



(10) **LT 4896 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **4896**

(51) Int. Cl.⁷: **A61K 47/00**
A61K 9/20

(21) Paraiškos numeris: **2000 064**

(22) Paraiškos padavimo data: **2000 07 11**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2001 10 25**

(45) Patent paskelbimo data: **2002 02 25**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —

(30) Prioritetas: **547948, 2000 04 12, US**

(72) Išradėjas:

Sanjeev H. KOTHARI, US
Divyakant S. DESAI, US

(73) Patent savininkas:

Bristol-Myers Squibb Company, Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, New Jersey 08543-4000, US

(74) Patentinis patikėtinis:

Rita LAURINAVIČIŪTĖ, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Staigiai ištirpstanti peroralinė dozuota vaisto forma

(57) Referatas:

Išradime aprašomos granulės staigiai ištirpstančioms farmacinėms dozuotoms formoms gaminti. Be vieno arba daugiau vaistų, šios granulės yra sudarytos iš pagalbinių medžiagų derinio, susidedančio iš superdezintegruojančio agento, paskirstančio agento ir rišiklio, ir jose taip pat gali būti kitų įprastų ingredientų, kaip antai saldiklių ir paskaninančių medžiagų. Šios granulės yra naudingos tuo, kad jos yra stabilios, gali būti pagamintos nenaudojant tirpiklių ir nereikalauja specialios aplinkos arba specialių manipuliacijų. Iš jų įprasta įranga pagamintos dozuotos formos, ypačiai tabletės, išsiskaido burnoje mažiau nei per 25 sekundes.

Išradimo sritis

Šis išradimas yra susijęs su kompozicija kietoms farmacinėms peroralinėms dozuotoms formoms, kurios išsiskaido burnoje mažiau nei maždaug per 25 sekundes.

Išradimo kilmė

Yra daugybė įvairiausių kietų farmacinių dozuotų formų, kurios greitai ištirpsta arba išsiskaido stiklinėje vandens, burnoje arba virškinimo trakte. Tokias dozuotas formas specialistai žino jau daug metų. Yra gerai žinomi akivaizdūs dozuotų formų, kurios ištirpsta arba išskiria dujų burbuliukus vandenyje, išsilaisvinant vaistams, vartojimo privalumai. Taip pat seniai buvo pripažintas terapinis poreikis turėti peroralinę dozuotą formą, kuri greitai ištirptų arba išsiskaidytų burnoje, atvejams, kai būtinas skubus gydymas vaistais, o vandens neturima.

Visų pirma turi būti atkreipiamas dėmesys į skirtumą tarp staigiai ištirpstančių dozuotų formų ir greitai išsiskaidančių dozuotų formų. Pirmosiomis laikomos tokios formos, kurios ištirpsta arba išsiskaido burnoje per mažiau nei vieną minutę, o antrosiomis laikomos tokios formos, kurios pirmiausia ištirpsta arba išsiskaido 3-20 minučių bėgyje skrandžio rūgštinėje terpėje arba inde su vandeniu. Pripažintas testas greitai išsiskaidančioms dozuotoms formoms yra suirimo laikas 0,1 N vandenilio chlorido rūgštyje. Šios srities specialistai turėtų suprasti, kad reikalavimai dozuotų formų kompozicijų sudarymui, kad jos atitiktų šiuos kriterijus, turi būti skirtingi, kadangi sąlygos, ypač pH, burnoje ir skrandyje yra visiškai skirtingos. Dar svarbiau yra tai, kad laikas, per kurį dozuota forma turi ištirpti arba išsiskaidyti burnoje, turi būti daug trumpesnis nei skrandyje, aišku išskyrus

dozuotas formas, pvz. tabletes, kurios yra specialiai pagamintos lėtam ištirpimui burnoje.

Kitas faktorius, bendras daugumai, jei ne visoms, staigiai išsiskaidančioms arba ištirpstančioms dozuotoms formoms, yra poreikis imtis atsargumo priemonių gaminant, pakuojojant, pardavinėjant ir laikant pagamintas dozuotas formas, nes jos yra linkę būti ir higroskopiškos ir trapios. Dozuotos formos, kurių išsiskaidymą skatina dujų burbuliukų susidarymas, yra ypatingai jautrios drėgmei ir turi būti pakuojamos naudojant specialias vyniojamąsias medžiagas, kamščius, džiovavimo agento paketus ir pan.

Nepaisant tokių nelengvų problemų, vis tik išlieka didelis poreikis dozuotoms formoms, kurios galėtų greitai ištirpti arba išsiskaidyti, dėl akivaizdžios naudos turėti terapinę joje esančio vaisto dozę, kuri gali absorbuotis per labai trumpą laiką. Apart greito bioprieinamumo privalumų, staigiai ištirpstančios dozuotos formos labai tinka skiriant vaistus pacientams, kurie yra labai jauni, senyvo amžiaus, nesutinka priimti vaistų, ir pacientams su fiziniais pakenkimais, apsunkinančiais arba padarančiais negalimu neišskaidytos dozuotos formos vaisto prarijimą. Staigiai ištirpstančios dozuotos formos yra labai patogios situacijose, kuriose negalima lengvai gauti geriamo vandens arba jis yra nepageidautinas. Vaistai, kurie pagerinami pagaminant tokias dozuotas formas, apima sedatyvus, hipnotikus, priešpsichozinius vaistus, vaistus judėjimo sutrikimams gydyti, švelnius stimuliantus, tokius kaip kofeinas, ir pan.

Šios srities specialistai turėtų žinoti, kad yra dvi pagrindinės junginių paruošimo koncepcijos greitai ištirpstančioms/išsiskaidančioms dozuotoms formoms pagaminti. Pirmoji iš jų, ypatingai tinkama staigiai ištirpstančioms dozuotoms formoms pagaminti, yra liofilizavimas, kuriame gautas suspaustas gabaliukas arba oblatė yra pagaminami iš liofilizuojamo vaisto tirpalo arba suspensijos ir tinkamų pagalbinių medžiagų vandenyje arba kituose tirpikliuose. Tokios oblatės labai greitai ištirpsta ant liežuvio, t.y. maždaug per dešimt sekundžių, dėl didelio giminingumo drėgmei, atsiradusio dėl liofilizavimo, ir labai didelio poringumo, kuris padeda greitai įsiskverbti

seilėms, derinio. Nors tokios dozuotos formos gali greitai išsiskaidyti/ištirpti burnoje, liofilizavimo procesas turi keletą trūkumų, ir pirmas iš jų yra tas, kad prieš liofilizavimą turi būti pagaminamas stabilus vaisto tirpalas arba suspensija. Nors ir nevisada, paprastai tokie tirpalai yra vandeniniai tirpalai, ir todėl jie netinka gaminti vaistams, kurie yra jautrūs vandeniui. Pats gamybos procesas reikalauja įdėti daug darbo ir užima daug laiko. Pagaliau gautos dozuotos formos, apart to, kad jos yra higroskopinės, yra linkę būti labai minkštos ir todėl reikalauja specialaus apsaugančio nuo drėgmės ir smūgio įpakavimo bei atsargaus elgesio su jomis iki vartojimo.

Antra pagrindinė technologija, naudojama greitai išsiskaidančių dozuotų formų gamyboje, yra paremta specialių rūšių cukrais, tokiais kaip manitolis, sorbitolis ir panašūs, derinyje su superdezintegrantais. Pastarieji yra pagalbinės medžiagos, kurios pasižymi sugebėjimu įsiurbti vandenį per kanalus į dozuotos formos vidų, arba greitu brinkimu vandenyje; abi šios savybės greitina išsiskaidymą. Taip pat žinoma, kad dozuotų formų ištirpimą skatina burbuliukus išskiriančių derinių, paprastai rūgščiojo natrio karbonato ir silpnos rūgšties, tokios kaip citrinos rūgštis, įterpimas. Kaip aukščiau minėta, burbuliukus išskiriančios vaisto formos reikalauja specialaus apsaugančio nuo drėgmės įpakavimo, nes burbuliukų susidarymo reakcijai inicijuoti gali pakakti netgi labai mažų drėgmės kiekių. Tokių vaisto formų gamyboje tinkamomis yra pripažintos metodikos, kaip antai suskystinto sluoksnio granuliacija. Tačiau labai dažnai tokios technologijos reikalauja specialių labai daug kainuojančių įrengimų, įskaitant specialią įrangą manipuliavimui, aplinką, kurios drėgmė būtų kontroliuojama, ir pan. Nepaisant šių priemonių, pagal tokias metodikas pagamintos dozuotos formos paprastai reikalauja apsaugančio nuo drėgmės įpakavimo, poreikio įdėti į įpakavimo paketus arba kapsules drėgmę sugeriančius agentus ir pan.

Superdezintegrantų įterpimo į dozuotas formas jų ištirpimui pagreitinti metodikos pavyzdys duotas WO 98/030640, FMC korporacija. Jame aprašyta, kad dėl kainos sumažinimo iki 90 % superdezintegrantų iš grupės, apimančios susiūtą celiuliozę, susiūtą karboksimetilceliuliozę, susiūtą krakmolą, kroskarmeliozės šarminio metalo druską, krospovidoną, šarminio

metalo krakmolo glikoliatą ir panašius, gali būti pakeista kodezintegrantu. Pastarajai grupei priklauso gamtinis diatomitinis silicio dioksidas, sintetinis šarminio metalo kalcio silikato hidratas ir poringas hidrofilinis ceolitas. Nurodyti superdezintegranto ir kodezintegranto masių santykiai yra nuo 4:1 iki 1:10, geriau 2-1:1. Nėra jokių nuorodų apie naudą, gaunamą iš šios receptūros, išskyrus aiškų išlaidų sumažinimą, nes šie kodezintegrantai yra pigesni, o derinys, kaip teigiama aprašyme, duoda norimus rezultatus.

Priešingai, Japonijos patente 10114655, Kyowa Hakko Kogyo KK aprašoma vaisto forma, skirta greitam ištirpimui skrandyje, kurioje gali būti iki 30 masės % superdezintegranto, tokio kaip krosopovidonas arba hidroksipropilceliuliozė, kroskarmeliozė ir panašūs, ir iki 30 % neutralaus arba bazinio ingrediento, įskaitant magnio aliuminio metasilikatą, kalcio silikatą, fosfato rūgšties druską arba metalo hidroksidą. Ši dozuota forma yra skirta vaistams, kurie sudaro gelį esant rūgštiniam pH.

Yra daugybė kitų specifinių vaisto formų pavyzdžių, kuriuose naudojama viena arba daugiau iš aukščiau aptartų metodikų arba įrengimų. Tačiau dauguma jų tam tikru laipsniu turi vieną arba daugiau išvardintų trūkumų, pvz. pagal tokias metodikas yra sunku arba brangu gaminti dozuotas formas, pagamintos dozautos formos yra trapios arba jautrios aplinkos faktoriams, tokiems kaip drėgmė. Todėl išlieka poreikis sukurti kompoziciją, kuri sumažintų arba pašalintų šiuos trūkumus ir duotų staigiai ištirpstančią dozuotą formą, išsiskaidančią burnoje per maždaug 25 sekundes. Tokios kompozicijos yra pateikiamos šiame išradime.

Išradimo santrauka

Aprašomos kompozicijos, tinkančios gaminti granulėms be tirpiklių, kurios panaudojant įprastą įrangą gali būti presuojamos farmacinėmis peroralinėmis dozotomis formomis, pvz. tabletėmis, padengtomis tabletėmis, oblatėmis ir pan., išsiskaidančiomis burnoje per mažiau nei 25 sekundes. Kompozicija susideda iš tinkamo vaisto ir keturių pagalbinių medžiagų derinio, kurį sudaro superdezintegrantas, disperguojantis agentas,

paskirstantis agentas ir rišiklis, kuris taip pat veikia kaip siurbiantis agentas, skatinantis skysčių įėjimą į dozuotą formą; joje taip pat gali būti kitų įprastų ingredientų, tokių kaip saldikliai ir paskaninančios medžiagos. Šio išradimo kompozicijos pagaminimas yra unikalus tuo, kad keturių pagalbinių medžiagų derinys gali būti sausai granuliuojamas su vaistu ir tinkamais įprastais ingredientais, tokiais kaip paskaninančios medžiagos ir saldikliai, nenaudojant jokio tirpiklio, ir gaunamos patvarios granulės, kurios gali būti lengvai supresuojamos dozuotomis formomis nenaudojant specialių manipuliavimo metodikų. Atskirame įgyvendinimo variante padaromos granulės, kuriose yra vaistas ir kiti ingredientai bei dauguma derinio pagalbinių medžiagų. Po to granulės sumaišomos su likusiais ingredientais, pagaminat galutinį mišinį, tinkamą tiesioginiam presavimui dozuotomis formomis naudojant įprastinę įrangą.

Kaip kitas išradimo objektas, yra pateikiamas trikomponentis pagalbinių medžiagų derinys, į kurį įeina superdezintegrantas, disperguojantis agentas ir rišiklis. Ši dozuota forma gali būti tabletė, kurioje superdezintegrantas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš krospovidono, natrio kroskarmeliozės, natrio krakmolo glikoliato, mažus pakaitus turinčios hidroksipropilceliuliozės ir paželatininto krakmolo, minėtas disperguojantis agentas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš orto-, meta- ir alfa triklininio kalcio silikato, orto- ir meta-magnio trisilikato ir silikato rūgšties, o minėtas rišiklis yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš mikrokristalinės celiuliozės, hidroksipropilceliuliozės, etilceliuliozės, laktozės, manitolio ir kalcio fosfato.

Smulkus išradimo aprašymas

Šio išradimo kompozicija ir staigiai ištirpstančių dozuotų formų pagaminimo būdas yra paremti keturių pagalbinių medžiagų deriniu. Į šį unikalų pagalbinių medžiagų derinį gali būti pridėdama kitų įprastų papildomų medžiagų, ypač paskaninančių agentų, saldiklių, tepalų ir panašių medžiagų ir vienas arba daugiau veikliųjų vaistų, kaip bus aptariama

toliau. Veikliojo vaisto gali būti iki maždaug 30 masės %, geriau iki maždaug 15 masės %, skaičiuojant pagal kompozicijos masę, priklausomai nuo kiekio, reikalingo terapiškai efektyviai dozei, ir faktorių, tokių kaip jo tiesioginio granuliavimo geba, ir paskaninančių medžiagų ir saldiklių kiekis, reikalingas skoniui arba kartumui paslėpti, ir pan. Į šį išradimą taip pat įeina panaudojimas jo kompozicijose vaistų, kurie yra padengti dėl skonio arba kitos priežasties, jeigu toks padengimas netrukdo junginių suderinamumui arba tablečių išsiskaidymui. Pagalbinės medžiagos, bendrai paėmus, sudaro iki maždaug 85 masės %, geriau nuo maždaug 50 % iki maždaug 80 masės %, skaičiuojant pagal kompozicijos masę.

Šio išradimo kompozicijos pagalbinių medžiagų komponentas yra superdezintegranto, disperguojančio agento, išskirstančio agento ir rišiklio derinys. Tinkamais superdezintegrantais yra krospovidonas, natrio koskarmeliozė, natrio krakmolo glikoliatas, mažus pakaitus turinti hidroksipropilceliuliozė, paželatinintas krakmolas ir panašūs. Tinkamiausias superdezintegrantas šioms kompozicijoms yra krospovidonas, nes galima naudoti jo didelius kiekius, nesukeliant jo turinčios kompozicijos polinkio virsti geliu.

Tinkamais disperguojančiais agentais, taip pat kartais specialistų vadinamais agentais nuo sukibimo, yra kalcio silikato orto-, meta- ir alfa triklininė formos, magnio trisilikato orto- ir meta-formos ir silikato rūgštis. Tinkamiausias disperguojantis agentas yra kalcio silikatas. Ypatingai tinkamas yra kristalinis alfa triklininis kalcio silikatas, kurį galima nusipirkti iš Aldrich Chemical Company; jis būna tokių specifikacijų: $1,3 \text{ m}^2/\text{g}$ paviršiaus plotas; $0,63 \text{ g/cm}^3$ tūrinis tankis; $2,90 \text{ g/cm}^3$ tikrasis tankis ir $< 1 \text{ m/m} \%$ lakių medžiagų. Taip pat buvo rasta, kad iš kitų prekybininkų gaunami įvairūs kiti farmacinės grynumo klasės kalcio silikatai, kaip parodyta 1 lentelėje, irgi duoda patenkinamas staigiai ištirpstančias dozuotas formas. Tokiais silikatais yra orto- ir meta-formų kalcio silikatas, gaunamas iš Alfa-Aesar, sintetiniai kalcio silikatai Micro-cel C ir Micro-cel E, gaunami iš Celite Corp, Hubersorb 600 NF ir Hubesorb 250 NF, gaunami iš J. M. Huber Corp ir jų įvairių klasių deriniai. Buvo rasta, kad šie produktai turi tokias specifikacijų ribas pagal

kalcio silikatą: 1-210 m²/g paviršiaus plotas; 0,075-0,90 g/cm³ tūrinis tankis; 1,70-2,90 g/cm³ tikrasis tankis ir nuo < 1 m/m % iki 14 m/m % lakių medžiagų. 1 lentelėje duotos atskiros specifikacijos kiekvienai iš šių medžiagų, gaunamų iš aukščiau išvardintų prekybininkų.

1 lentelė

Šaltinis	Aprašymas	Paviršiaus plotas, m ² /g	Tūrinis tankis, g/cm ³ (±s.n.)	Tikrasis tankis, g/cm ³	Lakių medžiagų kiekis (m/m %)
Aldrich	CaSiO ₃ <200 mešų (kristalinis, alfa triklininis)	1,3	0,625 (0,020)	2,934	0,50
Alfa Aesar	2CaO.SiO ₂ (kristalinis, orto)	0,98	0,492 (0,003)	3,252	0,02
Alfa Aesar	CaSiO ₃ (kristalinis, meta)	2,5	0,867 (0,009)	2,940	0,50
Celcite	Mikro-cel E (kristalinis)	90,4	0,094 (0,006)	2,596	0,94
Celcite	Mikro-cel E (amorfinis)	191,3	0,120 (0,006)	2,314	5,11
JM Huber	Hubersorb 250NF (amorfinis)	103,0	0,130 (0,008)	1,702	9,90
JM Huber	Hubersorb 600NF (amorfinis)	209	0,075 (<0,001)	2,035	13,8

Pageidautina šiose kompozicijose alfa triklininį kalcio silikatą derinti su bent vienu kitu farmacinio grynumo laipsnio kalcio silikatu, kur alfa triklininės formos turėtų būti nuo maždaug 10 % iki maždaug 90 % nuo kompozicijos masės. Laikoma netikėta, kad disperguojantis agentas, t.y. kalcio silikatas, priešingai nei naudojant jį įprastose tabletavimo kompozicijose, šio išradimo kompozicijose yra svarbiausia pagalbinių medžiagų derinio sudėtinė dalis, nes paprastai šios srities specialistų yra pripažinta, kad jis yra blogai presuojamas.

Tinkamų paskirstančių agentų šio išradimo pagalbinių medžiagų derinyje pavyzdžiais yra amorfinis silicio dioksidas, rūkstantis silicio

dioksidas, diatomitinė žemė, talkas, kaolinas, magnio aliuminio trisilikatas ir pan.; ypatingai tinkamas yra amorfinis silicio dioksidas.

Paskutinis šio išradimo kompozicijų pagalbinių medžiagų derinio komponentas yra rišiklis. Tinkami rišikliai yra tokie, kurie veikia ir kaip siurbiantis arba paskirstantis agentas taip, kad jie skatina vandens patekimą į su jais pagamintas dozuotas formas. Tinkamais rišikliais yra karbohidratai, tokie kaip mikrokristalinė celiuliozė, hidroksipropilceliuliozė, etilceliuliozė, krakmolas, laktozė, o taip pat ir manitolis arba kalcio fosfatas. Tinkamiausias rišiklis yra mikrokristalinė celiuliozė. Mikrokristalinę celiuliozę galima nusipirkti kaip Avicel® PH (farmacinio grynumo laipsnio) iš FMC Corporation, Philadelphia, Pa., ypatingai Avicel® PH 101, PH 102, PH 103, PH 112, PH 200, PH 301, PH 302 ir Ceolus. Mikrokristalinės celiuliozės taip pat galima gauti iš Mendel, Penwest Company, Patterson, N.Y. kaip Emcocel® 90M ir Emcocel® 50M, kurių naudojimas yra patenkinamas. Ypatingai šio išradimo kompozicijoms tinka Avicel® PH 102 arba Avicel® PH 102 ir Avicel® PH 200 derinys, kaip bus aprašyta toliau.

Tinkamiausiame šio išradimo įgyvendinimo variante šių kompozicijų pagalbinių medžiagų derinyje yra krosopovidonas kaip superdezintegrantas, kalcio silikatas kaip disperguojantis agentas, amorfinis silicio dioksidas kaip paskirstantis agentas ir mikrokristalinė celiuliozė kaip rišiklis. Šios kompozicijos pagalbinių medžiagų derinio komponentų kiekių ribos yra: superdezintegranto - nuo maždaug 4 iki maždaug 8, geriau nuo maždaug 5 iki maždaug 7 masės procentų; disperguojančio agento - nuo maždaug 20 iki maždaug 70, geriau nuo maždaug 35 iki maždaug 45 masės procentų; paskirstančio agento - nuo maždaug 1 iki maždaug 10, geriau nuo maždaug 1,5 iki maždaug 3 masės procentų; ir rišiklio - nuo maždaug 10 iki maždaug 50, geriau nuo maždaug 12 iki maždaug 20 masės procentų, visus komponentus skaičiuojant pagal bendrą kompozicijos masę, įskaitant vieną arba daugiau vaistų. Ypatingai tinkamas pagalbinių medžiagų derinys turi apie 7 masės procentus superdezintegranto, apie 40 masės procentų disperguojančio agento, apie 2 masės procentus paskirstančio agento ir apie

15 masės procentų, skaičiuojant pagal bendrą kompozicijos masę, įskaitant vaistą(us).

Šio išradimo kompozicijose gali būti kitų įprastų ingredientų, esančių žinomuose panašiuose gaminiuose, kurie yra patvirtinti tinkamais naudojimui įvedamuose į organizmą gaminiuose. Tokiais ingredientais yra, pavyzdžiui, natūralios ir dirbtinės kvapniosios medžiagos, polioliai, tokie kaip manitolis, sorbitolis, maltitolis ir ksilitolis, dirbtiniai saldikliai, tokie kaip N- α -L-aspartil-L-fenilalanino 1-metilo esteris (aspartamas) ir 6-metil-3,4-dihidro-1,2,3-oksatriazin-4(3H)-on-2,2-dioksidas, ypač jo kalio druska (acesulfamas K), kvapniųjų medžiagų papildai, tokie kaip vyno rūgštis, tabletavimo tepalai, tokie kaip magnio stearatas ir pan. Farmacinių junginių komponavimo specialistai supras, kad kvapniųjų agentų ir saldiklių, jeigu tokie yra, kiekiai šio išradimo kompozicijose bus tiesiogiai proporcingi vaisto skoniui arba kartumui. Paskaninantys agentai ir saldikliai nenaudojami vaistui padengti, bet jų turi pakakti nemaloniam vaisto skoniui paslėpti homogeniniame jų mišinyje. Bendru atveju bendras tokių įprastų ingredientų kiekis neturi viršyti maždaug 32 procentų, geriau nuo 25 iki maždaug 30 masės procentų, skaičiuojant pagal bendrą kompozicijos masę.

Vaisto kiekis šio išradimo kompozicijose paprastai neviršija maždaug 30 masės procentų; geriausia, kai jo yra nuo maždaug 1 iki maždaug 15 procentų pagal kompozicijos masę. Specialistai supras, kad paties vaisto fizinės charakteristikos, t.y. dalelių dydis ir morfologija, turės tiesioginę įtaką jo limituojančiam kiekiui išradimo kompozicijose. Aišku, kad dozuotose formose, pagamintose iš šio išradimo kompozicijų, vaisto turi užtekti terapiškai efektyviai dozei gauti. Nors kietos dozuotos formos gali būti pagaminamos iš šio išradimo kompozicijų bet kokiais pripažintais metodais, įskaitant drėgną granuliavimą, ypatingas jų pranašumas yra tas, kad šios kompozicijos gali būti sausai granuliuojamos, nenaudojant specializuotos įrangos ir sąlygų, ir tai daro jas tinkamas naudoti su vaistais, kurie yra jautrūs drėgmei ir aukštomis temperatūroms.

Vaistų, kurie gali būti įkomponuoti į šio išradimo staigiai ištirpstančias tabletes, pavyzdžiais yra, jais neapsiribojant, antihistamininiai agentai, agentai

prieš judėjimo ligas, analgetikai, priešūždegiminiai agentai, antibiotikai, cholesterolio kiekį mažinantys agentai, agentai prieš nerimą, antihipertenziniai agentai, priešvėžiniai agentai, hipnotikai, priešopiniai agentai, koronariniai dilatatoriai, priešvirusiniai agentai, priešpsichoziniai agentai, antidepresantai, nervo ir raumens agentai, priešdiarėjiniai agentai, hipoglikeminiai agentai, tiroidiniai supresoriai, anaboliniai agentai, antispazminiai vaistai, priešmigreniniai agentai, diuretikai, stimulantai, dekongestantai, gimdos relaksantai, agentai prieš aritmiją, junginiai prieš vyro erekcijos funkcijos sutrikimą, Maxi-K kanalus atidarantys junginiai arba neuroprotekciniai agentai paralyžiaus arba Alchaimerio ligos gydymui ir terapiškai aprobuoti jų deriniai. Konkretūs terapiniai agentai, patenkantys į aukščiau minėtas kategorijas, yra, vėlgi jais neapsiribojant, aripiprazolas, ibuprofenas, aspirinas, acetaminofenas, chlorfeniramino maleatas, pseudoefedrinas, difenhidramino HCl, ranitidinas, fenilpropanolaminas, cimetidinas, loperamidas, meklizinas, kofeinas, entekaviras, cefprozilas, melatonerginiai agonistai, pravasatinas, kaptoprilas, fozinoprilas, irbesartanas, omapatrilatas, gatifloksacinas ir deschinolonas bei terapiškai aprobuoti jų deriniai.

Kaip aukščiau minėta, neginčijamas šio išradimo kompozicijos privalumas yra tai, kad ji gali būti sausai granuliuojama į stabilias smulkias granules, kurios gali būti tiesiogiai presuojamos į farmaciškai elegantiškas staigiai ištirpstančias peroralines dozuotas formas, pvz. tabletes, padengtas tabletes, oblates ir pan. Granules šio išradimo staigiai ištirpstančioms dozuotoms formoms geriausia gaminti dviem stadijomis. Gamybos būdas apima pirmiausia granulių, čia vadinamų intragranuliatu, pagaminimą, sumaišant visą vaistą, disperguojantį agentą, paskirstantį agentą, kitus įprastus ingredientus, kaip aprašyta aukščiau, ir dalį superintegranto, dalį rišiklio ir dalį tabletavimo tepalo tinkamame maišiklyje, užtikrinančiame vienodą pasiskirstymą. Tinkamiausias aparatas šiai stadijai yra įprastas V-maišiklis. Nors į intragranuliatą ir galima neįdėti nedidelės dalies disperguojančio agento, geriau, kai jis yra įdėtas visas. Po to sumaišytas mišinys suspaudžiamas įprastu valciniu kompaktoriumi, turinčiu tokią angą, kad suspausta medžiaga turėtų juostelių formą. Kitu atveju gali būti

naudojamas agregavimo būdas. Suspausta medžiaga iš valcinio kompaktoriaus arba gabaliukai iš agregavimo įrenginio perleidžiami per smulkų sieta, pvz. 30 mešų (600 mikronų) sieta, susmulkinant į maždaug 150-400 mikronų dydžio granules. Taip pagamintos intragranuliatu granulės po to maišomos tinkamame maišiklyje su likusiais ingredientais, t.y. superdezintegrantu, rišikliu ir tepalu, čia vadinamais ekstragranuliavimo ingredientais, pagaminant galutinį mišinį, kuris gali būti tiesiogiai presuojamas į farmacines dozuotas formas, naudojant įprastą įrangą, kaip antai tablečių presą. Vietoj to, kad pagamintas galutinis mišinys būtų tuoj pat presuojamas, kadangi jis yra stabilus, jį galima laikyti ir presuoti dozuotomis formomis vėliau. Nepaneigiamas šio išradimo privalumas yra tai, kad šios operacijos yra vykdomos nesant reikalo imtis specialių manipuliacijų, tokių kaip apsisaugojimo nuo ingredientų arba granulių kontakto su drėgme ir nenaudojant specialių kontroliuojamos temperatūros ir drėgmės sąlygų.

Intragranuliatas sudaro nuo maždaug 80 iki 99, geriau nuo maždaug 85 iki 95, o dar geriau apie 90 galutinio mišinio masės procentų. Skačiuojant pagal galutinio mišinio masę, pageidautina, kad intragranuliate būtų iki maždaug 30 masės procentų, geriau nuo maždaug 6 iki 20 masės procentų, rišiklio, iki maždaug 5 masės procentų, geriau nuo maždaug 2 iki 4 masės procentų superdezintegranto, visas disperguojantis agentas ir visas paskirstantis agentas. Riškis ir superdezintegrantas padalinami tarp intragranuliatu ir ekstragranuliavimo ingredientų apytikriai tokiais masių santykiais: maždaug nuo 2:1 iki 4:1 rišiklio ir nuo 0,5:2,0 iki 2,0:0,5 superdezintegranto. Įprastas tabletavimo tepalas yra padalinamas apytikriai lygiai tarp intragranuliatu ir ekstragranuliavimo ingredientų.

Galutinis mišinys pagaminamas sumaišant intragranuliatą ir pagalbinių medžiagų derinio ekstragranuliavimo komponentus, į mišinį pridėdant likusį tabletavimo tepalą ir maišant tol, kol mišinys pasidaro vienalytis. Kitu atveju gali būti naudojama tiesioginio suspaudimo strategija, kurioje visi ingredientai, išskyrus tabletavimo tepalą, sumaišomi tinkamu maišikliu, tokiu kaip įprastas V-maišiklis, geometriškai pagaminant visą kompozicijos masę

palaipsniui po kiekvieno pridėjimo pamaišant tris minutes ir ant galo į mišinį pridedant tepalą, kai visi kiti ingredientai buvo sumaišyti.

Tabletės, supresuotos įprastu presu iš galutinio mišinio, gauto arba iš vienos stadijos granuliavimo, arba iš tiesioginio suspaudimo mišinio, buvo farmaciškai elegantiškos ir išsiskaidė vandenyje per dešimt sekundžių. Laikoma, kad tabletė išsiskaidė, kai ji visai subirėjo į granules ir neliko pastebimų gabalėlių. Kadangi vaistas nėra tampriai surištas su kuriuo nors iš kompozicijos ingredientų, jis išsilaisvina per tą patį laiką. Labiausiai išsiskiriantis šių kompozicijų privalumas yra tas, kad iš jų pagamintos dozuotos formos yra atsparios, ir todėl išvengiama poreikio specialiai įpakuoti vienetines dozes ir poreikio atsargiai manipuluoti gamybos arba vartojimo metu. Iš šio išradimo kompozicijų pagamintos dozuotos formos gali būti pakuojamos įprastuose pūslėtuose paketuose arba HDPE buteliukuose.

Suprantama, kad šios srities specialistams bus aiškūs įvairūs kiti įgyvendinimo variantai ir modifikacijos, ir jie galės nesunkiai juos padaryti nenukrypdami nuo aukščiau aprašyto išradimo sferos ir prasmės. Tokiu būdu nemanoma, kad pridedamos apibrėžties sfera yra apribota tiksliau aukščiau duotu aprašymu, bet apibrėžtis turi būti aiškinama kaip apimanti visus patentabilus naujumo bruožus, kurie yra šiame išradime, įskaitant visus bruožus ir įgyvendinimo variantus, kuriuos šios srities specialistai galėtų laikyti jo ekvivalentais, su kuriais siejasi šis išradimas. Išradimo aprašymas tęsiamas remiantis toliau aprašomu eksperimentiniu darbu.

1 pavyzdys

Staigiai ištirpstančios tabletės buvo pagamintos tokiu būdu:

Intragranuliatas:

<u>Ingredientas</u>	<u>Procentai m/m</u>	<u>Mg vienoje tabletėje</u>
Ksilitolis (300) ksilisorbas	26	52
Avicel® PH 102	12	24
Kalcio silikatas	43,35	86,7
Krospovidonas	3	6
Amorfinis silicio dioksidas	2	4
Aspartamas	2	4
Vyšnių skonį suteikiant medžiaga	0,15	0,3
Vyno rūgštis	2	4
Acesulfamas K	2	4
Magnio stearatas	0,25	0,5
Bendra masė	92,75	185,5

Ingredientai, išskyrus magnio stearatą, sumaišomi prekybiniame V-maišiklyje geometrinėmis proporcijomis kiekvieną maišant po 5 minutes, kol sudedamos visos dalys. Po to įdedamas magnio stearatas ir mišinys maišomas dar tris minutes. Sumaišyta kompozicija 30-35 kgF/cm² (2942-3432 kPa) slėgyje suspaudžiama komerciniu kompaktoriumi turinčiu tokią angą, kad suspausta medžiaga būtų juostelių formos. Juostelės perleidžiamos per 30 mešų (600 mikronų) sieta ir gaunamos stabilios maždaug 150-400 mikronų dydžio granulės.

Ekstragranuliavimo ingredientai:

<u>Ingredientas</u>	<u>Procentai m/m</u>	<u>Mg vienoje tabletėje</u>
Intragranuliatas	92,75	185,5
Avicel® PH 200	3	6
Krospovidonas	4	8
Magnio stearatas	0,25	0,5
Bendra masė	100	200

Intragranuliatas sudedamas į maišiklį, sudedamas Avicel® PH 200 ir krospovidonas ir maišoma penkias minutes. Po to sudedamas magnio stearatas ir mišinys maišomas dar tris minutes pagaminant galutinį mišinį. Iš šio mišinio supresuotos tabletės turėjo 2,3 kP (3,5 SCU) suardymo jėgą ir išsiskaidė per 10 sekundžių 5 ml vandens. Galutinio mišinio kompozicija turėjo puikų slydimą ir neturėjo kitų problemų, tokių kaip susmulkėjimas, pasidengimas ir sulipimas. Buvo rasta, kad naudojant Avicel® pH 102 intragranuliate ir Avicel® pH 200 ekstragranuliavimo ingredientu pagerinama gautų tablečių kokybė.

2 pavyzdys

Staigiai ištirpstančios tabletės, turinčios dviejų markių kalcio silikato darinį, buvo pagamintos tokiu būdu:

Intragranuliatas:

<u>Ingredientas</u>	<u>Procentai m/m</u>	<u>Mg vienoje tabletėje</u>
Ksilitolis (300) ksilisorbis	26	52
Avicel® PH 102	12	24
Kalcio silikatas (kristalinis, alfa triklininis)	33,35	66,7
Hubersorb 600 NF (amorfinis kalcio silikatas)	10	20
Krospovidonas	3	6
Amorfinis silicio dioksidas	2	4
Aspartamas	2	4
Vyšnių skonį suteikiant medžiaga	0,15	0,3
Vyno rūgštis	2	4
Acesulfamas K	2	4
Magnio stearatas	0,25	0,5
Bendra masė	92,75	185,5

Ingredientai, išskyrus magnio stearatą, sumaišomi prekybiniame V-maišiklyje geometrinėmis proporcijomis kiekvieną maišant po 5 minutes, kol sudedamos visos dalys. Po to įdedamas magnio stearatas ir mišinys maišomas dar tris minutes. Sumaišyta kompozicija suspaudžiama ir siojama, gaunant stabilias granules, pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką.

Ekstragranuliavimo ingredientai:

<u>Ingredientas</u>	<u>Procentai m/m</u>	<u>Mg vienoje tabletėje</u>
Intragranuliatas	92,75	185,5
Avicel® PH 200	3	6
Krospovidonas	4	8
Magnio stearatas	0,25	0,5
Bendra masė	100	200

Intragranuliatas sudedamas į maišiklį, sudedamas Avicel® PH 200 ir krospovidonas ir maišoma penkias minutes. Po to sudedamas magnio stearatas ir mišinys maišomas dar penkias minutes pagaminant galutinį mišinį. Iš šio mišinio supresuotos tabletės turėjo 2,0 kP (3,1 SCU) suardymo jėgą ir ištirpė per 10 sekundžių 5 ml vandens.

3 pavyzdys

Staigiai ištirpstančios tabletės, turinčios aripiprazolo (prieššizofreninis vaistas), buvo pagamintos tokiu būdu:

Intragranuliatas:

<u>Ingredientas</u>	<u>Procentai m/m</u>	<u>Mg vienoje tabletėje</u>
Aripiprazolas	15	30
Ksilitolis (300) ksilisorbas	25	50
Avicel® PH 102	6	12
Kalcio silikatas	37	74
Krospovidonas	3	6
Amorfinis silicio dioksidas	2	4
Aspartamas	2	4
Vyšnių skonį suteikiant medžiaga	0,15	0,3
Vyno rūgštis	2	4
Acesulfamas K	2	4
Magnio stearatas	0,25	0,5
Bendra masė	94,4	188,8

Ingredientai, išskyrus magnio stearatą, sumaišomi prekybiniame V-maišiklyje geometrinėmis proporcijomis kiekvieną maišant po 5 minutes, kol sudedamos visos dalys. Po to įdedamas magnio stearatas ir mišinys maišomas dar tris minutes. Sumaišyta kompozicija suspaudžiama ir sijojama, gaunant stabilias granules, pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką.

Ekstragranuliavimo ingredientai:

<u>Ingredientas</u>	<u>Procentai m/m</u>	<u>Mg vienoje tabletėje</u>
Intragranuliatas	94,4	188,8
Avicel® PH 200	1,1	2,2
Krospovidonas	4	8
Magnio stearatas	0,5	1
Bendra masė	100	200

Intragranuliatas sudedamas į maišiklį, sudedamas Avicel® PH 200 ir krospovidonas ir maišoma penkias minutes. Po to sudedamas magnio stearatas ir mišinys maišomas dar tris minutes pagaminant galutinį mišinį. Iš šio mišinio supresuotos tabletės turėjo 2,0 kP (3,1 SCU) suardymo jėgą ir išsiskaidė per 10 sekundžių 5 ml vandens.

4 pavyzdys

Staigiai ištirpstančios tabletės, turinčios aripiprazolo, buvo pagamintos tokiu būdu:

Intragranuliatas:

<u>Ingredientas</u>	<u>Procentai m/m</u>	<u>Mg vienoje tabletėje</u>
Aripiprazolas	0,5	1
Ksilitolis (300) ksilisorbis	27	54
Avicel® PH 102	12	24
Kalcio silikatas	42	84
Krospovidonas	3	6
Amorfinis silicio dioksidas	2	4
Aspartamas	2	4
Vyšnių skonį suteikiant medžiaga	0,15	0,3
Vyno rūgštis	2	4
Acesulfamas K	2	4
Magnio stearatas	0,25	0,5
Bendra masė	92,9	185,8

Ingredientai, išskyrus magnio stearatą, sumaišomi prekybiniame V-maišiklyje geometrinėmis proporcijomis kiekvieną maišant po 5 minutes, kol sudedamos visos dalys. Po to įdedamas magnio stearatas ir mišinys maišomas dar tris minutes. Sumaišyta kompozicija suspaudžiama ir siojama, gaunant stabilias granules, pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką.

Ekstragranuliavimo ingredientai:

<u>Ingredientas</u>	<u>Procentai m/m</u>	<u>Mg vienoje tabletėje</u>
Intragranuliatas	92,9	185,8
Avicel® PH 200	2,6	5,2
Krospovidonas	4	8
Magnio stearatas	0,5	1
Bendra masė	100	200

Intragranuliatas sudedamas į maišiklį, sudedamas Avicel® PH 200 ir krospovidonas ir maišoma penkias minutes. Po to sudedamas magnio stearatas ir mišinys maišomas dar tris minutes pagaminant galutinį mišinį. Iš šio mišinio supresuotos tabletės turėjo 2,3 kP (3,5 SCU) suardymo jėgą ir išsiskaidė per 10 sekundžių 5 ml vandens.

5 pavyzdys

Staigiai ištirpstančios tabletės, turinčios priešvirusinio vaisto entekaviro, buvo pagamintos tokiu būdu:

Intragranuliatas:

<u>Ingredientas</u>	<u>Procentai m/m</u>	<u>Mg vienoje tabletėje</u>
Entekaviras	1	2
Ksilitolis (300) ksilisorbas	26	52
Avicel® PH 102	10	20
Kalcio silikatas	45	90
Krospovidonas	4	8
Amorfinis silicio dioksidas	2	4
Aspartamas	2	4
Vyšnių skonį suteikiant medžiaga	0,25	0,5
Vyno rūgštis	2	4
Acesulfamas K	2	4
Magnio stearatas	0,25	0,5
Bendra masė	94,5	189

Ingredientai, išskyrus magnio stearatą, sumaišomi prekybiniame V-maišiklyje geometrinėmis proporcijomis kiekvieną maišant po 5 minutes, kol sudedamos visos dalys. Po to įdedamas magnio stearatas ir mišinys maišomas dar tris minutes. Sumaišyta kompozicija suspaudžiama ir sijojama, gaunant stabilias granules, pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką.

Ekstragranuliavimo ingredientai:

<u>Ingredientas</u>	<u>Procentai m/m</u>	<u>Mg vienoje tabletėje</u>
Intragranuliatas	94,5	189
Avicel® PH 200	2	4
Krospovidonas	3	6
Magnio stearatas	0,5	1
Bendra masė	100	200

Intragranuliatas sudedamas į maišiklį, sudedamas Avicel® PH 200 ir krospovidonas ir maišoma penkias minutes. Po to sudedamas magnio stearatas ir mišinys maišomas dar tris minutes pagaminant galutinį mišinį. Iš

šio mišinio supresuotos tabletės turėjo 2,3 kP (3,5 SCU) suardymo jėgą ir išsiskaidė per 10 sekundžių 5 ml vandens. Šiame pavyzdyje nurodyti procentiniai santykiai (m/m) taip pat gali būti naudojami sudarant tinkamą šio išradimo kompoziciją, turinčią 0,1 mg entekaviro dozuotame vienete.

6 pavyzdys

Staigiai ištirpstančios tabletės, turinčios antibiotiko cefrozilo, buvo pagamintos tokiu būdu:

Intragranuliatas:

<u>Ingredientas</u>	<u>Procentai m/m</u>	<u>Mg vienoje tabletėje</u>
Ceprozilas	25	125
Ksilitolis (300) ksilisorbis	17	85
Avicel® PH 102	6	30
Kalcio silikatas	35	175
Krospovidonas	3	15
Amorfinis silicio dioksidas	2	10
Aspartamas	2	10
Vyšnių skonį suteikiant medžiaga	0,25	1,25
Vyno rūgštis	2	10
Acesulfamas K	2	10
Magnio stearatas	0,25	1,25
Bendra masė	94,5	472,5

Sumaišykite ingredientus, išskyrus magnio stearatą, prekybiniame V-maišiklyje geometrinėmis proporcijomis kiekvieną maišant po 5 minutes, kol sudedamos visos dalys. Po to įdėkite magnio stearatą ir pagamintą mišinį maišykite dar tris minutes. Po to sumaišytą kompoziciją suspauskite ir nusijokite, gaunant stabilias granules, pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką.

Ekstragranuliavimo ingredientai:

<u>Ingredientas</u>	<u>Procentai m/m</u>	<u>Mg vienoje tabletėje</u>
Intragranuliatas	94,5	472,5
Avicel® PH 200	2	10
Krospovidonas	3	15
Magnio stearatas	0,5	2,5
Bendra masė	100	500

Sudėkite intragranuliata į maišiklį, sudėkite Avicel® PH 200 ir krospovidoną ir maišykite penkias minutes. Po to sudėkite magnio stearatą ir mišinį maišykite dar tris minutes pagaminant galutinį mišinį. Iš šio mišinio supresuotos tabletės turėjo 2,5 kP (3,8 SCU) suardymo jėgą ir išsiskaidė per 10 sekundžių arba greičiau 5 ml vandens.

7 pavyzdys

Staigiai ištirpstančios tabletės, turinčios antihipertenzinio vaisto irbesartano, buvo pagamintos tokiu būdu:

Intragranuliatas:

<u>Ingredientas</u>	<u>Procentai m/m</u>	<u>Mg vienoje tabletėje</u>
Irbesartanas	25	125
Ksilitolis (300) ksilisorbas	17	85
Avicel® PH 102	6	30
Kalcio silikatas	35	175
Krospovidonas	3	15
Amorfinis silicio dioksidas	2	10
Aspartamas	2	10
Vyšnių skonį suteikiant medžiaga	0,25	1,25
Vyno rūgštis	2	10
Acesulfamas K	2	10
Magnio stearatas	0,25	1,25
Bendra masė	94,5	472,5

Sumaišykite ingredientus, išskyrus magnio stearatą, prekybiniame V-maišiklyje geometrinėmis proporcijomis kiekvieną maišant po 5 minutes, kol sudedamos visos dalys. Po to įdėkite magnio stearatą ir pagamintą mišinį maišykite dar tris minutes. Tada sumaišytą kompoziciją suspauskite ir nusijokite, gaunant stabilias granules, pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką.

Ekstragranuliavimo ingredientai:

<u>Ingredientas</u>	<u>Procentai m/m</u>	<u>Mg vienoje tabletėje</u>
Intragranuliatas	94,5	472,5
Avicel® PH 200	2	10
Krospovidonas	3	15
Magnio stearatas	0,5	2,5
Bendra masė	100	500

Sudėkite intragranuliata į maišiklį, sudėkite Avicel® PH 200 ir krospovidoną ir maišykite penkias minutes. Po to sudėkite magnio stearatą ir mišinį maišykite dar tris minutes pagaminant galutinį mišinį. Iš šio mišinio supresuotos tabletės turėjo 2,5 kP (3,8 SCU) suardymo jėgą ir išsiskaidė per 10 sekundžių arba greičiau 5 ml vandens.

8 pavyzdys

Staigiai ištirpstančios tabletės, turinčios chinoloninio antibiotiko des-cinolono, buvo pagamintos tokiu būdu:

Intragranuliatas:

<u>Ingredientas</u>	<u>Procentai m/m</u>	<u>Mg vienoje tabletėje</u>
des-Chinolonas	20,0	100
Ksilitolis (300) ksilisorbis	22,0	110
Avicel® PH 102	6,0	30
Kalcio silikatas	35,0	175
Krospovidonas	3,0	15

Amorfinis silicio dioksidas	2,0	10
Aspartamas	2,0	10
Vyšnių skonį suteikiant medžiaga	0,25	1,25
Vyno rūgštis	2,0	10
Acesulfamas K	2,0	10
Magnio stearatas	0,25	1,25
Bendra masė	94,5	472,5

Sumaišykite ingredientus, išskyrus magnio stearatą, prekybiniame V-maišiklyje geometrinėmis proporcijomis kiekvieną maišant po 5 minutes, kol sudedamos visos dalys. Po to įdėkite magnio stearatą ir pagamintą mišinį maišykite dar tris minutes. Tada sumaišytą kompoziciją suspauskite ir nusijokite, gaunant stabilias granules, pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką.

Ekstragranuliavimo ingredientai:

<u>Ingredientas</u>	<u>Procentai m/m</u>	<u>Mg vienoje tabletėje</u>
Intragranuliatas	94,5	472,5
Avicel® PH 200	2,0	10,0
Krospovidonas	3,0	15,0
Magnio stearatas	0,5	2,5
Bendra masė	100	500

Sudėkite intragranuliata į maišiklį, sudėkite Avicel® PH 200 ir krospovidoną ir maišykite penkias minutes. Po to sudėkite magnio stearatą ir mišinį maišykite dar tris minutes pagaminant galutinį mišinį. Iš šio mišinio supresuotos tabletės turėjo 2,5 kP (3,8 SCU) suardymo jėgą ir išsiskaidė per 10 sekundžių arba greičiau 5 ml vandens.

9 pavyzdys

Staigiai ištirpstančios tabletės, turinčios antibiotiko gatifloksacino (Tequin®), kaip skonį paslepiančio koprecipitato (veikliosios medžiagos 30 % m/m), 50 mg dozei pateikti, gali būti pagaminamos tokiu būdu:

Intragranuliatas:

<u>Ingredientas</u>	<u>Procentai m/m</u>	<u>Mg vienoje tabletėje</u>
Gatifloksacino:stearino rūgštis koprecipitatas	33,3	166,7
Ksilitolis (300) ksilisorbas	11,7	58,5
Avicel® PH 102	6,0	30
Kalcio silikatas	32,0	160
Krospovidonas	3,0	15
Amorfinis silicio dioksidas	2,0	10
Aspartamas	2,0	10
Vyšnių skonį suteikiant medžiaga	0,25	1,23
Vyno rūgštis	2,0	10
Acesulfamas K	2,0	10
Magnio stearatas	0,25	1,25
Bendra masė	94,5	472,5

Sumaišykite ingredientus, išskyrus magnio stearatą, prekybiniame V-maišiklyje geometrinėmis proporcijomis kiekvieną maišant po 5 minutes, kol sudedamos visos dalys. Po to įdėkite magnio stearatą ir pagamintą mišinį maišykite dar tris minutes. Po to sumaišytą kompoziciją suspauskite ir nusijokite, gaunant stabilias granules, pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką.

Ekstragranuliavimo ingredientai:

<u>Ingredientas</u>	<u>Procentai m/m</u>	<u>Mg vienoje tabletėje</u>
Intragranuliatas	94,5	472,5
Avicel® PH 200	2,0	10,0
Krospovidonas	3,0	15,0
Magnio stearatas	0,5	2,5

Bendra masė	100	500
-------------	-----	-----

Sudėkite intragranuliata į maišiklį, sudėkite Avicel® PH 200 ir krospovidoną ir maišykite penkias minutes. Po to sudėkite magnio stearatą ir mišinį maišykite dar tris minutes pagaminant galutinį mišinį. Iš šio mišinio supresuotos tabletės turėjo 2,5 kP (3,8 SCU) suardymo jėgą ir išsiskaidė per 10 sekundžių arba greičiau 5 ml vandens.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Staigiai ištirpstanti farmacinė dozuota forma, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina vaistas ir keturių pagalbinių medžiagų derinys, susidedantis iš superdezintegranto, disperguojančio agento, paskirstančio agento ir rišiklio.

2. Staigiai ištirpstanti dozuota forma pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina ne daugiau nei maždaug 30 masės procentų vaisto ir ne daugiau nei maždaug 85 masės procentai bendro keturių pagalbinių medžiagų derinio.

3. Staigiai ištirpstanti dozuota forma pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas keturių pagalbinių medžiagų derinys, skaičiuojant pagal bendrą dozuotos formos masę, susideda iš maždaug 4-8 masės procentų minėto superdezintegranto, maždaug 20-70 masės procentų minėto disperguojančio agento, maždaug 1-10 masės procentų minėto paskirstančio agento ir maždaug 10-50 masės procentų minėto rišiklio.

4. Staigiai ištirpstanti dozuota forma pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas keturių pagalbinių medžiagų derinys, skaičiuojant pagal bendrą dozuotos formos masę, susideda iš maždaug 5-7 masės procentų minėto superdezintegranto, maždaug 35-45 masės procentų minėto disperguojančio agento, maždaug 1,5-3 masės procentų minėto paskirstančio agento ir maždaug 12-20 masės procentų minėto rišiklio.

5. Staigiai ištirpstanti dozuota forma pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra tabletė, superdezintegrantas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš krospondono, natrio kroskarmeliozės, natrio krakmolo glikoliato, žemus pakaitus turinčios hidroksipropilceliuliozės ir paželatininto krakmolo, minėtas disperguojantis agentas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš orto-, meta- ir alfa triklinikinio kalcio silikato, orto- ir meta-magnio trisilikato ir silikato rūgšties, minėtas paskirstantis agentas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš amorfinio silicio dioksido, rūkstančio silicio dioksido, diatomitinės žemės, talko, kaolino ir magnio aliuminio trisilikato, o minėtas rišiklis yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš

mikrokristalinės celiuliozės, hidroksipropilceliuliozės, etilceliuliozės, laktozės, manitolio ir kalcio fosfato.

6. Staigiai ištirpstanti tabletė pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas superdezintegrantas yra krospovidonas, minėtas disperguojantis agentas yra alfa triklininis kalcio silikatas, minėtas paskirstantis agentas yra amorfinis silicio dioksidas, o minėtas rišiklis yra mikrokristalinė celiuliozė.

7. Staigiai ištirpstanti tabletė pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas disperguojantis agentas yra alfa triklininio kalcio silikato ir bent vieno kito farmacinės grynumo klasės kalcio silikato darinys.

8. Staigiai ištirpstanti tabletė pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad alfa triklininio kalcio silikato yra nuo maždaug 10 masės % iki 90 masės %, skaičiuojant pagal derinio masę.

9. Granulių, tinkančių presavimui į staigiai ištirpstančias dozuotas formas pagal 1 punktą, pagaminimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima sausą sumaišymą gaunant vaisto ir keturių pagalbinių medžiagų derinio, susidedančio iš superdezintegranto, disperguojančio agento, paskirstančio agento ir rišiklio, mišinį, šio mišinio suspaudimą tinkamu kompaktoriumi arba agregavimo įtaisu gaunant kompaktus arba gabaliukus ir šių kompaktų arba gabaliukų perleidimą per sieta gaunant granules.

10. Granulių pagaminimo būdas pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtą superdezintegrantą pasirenka iš grupės, susidedančios iš krospovidono, natrio kroskarmeliozės, natrio krakmolo glikoliato, žemus pakaitus turinčios hidroksipropilceliuliozės ir paželatininto krakmolo, minėtą disperguojantį agentą pasirenka iš grupės, susidedančios iš orto-, meta- ir alfa triklininio kalcio silikato, orto- ir meta- magnio trisilikato ir silikato rūgšties, minėtą paskirstantį agentą pasirenka iš grupės, susidedančios iš amorfinio silicio dioksido, rūkstančio silicio dioksido, diatomitinės žemės, talko, kaolino ir magnio aliuminio trisilikato, o minėtą rišiklį pasirenka iš grupės, susidedančios iš mikrokristalinės celiuliozės, hidroksipropilceliuliozės, etilceliuliozės, laktozės, manitolio ir kalcio fosfato.

11. Granulių pagaminimo būdas pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas superdezintegrantas yra krospovidonas, minėtas

disperguojantis agentas yra alfa triklininis kalcio silikatas, minėtas paskirstantis agentas yra amorfinis silicio dioksidas, o minėtas rišiklis yra mikrokristalinė celiuliozė.

12. Granulių pagaminimo būdas pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas disperguojantis agentas yra alfa triklininio kalcio silikato ir bent vieno kito farmacinės grynumo klasės kalcio silikato derinys.

13. Granulių pagaminimo būdas pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima dar ir minėtų granulių sumaišymo su papildomais kiekiais minėto superdezintegranto ir rišiklio stadiją, gaunant galutinį mišinį, tinkamą tiesioginiam presavimui į minėtas tabletes.

14. Būdas pagal 13 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtos granulės sudaro nuo maždaug 80 % iki maždaug 99 % minėto galutinio mišinio masės.

15. Staigiai ištirpstanti dozuota forma, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad pagaminta supresuojant granules pagal 9 punktą.

16. Staigiai ištirpstanti dozuota forma, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad pagaminta supresuojant granules pagal 10 punktą.

17. Staigiai ištirpstanti dozuota forma, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad pagaminta supresuojant granules pagal 13 punktą.

18. Staigiai ištirpstanti dozuota forma pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra tabletė, o minėtas vaistas yra entekaviras.

19. Staigiai ištirpstanti dozuota forma pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra tabletė, o minėtas vaistas yra cefprozilas.

20. Staigiai ištirpstanti dozuota forma pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra tabletė, o minėtas vaistas yra irbesartanas.

21. Staigiai ištirpstanti dozuota forma pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra tabletė, o minėtas vaistas yra aripiprazolas.

22. Staigiai ištirpstanti dozuota forma pagal 1 punktą, pagaminta sausai sumaišant į mišinį vaistą ir keturių pagalbinių medžiagų derinį, susidedantį iš superdezintegranto, disperguojančio agento, paskirstančio agento ir rišiklio, suspaudžiant šį mišinį tinkamu kompaktoriumi arba agregavimo įtaisu gaunant

kompaktus arba gabaliukus ir šiuos kompaktus arba gabaliukus perleidžiant per sieta gaunant granules.

23. Staigiai ištirpstanti farmacinė dozuota forma, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina vaistas ir keturių pagalbinių medžiagų derinys, susidedantis iš superdezintegranto, disperguojančio agento, paskirstančio agento ir rišiklio, kur minėtas superdezintegrantas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš krosipovidono, natrio kroskarmeliozės, natrio krakmolo glikoliato, žemus pakaitus turinčios hidroksipropilceliuliozės ir paželatininto krakmolo, minėtas disperguojantis agentas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš orto-, meta- ir alfa triklininio kalcio silikato, orto- ir meta- magnio trisilikato ir silikato rūgšties, o minėtas rišiklis yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš mikrokristalinės celiuliozės, hidroksipropilceliuliozės, etilceliuliozės, laktozės, manitolio ir kalcio fosfato.

24. Staigiai ištirpstanti dozuota forma pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra tabletė, o minėtas vaistas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš aripiprazolo, chlorfeniramino maleato, pseudoefedrino, difenhidramino HCl, fenilpropanolamino, cimetidino, loperamido, meklizino, entekaviro, cefprozilo, pravastatino, kaptoprilo, fosinoprilo, irbesartano, omapatrilato, gatifloksacino ir deskvinolono.