik rišamąją medžiagą. Kaip rišamąją medžiagą galima vartoti tik aukščiau minėtas rišamąsias medžiagas arba jų mišinius. Dažniausiai vartojama 0,1-1 sv.d. rišamosios medžiagos 1 sv.d. Mesnos.

Tokio granulianto dalelių maksimalus dydis - 3 mm.

15 Granuliatas turi 100 mg, daugiausia 2 g Mesnos. Apskritai Mesnos būna granuliata toks kiekis, kad jis sudaro 10-80 svorio %. Rišamosios medžiagos, užpildo ir medžiagos, padedančios suformuoti lygų paviršių, yra dedamas toks santykis kaip tabletėms.

20 Kad nebūtų jaučiamas skonis, rekomenduojama granuliatą, kuris bus betarpiškai geriamas, sumaišyti su danga. Kalbama apie žinomas įprastas dangas, kurios tirpsta skrandžio sultyse arba joms yra atsparios, o po to tirpale nueina toliau.

25 Be to, granuliatą rekomenduojama maišyti su skonį pagerinančiomis, pasaldinančiomis ir/arba aromatizuojančiomis medžiagomis.

30 Kaip aromatizuojančios medžiagos gali būti vartojami tokie aromatizuojantys milteliai: ananasų, obuolių, abrikosų, aviečių, vyšnių, apelsinų, citrinų, greipfrutų ir pan.

35 Granuliata turi būti 0,05-0,2 sv.d. aromatizuojančios medžiagos, perskaičiavus 1 sv.d. Mesnos.

Kaip pasaldinančias medžiagas galima vartoti: sachariną arba jo natrio druskas, ciklomoninę rūgštį ar jos natrio druskas, amonio glicirizinatus, fruktozę, sacharozę, ksilitą, gliukozę, sorbitą, mannitą. Granuli-
 5 liate turi būti 0,003-12 sv.d. pasaldinančių medžiagų, perskaičiavus 1 sv.d. Mesnos. Skoniui pagerinti granuliatas gali būti padengtas netirpstančiu vandenyje laku. Šiuo tikslu gali būti vartojamos tokios medžiagos: dimetilaminometakrilo rūgšties ir metakrilo
 10 rūgšties neutraliųjų eterių kopolimerizatai, kurie netirpsta vandenyje ir seilėse, bet rūgščioje aplinkoje tirpsta (pavyzdžiui, Eudragit^(R)E). Taip pat galima naudoti laką, kuris yra atsparus skrandžio sultims, pavyzdžiui, šelaką, celiuliozės acetatftalata, celiu-
 15 liozės hidroksipropilftalata arba metakrilo rūgšties ir metakrilo rūgšties ir metakrilo rūgšties eterių polimerizata (pavyzdžiui, Eudragit^(R)LuS). Į šiuos granuliatus, atsparius skrandžio sultims, galima pridėti organinių rūgščių, kurios suteiktų stabilumo
 20 vartojamoms silpnai rūgščioms suspensijoms. Į granuliatą galima įdėti 0,0125-2 sv.d. sauso lako vienai sv.d. Mesnos.

Minėtų skoni pagerinančių, pasaldinančių ir aromati-
 25 zuojančių medžiagų tokius pat kiekius deda ir į Mesnos tabletes. Tą patį galima pasakyti ir apie jų padengimą.

1 pavyzdys

30 Kad būtų gauta 4000 tablečių granuliatu, turinčio po 300 mg Mesnos, vienai tabletei imama: 1200 g Mesnos, 280 g laktozės, 120 g rūgščiojo kalcio fosfato ir 120 g kukurūzų krakmolo, išsijoto per tinklelį, kurio sky-
 35 lučių dydis 0,8 mm. Šios medžiagos yra homogenizuojamos maišiklyje 15 min. Po to mišinys yra drėkinamas 615 g izopropanolio ir 284 g vandens mišiniu, turinčiu 60 g PVP, o drėgna masė yra pertrinama per tinklelį, kurio

skylių dydis 2 mm. Granuliatas yra 8 minutes džiovinamas oro srautu, kurio temperatūra 70°C.

5 Išdžiovintą granuliata, 80 g kukurūzų krakmolo ir 120 g mikrokristalinės celiuliozės, išsijotos per tinklelį, kurio skylių dydis 0,8 mm, suberia į maišiklį, kuriame 20 min. homogenizuoja.

10 Po to prideda 20 g magnio stearato ir dar 2 min. maišo. Gautą masę sudeda į tablečių presą ir presuoja tabletes, kurios turi tokias technologines charakteristikas:

duotoji masė	- 500,0 mg
skersmuo	- 11,0 mm
kreivumo spindulys	- 8,5 mm
storis	- 5,4-5,6 mm.

15 Kad būtų gautos atskiros tabletės, padengtos 15 mg svorio plėvele, tabletės tinkančiame inde yra apipurškiamos 225 g suspensijos (įprastos polimerų turinčios masės, skirtos plėvelėms ar įprastos cukraus turinčios masės).

20

2 pavyzdys

25 Kad gautų Mesną-granuliata, ima 4 kg grynos Mesnos medžiagos, ją drėkina 1,9 kg mišinio, sudaryto iš 114 g PVP, kurio K reikšmė - 25, 1126 g izopropanolio ir 660 g vandens,

30 ir granuliuoja, pertrinant per tinklelį, kurio skylių dydis 2 mm. Šią drėgną masę pseudosuskystintame sluoksnyje džiovina iki liekamojo drėgnumo, mažesnio nei 30%, ir sijoja, kad maksimalus dalelių dydis būtų 1 mm. Skoniui maskuoti pseudosuskystintame sluoksnyje purš-

kimo aparate šį granuliata apipurškia tokios sudėties suspensija:

Eudragito ^(R) E (12% tirpalas izopropanolio /vandens mišinyje)	4,80 kg
Magnio stearato	0,48 kg
Izopropanolio	<u>6,72 kg</u>
	12,00 kg

- 5 Eudragit E - tai parduodamas kationinis polimerizatas metilakrilato pagrindu, skirtas vaistams padengti.

10 Pridėjus 6 kg suspensijos, rekomenduojama daryti tarpinį džiovinimą, o po to granuliata persijoti per tinklę, kurio skylučių dydis 1,5 mm. Sudėjus visą suspensiją, dar kartą persijuoja per tinklę, kurio skylučių dydis 1,8 mm.

- 15 Skoniui pagerinti į šį granuliata prideda aromatizuoto cukraus granuliato, kurį sudaro:

cukraus pudra	14,400 kg
aromatizatorius (pulvis)	0,406 kg,

20 sumaišo, po to drėkina 0,9⁴ kg vandens, granuliuoja per tinklę, kurio skylučių dydis 2 mm, po to džiovina džiovykloje iki liekamojo drėgnumo, mažesnio nei 30% santykinio drėgnumo.

Pagaliau abu granuliatų homogeniškai sumaišo ir dozuoja paketėliais po 5 g. Paketėlis turi 1g Mesnos.

- 25 Prieš geriant paketėlio turinį suspenduoja 100 ml vandens.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

5 1. Tabletės, turinčios biologiškai aktyvios medžiagos Mesnos (natrio 2-merkaptotansulfonato), taip pat įprastų skonį pagerinančių, pasaldinančių ir aromatizuojančių medžiagų, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad stabilumui padidinti jos vienai sv.d. Mesnos papildomai turi:

0,01-1 sv.d.- rišamosios medžiagos,

0,03-0,4 sv.d.- purinimo medžiagos,

0,01-0,2 sv.d.- medžiagos, padedančios suformuoti lygų paviršių,

0,1-1 sv.d.- užpildo,

10

o, gaminant putojančias tabletes, dar papildomai turi 0,05-30 sv.d. įprasto, fiziologiškai inertiško putojančio mišinio.

15 2. Tabletės pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad jos turi 10-80 sv. % Mesnos, taip pat 1 punkte nurodytų medžiagų, perskaičiuotų 1 sv.d. Mesnos.

20 3. Tabletės pagal 1 ar 2 punktą, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad jos yra padengtos įprasta plėvele.

25 4. Stabilių tablečių, turinčių biologiškai aktyvios medžiagos Mesnos, įprastų skonį pagerinančių, pasaldinančių ir aromatizuojančių medžiagų, taip pat, perskaičiavus 1 sv.d. Mesnos,

0,01-1 sv.d.- rišamosios medžiagos,

0,03-0,4 sv.d.- purinimo medžiagos,

0,01-0,2 sv.d.- medžiagos, padedančios suformuoti lygų paviršių,

0,1-1 sv.d.- užpildo,

o, gaminant putojančias tabletes, dar papildomai turi
0,05-30 sv.d. įprasto, fiziologiškai inertiško puto-
jančio mišinio, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s
5 tuo, kad Mesną pradžioje granuliuoja kartu su C₁-C₄
alkoholiu arba acetonu, arba šių tirpiklių ir vandens
mišiniu, po to su užpildu, taip pat su rišamąja ir
purinimo medžiagomis, o putojančių tablečių atveju, su
CO₂ - žinomu būdu tiekiančiu putojanti mišinį, be to,
10 išvardintų pagalbinių medžiagų vartojamas kiekis yra
perskaičiuotas 1 (vienai) sv.d. Mesnos, o kartais yra
dedama tik dalis šio kiekio, o likusią dalį sudeda po
granuliacijos, gautą granuliata džiovina ir po to
prideda priemones, padedančios suformuoti lygų pavir-
15 šių, o putojančių tablečių atveju deda putojančio
mišinio organinę rūgštį arba visą kiekį putojančio
mišinio, taip pat ir likutį rišamosios ir purinimo
medžiagos bei užpildo, taip pat įprastų skoni pa-
gerinančių, pasaldinančių ir aromatizuojančių medžiagų,
20 visa tai homogenizuoja, po to presuoja tabletes, o po
to tabletes įprastu būdu padengia plėvelės danga.

5. Granuliatas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad
jis turi biologiškai aktyvios medžiagos Mesnos, taip
25 pat įprastų skoni pagerinančių, pasaldinančių ir aroma-
tizuojančių medžiagų ir, perskaičiavus 1 sv.d. Mesnos,

0,01-1 sv.d.- rišamosios medžiagos,

0,01-0,2 sv.d.- medžiagos, padedančios sufor-
muoti lygų paviršių,

0,1-1 sv.d.- užpildo,

6. Granuliatas pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n -
30 t i s tuo, kad jis yra padengtas įprasta plėvele.

7. Granuliato, turinčio biologiškai aktyvios medžiagos Mesnos, įprastų skonį pagerinančių, pasaldinančių ir aromatizuojančių medžiagų, taip pat, perskaičiavus 1 sv.d. Mesnos,

5

0,01-1 sv.d.- rišamosios medžiagos,

0,01-0,2 sv.d.- medžiagos, padedančios suformuoti lygų paviršių,

0,1-1 sv.d.- užpildo,

10 gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 1 sv.d. Mesnos granuliuoja kartu su C_1 - C_4 alkoholiu arba acetonu, arba šių tirpiklių ir vandens mišiniu, taip pat su 0,01-1 sv.d. rišamosios medžiagos, 0,1-1 sv.d. užpildo ir/arba 0,01-0,2 sv.d. priemonės, padedančios suformuoti lygų paviršių, po to gautą granuliata džiovina, išdžiovintą granuliata padengia plėvelės pavidalo danga ir prideda įprastų skonį pagerinančių, pasaldinančių ir aromatizuojančių medžiagų, visa tai 15 homogenizuoja ir tokiu būdu gautą produktą žinomu būdu padengia plėvelės pavidalo danga.