

(19)



(10) **LT 3528 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

---

(11) Patent numeris: **3528**

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: **A61K 9/20**  
**A61K 31/675**

(21) Paraiškos numeris: **IP921**

(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 5001196, 1991 08 02**

(31, 32, 33) Prioritetas: **40 24 683.3, 1990 08 03, DE**

(72) Išradėjas:

**Dieter Sauerbier, DE**  
**Juergen Engel, DE**  
**Eckhard Milsmann, DE**  
**Klaus Molge, DE**  
**Otto Isaac, 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:

**Kietas preparatas ifosfamido pagrindu ir jo gavimo būdas**

(57) Referatas:

Kietas oralinio vartojimo preparatas ifosfamido pagrindu, pagamintas kapsulių pavidalu, kuriose pagrindiniai yra ifosfamidai, kaip aktyvi medžiaga, ir mikrokristalinė celiuliozė, arba pagamintas tablečių pavidalu, kuriose vienai svorio daliai yra pridėta

0,1-1,0 svorio dalys trikalčio fosfato ir

0,04-0,4 svorio dalys polietilenglikolio, o taip pat (paskaičiuotų tablečių svoriui)

5-60 svorio % užpildo ir priedo, reguliuojančio takumą,

1-10 svorio % nešiklio,

0,1-10 svorio % priedo, apsaugančio nuo sulipimo, ir

0,1-80 svorio % rišiklio,

ir jo gamybos būdas.

Išradimas yra skirtas kietam oralinio vartojimo vaistiniam preparatui, turinčiam kaip aktyvią medžiagą ifosfamidą.

Pagal tarptautinę nomenklatūrą ifosfamidu vadinamas 3-(2-chloretil)-2-(chloretilamin)-tetrahydro-2H.1.3.2-oksazotiosiorin-2-oksidas. Ifosfamidas yra oksazofosforino tipo vaistinis preparatas, turintis citostatinį aktyvumą.

Ifosfamidas yra balta kristalinė miltelių pavidalo labai higroskopiška medžiaga, kurios lydymosi temperatūra 48-51°C. Temperatūroje, žemesnėje už lydymosi temperatūrą, ifosfamidas pradeda sukepti. Todėl jį reikia laikyti galimai žemesnėje temperatūroje. Be to, reikia nelaikyti jo drėgname ore. Ifosfamido tirpumas vandenyje yra apytikriai 10 svorio %. Tačiau jo vandeninius tirpalus galima laikyti tikrai ribotą laiką.

Ligi šiol ifosfamidą buvo galima naudoti tikrai parenteraliniam vartojimui skirtų preparatų pavidalu.

Ifosfamidas išleidžiamas sterilaus kristalizato, sufasuoto po 200-2000mg ampulėse, naudojamose injekcijoms. Prieš vartojimą šią kietą, sterilų kristalizatą reikia ištirpinti vandenyje, skirtame injekcijoms. Tokio tirpalo koncentracija neturi viršyti 4%. Paruoštas tirpalas gali būti naudojamas vidinėms injekcijoms. Trumpalaikiams lašeliniams tirpalams paruošti ifosfamido tirpalas tirpinamas 500 ml Ringerio tirpalo arba kituose analogiškuose lašeliniams tirpalams paruošti naudojamuose tirpaluose. Lašelių trukmė paprastai yra apie 30 minučių. Tačiau lašelinės gali trukti ir 1-2 valandas. Tuo atveju, kai lašelinė turi tęstis 24 valandas, ifosfamido tirpalas ištirpinamas 3l 5%-tinio dekstrozės ir valgomos druskos tirpalo.

Ifosfamido gaminimo ir perdirbimo metu iškyla daug problemų. Gaminant sterilų kristalinį ifosfamidą susidaro produktas, kurio fizinės charakteristikos gali būti įvairios, kaip antai, skirtingas gauto produkto birumas turi neigiamą įtaką dozavimui jo fasavimo metu.

Ifosfamido perdirbimas toliau darosi sudėtingas dėl jo higroskopiškumo ir žemos lydymosi temperatūros. Ilgai laikant sterilus kristalizatas sukepa, ir dėl to sumažėja jo tirpimo greitis. Sukepimo pradžioje sumažėja gauto tirpalo pH skaidrumas, ir tirpalas nusidažo geltona spalva. Toks preparatas paprastai jau nebetinka terapeutiniam vartojimui.

Ir vis tik, jei ir įvertinsim visus sterilaus kristalizato gavimo sunkumus, pagrindiniai sunkumai iškyla ji

naudojant. Parenteralinis jo įvedimas gali būti atliekama tiksliai kvalifikuoto medicinos personalo. Tam reikalui pacientas turi būti guldomas į stacionarą arba, blogiausiu atveju, atvykti į stacionarą kiekvieną dieną gydymo kursui atlikti. Dėl to aukojamas kaip medicininio personalo, taip ir paciento laikas.

Gaminant iš sausos medžiagos sterilų tirpalą injekcijoms dėl kenksmingumo reikia išnaudoti brangiai kainuojančias personalo apsaugos priemones. Parenteralinis įvedimas yra nemaloni procedūra, kadangi jai vykdyti reikia padaryt skaudų dūrį, o lašelinės metu reikia prijungti atitinkamą įrangą.

Dėl šių visų trūkumų jau seniai atsirado poreikis oralinio vartojimo preparatams, neturintiems nurodytų trūkumų. Turint oralinio vartojimo preparatą yra galimas pacientų ambulatorinis gydymas. Ifosfamido oralinis vartojimas būtų malonus pacientui ir nesudarytų pavojaus medicinos personalui.

Tačiau visi bandymai gauti kietus preparatus, kurie galėtų būti skirti oraliniam vartojimui dėl aukščiau nurodytų ifosfamidų fizinių-cheminių savybių buvo nesėkmingi. Nepavyko gauti vaistinių preparatų minkštų želatinos kapsulių pavidalu. Matomai, aktyvi medžiaga reaguoja su kapsulės apvalkalu, kuris pasidaro kietas, ir dėl to kapsulė netirpsta skrandžio sultyse. Taip pat buvo nesėkmingi daugkartiniai bandymai gaminti tabletes. Medžiaga prilipdavo prie tabletavimo mašinos štamptų, gautos tabletės buvo per

minkštos, suskystėjusi aktyvi medžiaga spaudžiant ištiksdavo iš matricos.

Pareiškėjas netikėtai pastebėjo, kad ifosfamidų, sumaišytu su mikrokristaline celiulioze galima užpildyti kapsules, pagamintas iš kietos želatinos. Stebėtina, tačiau tuo atveju nevyksta nepageidaujama ifosfamido sąveika su kapsulės apvalkalu. Nors kapsulės apvalkale yra 12-15 svorio % vandens, o ifosfamidai yra higroskopiški ir jautri drėgmei medžiaga, ifosfamidą turinti kietos želatinos kapsulė gali būti laikoma daug metų ir net po tokio ilgo laikymo kapsulė ištirpsta skrandžio sultyse per keletą minučių.

Pagal šį išradimą ifosfamido kapsulės turi, pavyzdžiui, 100-800, geriau 200-500 mg ifosfamido.

Kapsulės turinys susideda pagrindinai iš ifosfamido ir mikrokristalinės celiuliozės. Kartu su šiomis komponentėmis kapsulės turinyje gali būti nedideli kiekiai priedų, reguliuojančių takumą ir apsaugančių nuo sulipimo. Šie takumą reguliuojantys ir apsaugantys nuo sulipimo priedai gali būti naudojami pavieniui ir mišinyje. Tokių priedų bendras kiekis, paskaičiuotas 1 svorio daliai ifosfamido, sudaro, pavyzdžiui, 0,001-0,1, geriau 0,01-0,04 svorio dalis. Kaip tokius reguliuojančius takumą ir apsaugančius nuo sulipimo priedus galima naudoti, pavyzdžiui, priedus, aprašytus tokiuose leidiniuose: W.A.Ritsche DIE TABLETTE, Editio Cantor Verlag, p.125, 1-mas leid., 1966; Sucker, Fucks, Speiser, PHAPMAZEUTISCHE TECHNOLOGIE, G.Tpieeme Verlag, Stuttgart,

p.334-336, 1-mas leid., 1978; Minzel, Buchi, Schultz, GAIENISCHES PRAKTIKUM, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, p.731, 1-mas leid., 1959; R.Voigt, LEHRBUCH DER PHARMAZEUTISCHEN TECHNOLOGIE, 4-tas leid., Verlag chemie, Weinheim, p.195, 1-mas leid., 1982. P.H.List, ARZNEIMITTELLEHRE, Wissenschaftliche Verlagsanstalt, Stuttgart, p.86, 1-mas leid., 1976.

Kaip tokios komponentės, pavyzdžiui, gali būti naudojamas magnio stearatas ir kiti stearatai, didelio dispersiškumo silicio oksidas, stearino rūgštis, talkas ir poliglikoliai (pavyzdžiui, kurių molekulinis svoris 4000-6000).

Priedo, reguliuojančio takumą, tinkamesnis kiekis yra 0,002-0,02, tinkamiausias šio priedo kiekis 0,005-0,008, o priedo, apsaugančio nuo sulipimo, tinkamesnis kiekis - 0,004-0,08, tinkamiausias kiekis 0,016-0,032 svorio dalys 1 svorio daliai ifosfamido.

Be to, kapsulės turinyje gali būti užpildas, pavyzdžiui, krakmolas, celiuliozė, pieno cukrus, fruktozė, sacharozė, manitas, sorbitas, kalcio fosfatas; rišiklis, pavyzdžiui, želatina, celiuliozė, pektinas, alginatas, polivinilpirolidonas; nešiklis, pavyzdžiui, alginatas, karboksimetilceliuliozė, polivinilpiralidonas, ultraamilopektinas.

Kaip takumą reguliuojantį priedą galima naudoti labai dispersišką silicio dioksidą (pavyzdžiui, aerosil<sup>(R)</sup>, tokį, kaip aerosil<sup>(R)</sup> 200), o taip pat magnio stearatą.

Pagal šį išradimą mikrokristalinės celiuliozės kiekis kapsulėse yra paprastai 0,2-4, geriau 0,25-1, geriausia 0,3-0,35 svorio dalys 1 svorio daliai ifosfamido. Naudojamos mikrokristalinės celiuliozės kristalingumo laipsnis, charakterizuojamas kristalingumo indeksu\* 0,5-0,9, turi būti, pavyzdžiui, 0,9. Mikrokristalinės celiuliozės polimerizacijos laipsnis turi būti 200-300. Be to, pagal šį išradimą kristalinės celiuliozės grūdelių vidutinis dydis turi būti, pavyzdžiui, 50  $\mu\text{m}$  eilės, geriau mažesnis negu 50  $\mu\text{m}$ . Pageidautina, kad šis dydis būtų mažesnis, negu 40, atskirai imant, 20  $\mu\text{m}$  eilės. Kaip kristalinę celiuliozę geriau naudoti celiuliozę aviceli<sup>(R)</sup>, pavyzdžiui, aviceli<sup>(R)</sup> RN 105/ (tai reiškia, kad mikrokristalinės celiuliozės dalelių, kurių kiekis sudaro mažiausiai 90%, vidutinis dydis yra mažesnis, negu 38  $\mu\text{m}$ , geriau yra lygus 20  $\mu\text{m}$ ).

Be to, visiškai nelauktai paaiškėjus pavyko parengti tablečių-~~ifos~~fosfamido, kaip aktyvios medžiagos, pagrindu gavimo būdą, be to, pasirodė esąs labiausiai tinkamas trikalciofosfato ir polietilenglikolio derinys. Šiuo būdu pavyko pirmą kartą gauti tabletes presuojant paprastu tablečių presu.

---

\* kristalingumo indeksas yra kristalinės dalies santykis su kristalinės ir amorfinės dalių suma. Kristalinės celiuliozės, kurios dalelių dydis yra apie 50  $\mu\text{m}$ , šio indekso reikšmė yra, pavyzdžiui, 0,71.

Ifosfamido fizinės-cheminės savybės neleidžia iš jo gauti tabletes presuojant paprastomis tablečių gamybos mašinomis. Visi bandymai presuoti šią aktyvią medžiagą, naudojant žinomus šalutinius priedus, tokius kaip, pavyzdžiui, mikrokristalinė celiuliozė, laktozė, krakmolai, talkas, labai dispersiškas silicio dioksidas, kalcio hidrofosfatas, buvo nesėkmingi.

Panaudojus granuliaciją, įvykdomą paprastu būdu arba pseudosuskystintame sluoksnyje, taip pat nepavyko gauti masės, iš kurios būtų buvę galima paprastai ir lengvai presuoti tabletes. Visais atvejais presavimo metu masė prilipdavo prie šampo arba prie matricos.

Pagal šį išradimą tabletėse vienai svorio daliai ifosfamido tenka:

0,1-1,0 svorio dalis trikalciofosfato ir

0.004-0.4 svorio dalys polietilenglikolio (pavyzdžiui, kurio molekulinis svoris yra 4000-6000) ir, be to (paskaičiavus tabletės svoriui),

5-60 svorio % užpildo ir priedo, reguliuojančio takumą,

1-10 svorio % nešiklio,

0.1-10 svorio % priedo, apsaugančio nuo sulipimo,

ir

0.1-80 svorio % rišiklio.

Pagal šį išradimą 1 svorio daliai ifosfamido naudojama, pavyzdžiui, 0,1-10 svorio dalių, geriau 0,2-0,5, geriausia, 0,25-0,30 svorio dalių trikalciofosfato. Trikalcio fosfato

kiekis, paskaičiuotas tabletės svoriui, sudaro, pavyzdžiui, 35, geriau 7-17,8, geriausia, 9-10 svorio %.

Polietilenglikolio kiekis sudaro, pavyzdžiui, 0,04-0,4, geriau 0,1-0,2, geriausia 0,13-0,15 svorio dalių 1 svorio daliai ifosfamido. Geriau naudoti polietilenglikolį, kurio molekulinis svoris 6000. Polietilenglikolio kiekis tabletės svoriui sudaro, pavyzdžiui, 1-14,0, geriau 3,5-7,5, geriausia - 4,5-7, atskiru atveju 4,5-6 svorio %. Trikalcio fosfato ir polietilenglikolio svorių santykiai yra, pavyzdžiui, 1:0,5.

Be nurodytų komponentų tabletės, pagal šį išradimą, turi:

Užpildą ir takumą reguliuojanti priedą, kurių kiekis 5-60 tabletės svorio %. Kaip užpildą galima naudoti, pavyzdžiui, krakmolą, celiuliozę, laktozę, sacharozę, fruktozę, sorbitą, manitą, kalcio fosfatą, kalcio karbonatą, kalcio sulfatą, magnio karbonatą arba magnio oksidą. Šių komponentų kiekis sudaro 5-60 tabletės svorio %. Kaip takumą reguliuojantis priedas gali būti naudojama, pavyzdžiui, miktokristalinė celiuliozė, laktozė, poliglikoliai, krakmolai, celiuliozės, talkas, talko silikonisatas, kalcio arachinatas arba stearatas, etilo alkoholis, stearilo alkoholis, miristilo alkoholis, stearino rūgštis, laurino rūgštis. Tuo atveju, kai takumą reguliuojantis priedas nevaizdina kartu ir užpildo vaidmens, jo naudojama 0,5-10 tabletės svorio procentų.

Nešiklius: pavyzdžiui, alginatus, krakmolus, pavyzdžiui,

kukurūsų krakmola, pektinus, karboksimetilceliuliozę, polivinilpirolidoną, ultraamilopektiną, bentonitą. Jų kiekis sudaro 1-10 tabletės svorio procentų.

Prieda, apsauganti nuo sulipimo, pavyzdžiui, glikolį, talką, talko silikonisatą, talko stearinikatą, kalcio stearatą, aliuminio stearatą, stearino rūgštį. Šio priedo kiekis sudaro 0,1-80 tabletės svorio procentų.

Pagal šį išradimą siūlomos tabletės be ifosfamido, trikalciofosfato ir polietilenglikolio, turi tokias tinkamiausias medžiagas: mikrokristalinę celiuliozę, kurios kiekis 0,2-1,2, geriau 0,4-1,0, geriausia 0,70-0,90 svorio %, paskaičiuotų vienai svorio daliai ifosfamido arba 7-43, geriau 15-35 svorio %, paskaičiuotus tabletės svoriui; laktozę, kurios kiekis 0,15-1,0, geriau 0,24-0,68, geriausia 0,30-0,40 svorio dalys, tenkančios vienai svorio daliai ifosfamido, arba 5,0-36, geriau 8,25-25 tabletės svorio procentai; kukurūzų krakmola, kurio kiekis 0,02-0,24 svorio dalys, geriau 0,05-0,20, geriausia 0,1-0,15 svorio dalies, tenkančių vienai ifosfamido svorio daliai, arba 0,7-8,5, geriau 2,0-6,5 tabletės svorio procentai; talkas, kurio kiekis 0,02-0,30, geriau 0,06-0,20, geriausia 0,07-0,09 svorio dalys, tenkančios vienai svorio daliai ifosfamido, arba 0,70-10, geriau 2-6,5 tabletės svorio procentai; magnio stearatą, kurio kiekis 0,004-0,2, geriau 0,02-0,12, geriausia 0,035-0,05 svorio dalys, tenkančios vienai svorio daliai ifosfamido, arba 0,1-7,2, geriau 0,7-4,5 tabletės svorio

procentai.

Ir tabletės, ir kapsulės žinomu būdu gali būti padengtos danga. Tai gali būti tirpi vandenyje, brinkstanti, tirpi vandenyje arba atspari skrandžio sultims danga, kuri dengiama iš vandeninės dispersijos arba vandeninio tirpalo, arba iš tirpalo arba dispersijos organiniame tirpiklyje, tokiame, kaip, pavyzdžiui, etanolis, izopropanolis, acetonas, eteris, dichlormetanas, metanolis.

Kapsulės ir tabletės gaunamos, pavyzdžiui, 15-26, geriau 18-22°C temperatūroje. Santykinė drėgmė gamybinėse patalpose neturi viršyti 40 %.

Žemiau pateikti pavyzdžiai paaiškina kaip išradimas yra įvykdomas konkrečiai.

Kietų vaistų ifosfamido pagrindu, skirtų oraliniam vartojimui, gavimui pagal šį išradimą viena svorio dalis ifosfamido maišoma 15-30°C temperatūroje su 0,1-4, geriau 0,2-4, geriausia 0,25-1 svorio dalimi mikrokristalinės celiuliozės ir, nebūtinai, su nedideliais kiekiais priedų, reguliuojančių takumą ir apsaugančių nuo sulipimo, kol susidaro homogeniška masė, ir šia mase užpildomos kapsulės arba maišoma viena svorio dalis ifosfamido su

0,1-2,0 svorio dalimis trikalcio fosfato,

0,04-0,4 svorio dalimis polietilenglikolio ir

0,15-2, geriau 0,5-0,15, geriausia 1-1,3 svorio dalimis užpildo ir takumą reguliuojančio priedo,

0,03-0,5, geriau 0,05-0,4, geriausia 0,03-0,2 svorio

dalimis nešiklio,

0.03-0.5. geriau 0.01-0.4, geriausia 0.05-0.2 svorio dalimis priedo, apsaugančio nuo sulipimo ir

0.03-3. geriau 0.01-2, geriausia 0.1-1 svorio dalimis rišiklio.

Kol susidaro homogeniška masė ir po to iš to mišinio presuojamos tabletės ir gautos kapsulės arba tabletės galima padengti paprasta danga.

#### 1 pavyzdys

Kapsulės užpildymo masė, turinti ifosfamido

Pagal siūlomą išradimą masė kapsulėms užpildyti gaminama, pavyzdžiui, tokiu būdu.

12000 kapsulių, turinčių 250 mg aktyvios komponentės, pagaminimui per sieta, kurio skylučių dydis 0,8 mm, sijojama, pavyzdžiui 3,0 kg ifosfamido, 1,002 kg mikrokristalinės celiuliozės ir 0,018 kg labai dispersiško silicio dioksido ir mišinys 4 minutes maišomas tam reikalui tinkančiame maišytuve. Po to į mišinį dedama 0,06 kg magnio stearato (persijoto per sieta, kurio skylučių dydis 0,8 mm) ir mišinys maišomas dar vieną minutę. Paruošta masė fasuojama kapsulių gaminimo mašina į kietas Nr.1 dydžio želatino kapsules panaudojant Nr.1 formatinius antgalius taip paskaičiavus, kad į kiekvieną kapsulę būtų įdedama 340 mg masės.

2000 kapsulių, turinčių 500 mg aktyvios komponentės, pagaminimui per sieta, kurio skylučių dydis 0,8 mm, sijojama, pavyzdžiui, 10,0 kg ifosfamido, 3,34 kg mikrokristalinės celiuliozės ir 0,06 kg labai dispersiško silicio dioksido ir mišinys 4 minutes maišomas tam reikalui tinkančiame maišytuve. Po to prie šio mišinio dedama 0,2 kg magnio stearato (persijoto per sieta, kurio skylučių dydis 0,8 mm) ir mišinys maišomas dar vieną minutę. Paruošta masė fasuojama kapsulių gaminimo mašina į kietas Nr.00 dydžio želatino kapsules, naudojant formatinius angalius Nr.00 taip, kad į kiekvieną kapsulę būtų įdedama apytikriai 680 mg masės. Kaip mikrokristalinę celiuliozę naudojamas avicelis RN105, turintis tam tikrą dalelių pasiskirstymo pagal dydį spektrą. Šis avicelis yra užpildas, turintis gerą takumą. Jis gali tarnauti kaip rišiklis.

Kapsulių, atsparių skrandžio sulčių poveikiui, gavimui, kapsulės padengiamos danga. 2500 Nr.1 dydžio kapsulių, turinčių 250 mg aktyvios medžiagos /ifosfamido/ padengimui sunaudojama 3000 g suspensijos organiniame tirpiklyje /izopropanole/. 3000-čiuose g suspensijos yra 1440 g anijoninio metakrilinės rūgšties polimerizato ir jos eterių, kurių vidutinis molekulinis svoris, pavyzdžiui, 150000, su paprastu plastifikatorių priedu, 18 g 1,2-propandiolio, 36 g magnio stearato ir 1506 g izopropanolio.

Kaip metakrilinės rūgšties ir metilmetakrilato kopolimerizatą galima naudoti, pavyzdžiui, eudragitą <sup>(R)</sup>,

pavyzdžiui, jo 12,5%-tinį tirpalą izopropanole (12,5%-tinis eudragitas<sup>(R)</sup>). Tokie kopolimerizatai tirpūs neutraliose ir silpnai šarminėse terpėse, kadangi juose susidaro šarminių metalų druskos.

## 2 pavyzdys

### Ifosfamidinių tablečių gaminimas

Tabletės, turinčios 250 mg aktyvios medžiagos, gali būti, pavyzdžiui, tokios sudėties:

Viena 700 mg svorio tabletė turi:

|                                      |        |
|--------------------------------------|--------|
| ifosfamido                           | 250 mg |
| smulkiadispersiško trikalcio fosfato | 70 mg  |
| mikrokristalinės celiuliozės         | 200 mg |
| laktozės                             | 85 mg  |
| poliglikolio 6000                    | 35 mg  |
| kukurūzų krakmolo                    | 30 mg  |
| talko                                | 20 mg  |
| magnio stearato                      | 10 mg  |

1500 tablečių gamybos masei gauti 375 g ifosfamido, 105 g smulkiadispersiško trikalcio fosfato, 300 g mikrokristalinės celiuliozės, 127,5 g laktozės, 52,5 g poliglikolio 6000, 45 g kukurūzų krakmolo, 30 g talko persijojama per sieta, kurio skylučių dydis 0,8 mm, ir

mišinys maišomas tam reikalui tinkančiame maišytuve. Po to prie mišinio pridedama 15 g tokiu pačiu būdu persijoto magnio stearato ir mišinys maišomas 2 minutes. Iš paruošto mišinio tam reikalui tinkančiu tablečių presu presuojamos tabletės.

Tabletėms, atsparioms skrandžio sulčių poveikiui, gauti 1050 tablečių padengiama danga iš, pavyzdžiui, 500 g dispersijos vandenyje, kurios sudėtis yra tokia:

100 g dispersijos vandenyje yra

|                                  |                 |
|----------------------------------|-----------------|
| poliglikolio 6000                | 1.600 g         |
| titano dioksido                  | 1.100 g         |
| geltonos spalvos geležies oksalo | 0.156 g         |
| talko                            | 4.000 g         |
| dimetipolisiloksano              | 0.100 g         |
| eudragito h <sup>(R)</sup> 30D*  | 55.000 g        |
| vandens                          | 38.044 g        |
|                                  | <hr/> 100.000 g |

Plėvelę sudarantis tirpalas išpurškiamas, pavyzdžiui, paprastai tam tikslui naudojamu įrenginiu, kuriame tirpiklis ir dispergatorius nepertraukiamai pašalinami džiovinant.

---

\* eudragitas h<sup>(R)</sup> yra anijoninio kopolimerizato metakrilinės rūgšties iš etilakrilato pagrindu dispersija vandenyje. Laisvų karboksilinių ir eterinių grupių santykis jame yra apytikriai 1:1, o vidutinis molekulinis svoris apytikriai lygus 250000.

## ISRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Kietas oralinio vartojimo preparatas ifosfamido pagrindu, besiskiriantis tuo, kad jis pagamintas kapsulės pavidalu, kurioje pagrindinai yra ifosfamidai, kaip aktyvi medžiaga, ir mikrokristalinė celiuliozė, joje taip pat gali būti nedideli kiekiai paprastų priedų, reguliuojančių takumą ar apsaugančių nuo sulipimo, arba pagamintas tablečių pavidalu, kuriose vienai svorio daliai ifosfamido yra pridėta:

0.1-1.0 svorio dalys trikalčio fosfato ir

0.04-0.4 svorio dalys polietilenglikolio,

o taip pat, paskaičiuotų tabletės svoriui

5-60 svorio % užpildo ir priedo, reguliuojančio takumą,

1-10 svorio % nešiklio,

0.1-10 svorio % priedo, apsaugančio nuo sulipimo,

ir

0.1-80 svorio % rišiklio.

2. Kieta oralinio vartojimo preparato ifosfamido pagrindu gamybos būdas, besiskiriantis tuo, kad viena svorio dalis ifosfamido 15-30°C temperatūroje maišoma su 0.1-4 svorio dalimis mikrokristalinės celiuliozės ir, nebūtinai, su

nedideliais kiekiais preparatų priedų, reguliuojančių takumą ir apsaugančių nuo sulipimo, iki homogeniškos masės susidarymo ir gauta masė užpildomos kapsulės arba viena svorio dalis ifosfamido maišoma su

0,1-1,0 svorio dalimis trikalcio fosfato,

0,004-0,4 svorio dalimis polietilenglikolio ir

0,15-2 svorio dalimis užpildo ir takumą reguliuojančio priedo

0,03-0,5 svorio dalimis priedo, apsaugančio nuo sulipimo ir

0,003-3 svorio dalimis rišiklio

iki homogeniškos masės susidarymo ir iš šios masės presuojamos tabletės ir, nebūtinai, ant gautų kapsulių arba tablečių paviršiaus uždengiama danga.