



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8403003**

Nederland

⑲ NL

⑤4 **Microingekapseld medicijn in een zoete matrix.**

⑤1 Int.Cl.: A61K 9/50.

⑦1 Aanvrager: Avner Rotman te Rehovot, Israël.

⑦4 Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.
Vereenigde Octroobureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8403003.

②2 Ingediend 2 oktober 1984.

③2 Voorrang vanaf 3 oktober 1983.

③3 Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).

③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 538801 .

⑥2 - -

④3 Ter inzage gelegd 1 mei 1985.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Titel: Microïngekapseld medicijn in een zoete matrix.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een wijze waarop medicijnen oraal toegediend kunnen worden bij kinderen of anderen op een prettige wijze waarbij de smaak van het medicijn totaal verborgen is. De uitvinding heeft meer in het bijzonder betrekking op een medicijn
5 dat in een vorm gebracht is die een dergelijke toediening mogelijk maakt.

Orale toediening van medicijnen is een van de populairste methoden van het toedienen van medicijnen in het lichaam aangezien het de zelf-medicatie van de patiënt mogelijk maakt. Bij het formuleren van farmaceutische preparaten is het van bijzonder groot belang dat het
10 middel een prettige smaak heeft. Vanwege de sterke, onaangename smaak van veel medicijnen is de waarde ervan aanzienlijk verminderd. Dit geldt met name bij de kindermedicijnen, maar het speelt ook een rol bij volwassenen. Teneinde de problemen van een onaangename smaak of zelfs een
15 vieze smaak te overwinnen, heeft men veel smaakstoffen gebruikt in medicijnen. Het is bijvoorbeeld zeer gebruikelijk veel kindermedicijnen toe te dienen in de vorm van een stroop voorzien van smaakstoffen. De smaakstoffen hebben echter slechts een maskerende werking en hebben geen of nauwelijks invloed op de uiteindelijke smaak. Een aantal medicijnen hebben een bijzonder bittere smaak en zelfs volwassenen aarzelen bij het
20 innemen. In veel van dergelijke gevallen kunnen zelfs stropen de bittere smaak niet maskeren, hetgeen derhalve een moeilijk farmaceutisch probleem schept.

Chocolade is een van de smaakstoffen die gebruikt zijn voor maskering. Voorbeelden van octrooien waarin chocolade gebruikt is in samenhang met medicijnen zijn de Amerikaanse octrooien 4.271.142 en 4.327.077
25 van Puglia et al, Amerikaans octrooi 3.697.641 van Ahrens, Amerikaans octrooi 199.139 van Clark, Brits octrooi 543.309 van Evans, en Australisch octrooi 7310/32 van Jones et al. Kindervitamines omhuld met chocolade zijn ook bekend en in de handel, maar in deze produkten zijn sommige
30 vitamines niet voldoende stabiel. Laxeermiddelen in chocolade zijn ook bekend. In al deze middelen is de onaangename smaak echter slechts gemaskeerd en de medicijnen hebben nog steeds een nadelige invloed op de smaak van de chocolade en de uiteindelijke smaak van het medicijn is

8403003

niet erg verbeterd. Bovendien kunnen stabiliteitsproblemen voorkomen vanwege het direkte contact van het medicijn met de chocolade.

Teneinde het vrijkomen van oraal toegediende geneesmiddelen in specifieke delen van het voedingskanaal mogelijk te maken, bijvoorbeeld
5 de maag of de darmen, zijn pillen ontwikkeld waarin de medicijnen beschermd worden met een gewenste omhulling. Een meer geavanceerde farmaceutische vorm voor dit doel is het microïngekapselde geneesmiddel waar één tablet (of grote capsule) bevat een paar honderd hele kleine (ongeveer 0,5-0,8 mm) capsules (zogenaamde microcapsules) waarin zich
10 het geneesmiddel bevindt. Het type omhulling van het geneesmiddel wordt gekozen in overeenstemming met de gewenste medicatie, en de gewenste vrijgavekarakteristieken.

Het is een doel van de onderhavige uitvinding een nieuwe vorm van medicatie voor orale toediening te verschaffen.

15 Een ander doel van de uitvinding is het verschaffen van een nieuwe vorm van medicijn voor orale toediening waarbij de onverteerbare smaak van het medicijn totaal geëlimineerd is. Een ander doel van de onderhavige uitvinding is een nieuwe vorm van medicijn te verschaffen die zeer goed bruikbaar is bij kinderen zowel als bij volwassenen. Weer een ander
20 doel van de onderhavige uitvinding is het verschaffen van een methode voor het toedienen van medicijnen aan kinderen die aangenaam is voor het kind. Deze en andere doelen worden volgens de onderhavige uitvinding bereikt door het toe te dienen geneesmiddel in microïngekapselde vorm te brengen en de microcapsules in een zachte zoete aangename matrix zoals
25 chocolade in te bedden. Door de combinatie van inkapseling van het geneesmiddel en de toepassing van de zachte zoete matrix, zoals chocolade, bereikt men zowel het doel van het voorkomen van de onaangename smaak die de geneesmiddelen kunnen bezitten en het doel van het overwinnen van het smaakprobleem dat kan opkomen als men het geneesmiddel zelf
30 probeert in te nemen. De inkapseling voorkomt de onaangename smaak die veel geneesmiddelen bezitten en de chocoladematrix dient als een middel om het smaakprobleem te overwinnen. Bovendien voorkomt de inkapseling dat het medicijn een bijsmaak geeft aan de chocolade zelf, hetgeen onvermijdelijk plaatsvindt als geneesmiddelen direkt met een chocolade-
35 matrix gemengd worden zonder eerst microïngekapseld te zijn. Bovendien

8403003

vermijdt men hierdoor het verlies aan stabiliteit van het medicijn door direct contact van het medicijn met de chocolade te vermijden.

Deze combinatie elimineert volledig de onaangename smaak van de medicijnen en de patiënt zal slechts de chocolade of andere zachte zoete matrix proeven. Het is duidelijk dat dit systeem superieur is boven enig
5 ander bestaand middel.

Als de zachte zoete matrix volgens de onderhavige uitvinding kan ieder aangenaam smakend voedingsmiddel toegepast worden, welk voedings-
middel fijngemaakt kan worden zonder veel kauwen en welk voedingsmiddel
10 gemakkelijk doorgeslikt wordt. Bij voorkeur is dit snoepgoed dat zoet-
van smaak is en gemakkelijk wordt geaccepteerd door het kind of de vol-
wassene. Alhoewel chocolade het geprefereerde matrixmateriaal is, kunnen
ook andere zachte zoete matrices toegepast worden zoals toffee, marsh-
mallows, pindakaas, johannesbrood, vaste yoghurt, of zelfs koekjes van
15 een geschikte consistentie, ieder afzonderlijk of in combinatie met
andere matrices. De matrix mag niet hard zijn zoals een hard snoepje,
aangezien de grote kracht die nodig is bij het kauwen van een dergelijke
matrix de microcapsules zou breken. Daarmee zou het doel van de onder-
havige uitvinding tenietgaan. Een zachte chocolade, zoals zoete of melk-
20 chocolade, is ideaal voor dit doel aangezien het niet nodig is veel te
kauwen teneinde de chocolade volledig fijn te maken. De chocolade en
ingebbede microcapsules kunnen fijngemaakt en doorgeslikt worden zonder
de microcapsules te breken.

De microcapsules dienen klein te zijn teneinde te zorgen voor een
25 gemakkelijke en aangename eetbaarheid. De grootte dient derhalve minder
dan 2 mm te zijn bij voorkeur minder dan 1 mm en meer in het bijzonder
in het gebied van 1 tot 100 micron. Hoe smaller de microcapsules zijn
des te minder waarschijnlijk is het dat zij opgemerkt worden door de
patiënt, en des te waarschijnlijker is het dat de capsules niet kapot
30 gekauwd worden en in hoofdzaak in tact doorgeslikt worden.

Allerlei soorten medicijnen zijn geschikt voor toepassing in de
microcapsules die volgens de onderhavige uitvinding toegepast worden.
Dergelijke medicijnen omvatten antibiotica en andere bactericiden,
pijnstillers, antihistaminen, congestieopheffende middelen, anti-
35 inflammatoire middelen, middelen tegen te hoge bloeddruk, hypnotiserende

8403003

middelen, kalmerende middelen, alkaloiden, diuretica, vaatverwijdende middelen, hormonen, vitaminen of andere medicijnen die regelmatig oraal toegediend worden. De medicijnen met een speciaal bittere smaak, zoals penicilline zijn natuurlijk bijzonder geschikt voor toepassing in de
5 onderhavige uitvinding.

Geschikte antibiotica omvatten penicillinen, cefalosporinen, tetracyclinen, chlooramfenicol, streptomycinen en macroliden. Geschikte volledig synthetische bactericiden omvatten nitrofurantoïne en de sulfonimiden. Geschikte anti-inflammatoire of pijnstillende middelen
10 omvatten aspirine en acetaminofeen. Geschikte psychotrope medicijnen omvatten -methyldopa en guanethidine. Geschikte diuretica omvatten aminofyline en acetazolamide.

Bactericiden omvatten benzylpenicilline, fenoxymethylpenicilline ampicilline en de pivaloyloxymethyl- of fthalyl esters, amoxycilline,
15 clocixilline, diclocixilline, fluclocixilline, carbenicilline, propi-cilline, methicilline, cefalexine, cefaloridine, cefaloglycine, cefalo-thin, tetracycline, oxytetracycline, chlorotetracycline, novobiocine, neomycine, chlooramfenicol, sulfathiazool, succinylsulfathiazool, sulfadimidine, streptomycine, erythromycine, "fusidic acid", griseoful-
20 vine, kanamycine, lincomycine, spiramycine, sulfamethoxypyridazine, sulfafenazool, salicylazosulfapyridine, sulfamethoxazool en trimetho-prine.

Bruikbare vitaminen of voedingsmiddeladditieven omvatten
25 thamine, nicotinamide, ascorbinezuur, pyridoxine, riboflavine, trypto-faan, pantothenaten, glycerofosfaten en mengsels van deze en andere vitaminen.

Andere medicijnen omvatten alcofenac, theofylline, hexobendine, xylamide, en 0-(4-methoxyfenylcarbomoyl)-3-diethylaminopropiofenonoxime.

Al deze medicijnen die in microïngekapselde vorm gebracht kunnen
30 worden, kunnen gebruikt worden als hun gebruikelijke zouten, hydraten en dergelijke.

Deze lijst heeft geenszins het doel inclusief en volledig omvattend te zijn aangezien ieder medicijn die in microïngekapselde vorm gebracht kan worden, in de vorm volgens de onderhavige uitvinding toe-
35 gediend kan worden.

8403003

In de onderhavige uitvinding kunnen allerlei soorten inkapselende middelen en methoden toegepast worden. De enige beperkingen aan het inkapselmateriaal zijn dat het actieve kernmateriaal niet in contact komt met de chocolade, of andere matrix, gedurende produktie of opslag, het moet niet-toxisch en onschuldig zijn, het moet mogelijk zijn dat het kernmateriaal vrij komt in de maag of het darmkanaal en het moet verdraagzaam zijn met de zoete matrix. Ieder capsulmateriaal bekend in de stand van de techniek kan toegepast worden in de onderhavige uitvinding, en iedere microïnkapselmethode kan toegepast worden. Zie bijvoorbeeld de microïnkapselmethoden die besproken zijn Sparks, R.E., "Micro-encapsulation", Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 3de druk, volume 15 (1981), blz. 470-493. Zoals wel bekend is, kan het microïnkapselmateriaal zo gekozen worden dat het middel gedurende langere tijd afgegeven wordt of dat het in een voorkeursgebied van de ingewanden vrijgegeven wordt (bijvoorbeeld maag of darm). Bij voorkeur wordt een methode gebruikt die ertoe leidt dat een zo hoog mogelijk gewichtspercentage van de microcapsules bestaat uit actief materiaal. In het Amerikaanse octrooi 4.016.254 wordt bijvoorbeeld een microïnkapselmethode beschreven waarin de microcapsules een gemiddelde diameter van 100 tot 300 μm hebben en die voor 94% tot 99,9% bestaan uit een medicijn omhuld met 0,01 tot 6% van een omhullingsmiddel. (zie ook Amerikaans octrooischrift 3.119.742. Iedere bekende of nog te ontwikkelen microïnkapselprocedure kan toegepast worden om het ingekapselde medicijn te maken voor toepassing in de onderhavige uitvinding. De uitvinding heeft geen betrekking op de technieken van microïnkapseling als zodanig, maar alleen op het gebruik van microcapsules van medicijn in een zachte zoete matrix zoals chocolade. De hoeveelheid microcapsules die in één enkele doseringseenheid gebracht wordt, zal afhangen van de gewenste dosering van de specifieke farmaceutica. Men kan bijvoorbeeld gemakkelijk 200 mg in microcapsulevorm brengen en dispergeren in één matriceenheid op een wijze dat het nauwelijks opgemerkt wordt door degene die de matrix eet. De maximale belading van microcapsules in de matrix zal in grote mate afhangen van de grootte van de microcapsules, hoe smaller de microcapsules des te groter is de hoeveelheid die aangebracht kan worden zonder dat deze op-

8403003

gemerkt wordt bij het innemen van de matrix. Bij zeer kleine microcapsules, bijvoorbeeld in de orde van grootte die toegepast wordt in "carbonless copy paper" is het mogelijk dat hoeveelheden zo hoog als 50% of zelfs meer gebruikt kan worden zonder de consistentie van de matrix nadelig te beïnvloeden. Als bijvoorbeeld de doseringsportie van de chocolade erg klein is, kan 500 mg medicijn in zeer kleine microcapsules aangebracht worden in 1 gram chocolade. Een dergelijke hoge beladingsgraad wordt echter niet geprefereerd, aangezien het vrijwel niet te vermijden is dat dan bij het kauwen een aanzienlijke breuk van de microcapsules optreedt. De beladingsgraad is bij voorkeur niet meer dan 25 tot 30% betrokken op het gewicht van de matrix en bij voorkeur minder dan 10%, afhankelijk van de gemiddelde dosering van het specifieke medicijn dat toegediend wordt en de gewenste grootte van de doseringseenheid van matrix. Een eenhops-dosering van matrix zal in het algemeen ongeveer 1 tot 15 g bedragen, afhankelijk van de dichtheid van de matrix.

Als de matrix bestaat uit chocolade worden de microcapsules bij voorkeur toegevoegd aan de chocolade bij de oorspronkelijke bereiding. Zoete chocolade en melkchocolade worden bijvoorbeeld vervaardigd door het mengen van cacaoboter, suiker, chocoladevloeistof en, voor melkchocolade, melk, of vaste melkstoffen. Deze worden dan fijngemaakt en dan onderworpen aan conchering. Conchering is een kneedproces waarin chocolade langzaam gemengd wordt terwijl vocht en vluchtige zuren ontsnappen en de overblijvende chocoladepasta glad gemaakt wordt. Concherings-temperaturen voor zoete chocolade liggen in het algemeen tussen 55 en 85°C en voor melkchocolade tussen 45 en 55°C. Het is gebruikelijk om smaakstoffenemulgatoren en dergelijke gedurende het concheren toe te voegen. Het meest geschiktste tijdstip om de microcapsules volgens de onderhavige uitvinding bij de bereiding van de chocolade toe te voegen is derhalve ook gedurende het concheren. Men moet er natuurlijk voor zorgen dat voldoende menging plaatsvindt teneinde een nagenoeg homogene bedeling van microcapsules te verkrijgen, zodat een nauwkeurige hoeveelheid medicijn aanwezig zal zijn in enige gekozen gewochtshoeveelheid chocolade.

Na het concheren wordt het produkt gestandaardiseerd, getemperd en vormgegeven onder toepassing van welbekende methoden.

De microcapsules behoeven uiteraard niet toegevoegd te worden

8403003

gedurende het concheren maar kunnen ook enig ander geschikt tijdstip gedurende de produktie van de chocolade toegevoegd worden. Ze kunnen ook toegevoegd worden door kant en klare chocolade te smelten, de microcapsules toe te voegen, te mengen totdat een homogeen mengsel verkregen wordt, gevolgd door een nieuwe vormgeving.

Het is duidelijk dat de methode van het toevoegen van de microcapsules aan de chocolade of andere zachte zoete matrix niet kritisch is en dat elke procedure gebruikt kan worden zolang in hoofdzaak homogene verdeling van microcapsules verkregen wordt.

10 VOORBEELD I

De microcapsules toegepast in dit voorbeeld zijn die van het in de handel verkrijgbare geneesmiddel "Contac", vervaardigd door Menley and James Laboratory (a Smith Kline Company). Elke capsule bevat 600 microcapsules, ieder met een diameter van ongeveer 0,5 tot 0,8 mm.

15 De microcapsules zijn vervaardigd door panomhulling. Iedere capsule (d.w.z. 600 microcapsules) bevatten 75 mg fenylpropanolaminehydrochloride en 8 mg chloorfeniraminemaleaat.

De 600 microcapsules van een Contac-capsule werden in chocolade ingebed door eerst een in de handel verkrijgbaar chocoladeblok te verwarmen tot smeltpunt (50°C) in een aluminium pan en dan de microcapsules toe te voegen en te mengen totdat een homogene verdeling van de capsules in de chocoladematrix was verkregen (ca. 3 minuten). De chocolade werd onmiddellijk afgekoeld en vormgegeven in een eenheid van ongeveer 32 mm x 20 mm x 9 mm.

25 Bij het kauwen van deze chocolade werd geen smaak van het geneesmiddel waargenomen vergeleken met de sterke smaak die waargenomen werd als de capsules gekauwd werden zonder de chocolade. Bovendien werden er bij het kauwen van chocoladestukjes nagenoeg geen korreltjes gevoeld.

Een monster van deze chocolade werd gedurende één maand bij kamertemperatuur opgeslagen en daarna visueel onderzocht, en de stabiliteit van het geneesmiddel werd door massaspectroscopie geanalyseerd.

30 Na één maand werd er geen verandering in de vorm of aantal ingebedde microcapsules waargenomen en 100% ervan kon herwonnen worden uit de chocoladematrix. Massaspectrometrische analyse van het ingebedde, inge-

8403003

1/2 kapselde geneesmiddel toonde aan dat het identiek was aan een control-
monster (d.w.z. originele microcapsules opgeslagen in een handelsver-
pakking). De introductie van de microcapsules in de chocoladematrix had
derhalve geen invloed op de stabiliteit of de chemische of fysische
5 toestand van het geneesmiddel in de microcapsules.

VOORBEELD II

De microcapsules die in dit voorbeeld toegepast zijn waren die
van het handelsgeneesmiddel "Sudafed, S.A.", vervaardigd door Burroughs
Wellcome Co. Elke capsule bevat ongeveer 300 microcapsules (diameter
10 0,6-0,9 mm). Iedere grote capsule bevat 120 mg pseudoëfedrinehydrochlo-
ride. Deze microcapsules werden in één enkele normale chocoladeëenheid
ingebracht op de wijze beschreven in voorbeeld I. Bij kauwen en door-
slikken van het chocoladetablet werd geen onaangename smaak van het
geneesmiddel waargenomen.

VOORBEELD III

Microcapsules van aspirine, omhuld met een gehydrolyseerde
proteïne (gelatine) met een gemiddelde diameter van 1,7 μ tot 2,0 μ ,
waarbij iedere microcapsule voor 99% uit aspirine bestaat, zijn ver-
vaardigd op de wijze beschreven in voorbeeld 59 van Amerikaans
20 octrooi 4.016.254. 40,4 g van dergelijke microcapsules worden toege-
voegd aan 1 kg melkchocolade gedurende het conchieren daarvan. Nadat
een homogeen mengsel verkregen is, wordt de chocolade gestandaardiseerd
en getemperd op een bekende methode en daarna in vormen gegoten teneinde
eenheden van ongeveer 5 g elk te verkrijgen. Elke eenheid bevat micro-
25 capsules waarin 200 mg aspirine aanwezig is. De chocoladeëenheden kunnen
gekauwd en doorgeslikt worden zonder dat de onaangename smaak van
aspirine waarneembaar is.

VOORBEELD IV

Microcapsules van aspirine omhuld met hydroxyfenylmethylcellulose
30 worden bereid onder toepassing van de volledig metalen, conische
Uni-Glatt 4"-Wurster apparatuur. De gemiddelde grootte van de aspirine
microcapsules was 80-180 μ , waarbij elke microcapsule bestond uit
93% aspirine en 7% omhulling.

8403003

Onder dezelfde condities werd een omhulling uitgevoerd onder toepassing van celluloseacetylftalaat als omhullend materiaal.

De aldus bereide microcapsules werden ingebed in chocolade (100 mg ingekapseld materiaal per 1,5 g chocolade) op de wijze beschreven in voorbeeld I. Bij het kauwen en doorslikken van het chocoladetablet werd geen onaangename smaak van het geneesmiddel waargenomen.

VOORBEELD V

Acetaminofeen werd ingekapseld in 2,4% ethylcellulose (Ethocel) en 1,0% hydroxypropylmethylcelluloseftalaat (HP 50). Deze omhulling werd uitgevoerd in het Aeromatic Strea-I gefluïdiseerd bedapparaat. De gemiddelde grootte van de verkregen microcapsules was 80-120 μ . De microcapsules werden ingebed in chocolade (100 mg ingekapseld materiaal per 1,5 g chocolade) op de wijze beschreven in voorbeeld I. Bij het kauwen en doorslikken van het chocoladetablet werd geen onaangename smaak van het geneesmiddel waargenomen.

VOORBEELDEN VI - XIII

De volgende geneesmiddelen, ieder in ingekapselde vorm met een diameter van ongeveer 500-600 μ werden ingebed in 1,5 g chocolade in de aangegeven doseringen. In elk voorbeeld werd geen onaangename smaak van het geneesmiddel waargenomen bij het kauwen en doorslikken van de chocoladeformulering.

<u>Voorbeeld</u>	<u>Actief middel</u>	<u>Doseringseenheid</u>
VI	Theofylline	200 mg
VII	Chloorpromazinehydrochloride	75 mg
25 VIII	Chloorfeniraminemaleaat	8 mg
IX	Erythromycine	250 mg
X	Fenosulfaat	167 mg
XI	Nitroglycerine	2,5 mg
XII	Papverinehydrochloride	150 mg
30 XIII	Niacine	250 mg

Het zal duidelijk zijn voor de deskundige dat diverse veranderingen aangebracht kunnen worden zonder af te wijken van de uitvindingsgedachte, en de uitvinding wordt niet beschouwd als beperkt te zijn tot datgene wat specifiek in de beschrijving aangegeven is.

8403003

C O N C L U S I E S

=====

1. Een doseringsvorm voor de orale toediening van een farmaceutisch actief middel, omvattende een microïngekapseld actief middel ingebed in een zachte zoete eetbare matrix.
2. Een doseringsvorm volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat een
5 voldoende hoeveelheid microïngekapseld actief middel aanwezig is in genoemde matrix teneinde een doseringseenheid van genoemd actief middel in iedere eenheid van genoemde matrix te verschaffen.
3. Een doseringsvorm volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat genoemde zachte zoete eetbare matrix zo zacht is dat hij fijngemaakt kan
10 worden zonder wezenlijk kauwen.
4. Een doseringsvorm volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de matrix gekozen wordt uit een groep bestaande uit chocolade, toffee, marshmallows, pindakaas, johannesbrood en vaste yoghurt.
5. Een doseringsvorm volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat ge-
15 noemde matrix chocolade is.
6. Een doseringsvorm volgens conclusie 5, met het kenmerk, dat genoemde matrix zoete chocolade of melkchocolade is.
7. Een doseringsvorm volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat genoemd actief middel gekozen is uit bactericiden, pijnstillende middelen, antihistamine, congestieopheffende middelen, anti-inflammatoire middelen,
20 middelen tegen hoge bloeddruk, hypnotiserende middelen, kalmerende middelen, alkaloiden, diuretica, vaatverwijdende middelen, hormonen en vitaminen.
8. Een doseringsvorm volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat ge-
25 noemde microcapsules van het actieve middel een diameter van minder dan 1 mm hebben.
9. Een doseringsvorm volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat genoemde microcapsules van het actieve middel een diameter van ongeveer 1 - 100 micron hebben.
- 30 10. Een doseringsvorm volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het actieve middel is ingekapseld in een materiaal dat verhindert dat het actieve middel in contact komt met genoemde matrix gedurende de produktie en opslag van de ingebedde matrix voorafgaand aan het gebruik, dat het

8403003

materiaal niet-toxisch en onschuldig is, en de vrijgave van het actieve middel toestaat in de maag of het maagdarmkanaal na inname.

11. Een methode voor de orale toediening van een farmaceutisch actief middel zonder onaangename smaak omvattende oraal toedienen aan de patiënt van een doseringseenheid van een doseringsvorm volgens conclusie 1.
12. Een methode volgens conclusie 11, met het kenmerk, dat de patiënt een kind is.
13. Een methode voor de bereiding van een doseringsvorm voor de orale toediening van een farmaceutisch actief middel, omvattende het micro-inkapselen van het actieve middel en het inbedden van dit microïngekap-selde actieve middel in een zachte zoete aangename matrix.

8403003