

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRUMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1998-3659**
(22) Přihlášeno: **06.05.1997**
(30) Právo přednosti: **13.05.1996 EP 1996/96810303**
(40) Zveřejněno: **17.02.1999**
(**Věstník č. 2/1999**)
(47) Uděleno: **13.06.2007**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **25.07.2007**
(**Věstník č. 30/2007**)
(86) PCT číslo: **PCT/EP1997/002299**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1997/042941**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
EP 290229, EP 432956, WO 9600070, US 4680323

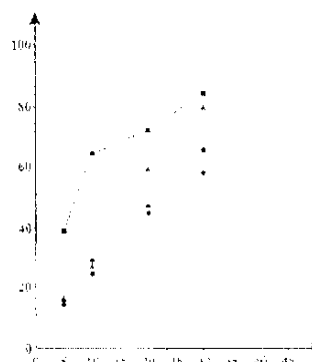
(73) Majitel patentu:
NOVARTIS CONSUMER HEALTH S. A., Nyon, CH

(72) Původce:
Ventouras Kimon, Le Lignon, CH

(74) Zastupce:
Ing. Jan Kubát, Přístavní 24, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:
Pomalů se rozpádající pastilka

(57) Anotace:
Pomalů se rozpádající pastilka sestává z dobře promísené směsi
(a) rozpustného plniva v množství 50 až 99 % hmotnostních celkové směsi, přičemž toto rozpustné plnivo je vybráno ze skupiny sestávající z maltitolu, xylitolu, sorbitolu, mannitolu, laktózy, dextrózy, sacharózy, fruktózy a jakékoliv jejich směsi.
(b) nerozpustného filmotvorného činidla, které je schopno tvořit nerozpustnou matici, přičemž toto nerozpustné filmotvorné činidlo je vybráno ze skupiny zahrnující polyakryláty, ethylecelulózu, polyvinylchlorid, acetát celulózy, acetát-ftalát celulózy, šelak a jakoukoliv jejich směs.
(c) nadouvatelného polymeru, vybraného ze skupiny zahrnující xanthanovou gumu, guarovou gumu, alginovou kyselinu nebo její sůl, pektiny, polyvinylalkohol, polysacharidy, nadouvatelné deriváty celulózy a jakoukoliv jejich směs.
(d) popřípadě účinné látky a
(e) popřípadě běžných pomocných látek. Tento systém umožňuje dodávání účinné látky ústní sliznici pro prodlouženou dobu, například od 15 minut do 90 minut.



Pomalů se rozpádající pastilka

Oblast techniky

5

Vynález se týká pomalu se rozpádajících pastilek, které mají příjemné organoleptické vlastnosti, což znamená, že uživatel má příjemný pocit v ústech při jejich cucání. Přidá-li se do této směsi účinná látka, zejména farmaceuticky účinná látka, získá se systém pro dodávání látek ústy, který umožňuje účinnou látku pomalu a kontrolovaným způsobem, například s téměř nulovým stupněm uvolňování.

10

Dosavadní stav techniky

15

Dodávání léčiva ústní sliznicí je velmi dobře známým a běžným způsobem podávání určitých účinných látek pro buď lokální nebo systemické působení. Na trhu jsou již po mnoho let k dostání žvýkací tablety, pastilky nebo jiné podobné orální dávkové formy. Tyto galenické formy často obsahují rozpustné ředidlo, jako je cukr, laktóza, mannitol nebo sorbitol, a pojivo. Obvykle se přidávají mazadla, příchutě, sladící činidla, ochucovadla a jedna nebo více účinných látek, které se nezlepšují tabletovací vlastnosti směsi. Tyto formy se rozpouštějí relativně rychle najednou v ústech, buď během několika sekund nebo až do 10 minut, a dodávají do ústní dutiny tak jak rozpustné tak nerozpustné účinné látky.

20

25

Na trhu jsou také k dostání žvýkací gumy. Jsou často používány tak, aby zvýšily dobu, po kterou se účinná látka dodává do ústní dutiny, což může být až více než půl hodiny. Avšak tyto formy mají také své nevýhody, přestože jsou populární a použitelné pro některá léčiva, například fluoridové doplňky, nikotin atd. Jednou z velkých nevýhod je to, že se chuť rychle v ústech mění – často pouze po několika minutách žvýkání – v důsledku rychlého uvolňování příchutí a sladidel, k němuž dochází během žvýkání. Kromě toho žvýkací guma není šetrná forma podávání léčiva a může být nepříjemné a vyčerpávající žvýkat po dlouhou dobu několikrát denně.

30

Podstata vynálezu

35

Vynález se týká nového systému pro bukalní podání, který umožňuje podávání rozpustné nebo nerozpustné účinné látky ústní sliznicí po prodlouženou dobu. Podávání probíhá při kontrolovaném uvolňování během doby od 15 minut až do 90 minut nebo i po delší dobu.

40

Podstatou vynálezu je systém pro bukalní podání ve formě pomalu se rozpádající pastilky, které sestává z dobře promísené směsi (nerozpustné matrice vytvořené z)

(a) rozpustného plniva v množství od 50 až do 99 % hmotnostních celkové směsi, přičemž toto rozpustné plnivo je vybráno ze skupiny sestávající z maltitolu, xylitolu, sorbitolu, mannitolu, laktózy, dextrózy, sacharózy, fruktozy a jakékoliv jejich směsi,

45

(b) nerozpustného filmotvorného činidla, které je schopno tvořit nerozpustnou matici, přičemž toto nerozpustné filmotvorné činidlo je vybráno ze skupiny zahrnující polyakryláty, ethylcelulózu, polyvinylchlorid, acetát celulózy, acetát-ftalát celulózy, šelak a jakoukoliv jejich směs,

(c) nadouvateľného polymeru, vybraného ze skupiny zahrnující xanthanovou gumu, guarovou gumu, alginovou kyselinu nebo její sůl, pektiny, polyvinylalkohol, polysacharidy, nadouvateľné deriváty celulózy a jakoukoliv jejich směs,

50

(d) popřípadě účinné látky a

(e) popřípadě běžných pomocných látek.

Jako rozpustné plnivo (a) se použije cukr nebo sladidlo prosté cukru, a to ze skupiny zahrnující maltitol, xylitol, sorbitol, mannitol, laktózu, dextrózu, sacharózu a fruktózu, a jakoukoliv jejich směs, například směs xylitolu a sorbitolu, jako je Xylisorb^(R). Výhodnými jako rozpustné plnivo (a) jsou maltitol, xylitol, mannitol, dextróza nebo fruktóza, nebo jakákoliv jejich směs. Zejména výhodným plnivem (a) je maltitol, xylitol nebo mannitol, nebo jakákoliv jejich směs, zejména maltitol nebo xylitol, nebo jakákoliv jejich směs. Dalším výhodným rozpustným plnivem (a) je maltitol, xylitol, sorbitol nebo mannitol, nebo jakákoliv jejich směs.

Rozpustné plnivo (a) je přítomno výhodně v množství od 50 až do 95, ještě výhodněji v množství více než 55 až do 95, obzvláště od 70 až do 95 a zejména od 80 až do 95 % hmotnostních celkové směsi.

Jako nerozpustné filmotvorné činidlo (b), které je schopno tvořit nerozpustnou matici, lze použít například polyakryláty, což znamená homopolymery nebo kopolymery alkylesterů, zejména methylesterů a ethylesterů, ale také například substituovaných alkylesterů, jako jsou dimethylaminoethylestery, akrylové kyseliny a/nebo methakrylové kyseliny, například produkty Eudragit^(R), jako jsou Eudragit^(R) S, Eudragit^(R) NE, Eudragit^(R) E nebo Eudragit^(R) L, od firmy Roehm Pharma GmbH, Darmstadt (Německo). Dalšími nerozpustnými filmotvornými činidly jsou například ethylcelulóza, například produkty Aquacoat^(R), jako je Aquacoat^(R) ECD 30 od firmy FMC corp., Philadelphia (USA), polyvinylchlorid, acetát celulózy, acetát-ftalát celulózy nebo šalek. Jako nerozpustné filmotvorné činidlo (b) lze také použít směsi více než jedné z uvedených látek.

Výhodnými nerozpustnými filmotvornými činidly (b) jsou polyakryláty a zejména takové polyakryláty, které jsou ve formě vodné disperze, například Eudragit^(R) Ne 30D.

Nerozpustné filmotvorné činidlo (b) je obvykle přítomno v množství od 0,5 až do 30, zejména od 0,5 až do 24 a obzvláště od 3 až do 10 % hmotnostních celkové směsi.

Při přípravě systému pro bukalní podání podle vynálezu se nerozpustné filmotvorné činidlo (b), které je schopno tvořit nerozpustnou matici, aplikuje například jako vhodná disperze (pseudo-latex) nebo jako nevodná disperze (za použití organického rozpouštědla) nebo místo disperzí jako vodný nebo nevodný roztok, popřípadě v pevné formě.

Aby se předešlo nedorozumění, filmotvorné činidlo (b) se zde používá ne jako činidlo tvořící jakýkoliv film nebo povlak, ale je důkladně smíšeno s ostatními složkami za vzniku nerozpustné matrice, to je pastilky.

Jako nadouvatelný polymer (c) lze použít přírodně se vyskytující nebo synteticky připravený nadouvatelný polymer, který je z toxikologického hlediska přijatelný, a to ze skupiny zahrnující xanthanovou gumu, guarovou gumu, alginovou kyselinu a její soli, jako je alginát sodný, pektiny, polyvinylalkohol, polysacharidy, například dextransy, a nadouvatelné celulózové deriváty, jako je sodná nebo vápenatá sůl karboxymethylcelulózy, například z řady Methocel^(R) od firmy Dow Chem, Midland (USA), hydroxyethylcelulóza, například Klucel^(R), nebo hydroxypropylcelulóza. Jako nadouvatelný polymer (c) lze také použít směsi více než jedné z výše uvedených látek.

Výhodnými nadouvatelnými polymery (c) jsou xanthanová guma, guarová guma, kyselina alginová nebo její soli, jako je alginát sodný, a nadouvatelné deriváty celulózy, jako je sodná nebo vápenatá sůl karboxymethylcelulózy, hydroxypropylmethylcelulóza, hydroxyethylcelulóza nebo hydroxypropylcelulóza.

Zejména výhodným nadouvatelným polymerem (c) je xanthanová guma.

Nadouvatelný polymer (c) je obvykle přítomen v množství od 0,5 až do 30, zejména od 0,5 až do 24 a obzvláště od 3 až do 10 % hmotnostních celkové směsi.

Účinnou látkou (d) je například farmaceuticky účinná látka. Může ji být jakákoliv látka ze třídy farmaceuticky účinných látek, které lze podávat orálně nebo ústní sliznicí. Farmaceuticky účinnými látkami jsou také například nikotin a jeho soli a jeho deriváty používané jako prostředek pro odvykání kouření. Jako farmaceuticky účinné látky, které přicházejí v úvahu, lze uvést například nikotin a jeho soli a jeho deriváty, například nikotintartarát nebo nikotinpolacrillex (což je pryskyřičný komplex obsahující nikotin, například 10 nebo 20 % hmotnostních nikotinu), zejména nikotintartarát, dále hormony, například melatonin, fluoridové doplňky, například fluorid sodný nebo jiné fluoridové soli, lokální dezinfekční prostředky, například benzoxoniumchlorid, chlordexidin nebo benzalkoniumchlorid, lokální anestetika, například lidokain, benzokain, novokain nebo nuperkain, analgetika a/nebo protizánětlivá činidla, například acetylsalicylová kyselina, diclofenac, paracetamol, nebo ibuprofen, antacida, antiemetika, činidla proti zubnímu povlaku, činidla proti aftám, antagonisty H_2 -receptorů, například ranitidin nebo cimetidin, přípravky obsahující bakterie, zejména bakterie vybrané z rodu *Lactobacillus* a/nebo *Bifidobacterii*, antibiotika, anorektika, antiastmatika, antidiuretika, antimigrénové prostředky, antipastika, sedativa, antihyperaktivní činidla, sedativa, antihistaminika, látky snižující překrvení, betablokátory a jejich kombinace.

Popřípadě přítomné obvyklé pomocné látky (e) jsou známy ze stavu techniky a jsou to mazadla, příchutě, vůně, sladidla, barviva, pufrovací činidla, okyselovací činidla, ředidla, ochranné látky, látky usnadňující klouzání, například oxid křemičitý, a podobně.

Systém pro bukalní podání podle vynálezu umožňuje kontrolované rozpadání pastilky v ústech následkem cucání, aniž by se pastilka rozpadla, spolu s příjemnými organoleptickými vlastnostmi a téměř nulovým stupněm uvolňování účinné složky. Výraz „téměř nulové uvolňování“ znamená, že závislost doby uvolňování je lineární (viz obr. 1, který uvádí diagramy uvolňování nikotinu z různých formulací pastilek po „testu cucání“ o průměrného počtu ($n=6$) zdravých dobrovolníků, kde na ose x je vynesena doba v minutách a na ose y jsou vynesena procenta uvolňování, přičemž trojúhelníček znamená formulaci 1, $n=6$, tečka znamená formulaci 2, $n=6$, kosočtvereček znamená formulaci 3, $n=6$ a čtvereček znamená formulaci 4, $n=6$).

Připraví-li se systém pro bukalní podání látek ústy pouze ze směsi rozpustného plniva (a) s nerozpustným filmotvorným činidlem (b), tedy bez nadouvateľného polymeru (c), získají se pastilky, které sice mají prodloužené uvolňování, ale mají také nepříjemné organoleptické vlastnosti. Speciálně během cucání zůstává nerozpustné filmotvorné činidlo v ústech jeho nerozpustné vlákno, které má nepříjemnou chuť a konzistenci.

Připraví-li se systém pro bukalní podání pouze ze směsi rozpustného plniva (a) s nadouvateľným polymerem (c), tedy bez nerozpustného filmotvorného činidla, lisováním, získají se pastilky, které mají prodloužené uvolňování, ale které způsobují nepříjemný pocit nadouvání a gelování v ústech. Kromě toho tyto pastilky jsou snadno rozpadatelné v ústech a jsou velmi ovlivněny cucáním, což se často projeví během prvních 10 minut po podání pastilky.

Naopak při cucání pastilek podle vynálezu nadouvateľný polymer (c) bobtná pouze na povrchu vlhké pastilky. Malé kousky nadouvateľného polymeru (c) (to je gelovacího činidla) se rozpadají s povrchu pastilky spolu s nerozpustným filmotvorným činidlem (b). Směs rozpadlých částic (c) a (b) není v ústech vnímatelná. Velikost rozpadatelné pastilky se zmenšuje, avšak její tvar zůstává nezměněn až do konce cucání. Jinými slovy rozpadatelná pastilka se neláme až do té doby, až je nakonec úplně rozpadlá a rozpuštěná. Kromě toho, jak bylo již uvedeno výše, uvolňování z pastilky je téměř konstantní (nulový stupeň uvolňování). Tyto závěry byly potvrzeny při provádění sacích testů, které byly prováděny u zdravých dobrovolníků (viz obr. 1, zejména formulace 1 a 2).

Nové orální nadouvateľné dávkové formy podle vynálezu lze formulovat tak, aby byly více nebo méně pomalu rozpadatelné v ústech podle požadovaného diagramu uvolňování (srovnej obr. 1, formulace 1 a 2). Pomaleji se rozpadající pastilka se získá tehdy, jestliže se množství nerozpust-

ného filmotvorného činidla (b), například polyakrylátové disperze, a/nebo množství nadouvatelného polymeru (c), například xynthanové gumy, zvyšuje.

5 Tak bylo s překvapením zjištěno, že směs tří hlavních složek (a), (b) a (c) poskytuje pastilky s kontrolovaným uvolňováním 1) se zlepšeným zpožděným uvolňováním způsobeným rozpádáním a difuzí, 2) s téměř nulovým stupněm uvolňování (viz obr. 1, formulace 1 a 2), a 3) s příjemnými organoleptickými vlastnostmi.

10 Pomalu se rozpadávací pastilky nesmí být zaměňovány s tvrdými cukrovkami (jako „bombóny“), které jsou tvrdé, neobtnají a obvykle obsahují zkapalněné cukry, jako je kukuřičný sirup.

Systém pro dodávání látek ústy podle vynálezu lze připravovat několika různými výrobními postupy, například

15 1) tradičním vlhkým granulačním postupem smícháním všech složek a následným lisováním, nebo

2) dvoustupňovým postupem sestávajícím z granulačního stupně pouze některých složek, po kterém následuje přidání dalších složek, například účinné látky, v externí fázi (viz formulace 1, 2, 3 a 5) a následné lisování, nebo

20 3) přímým lisováním bez granulačního stupně (viz formulace 4).

Všechny uvedené postupy mají společný konečný lisovací postup. Tak se v zásadě pastilky podle předloženého vynálezu výhodně připraví lisováním směsi složek (a), (b), (c), (d) a (e).

25 Následující příklady předložený vynález blíže objasňují, aniž by jej jakýmkoliv způsobem omezovaly.

Příklady provedení vynálezu

30

Formulace 1: Složení (pro 100 pastilek):

nikotintartrát dihydrát	3,07 g
maltitol	880,0 g
hydrogenuhlíčan sodný	20,0 g
35 polyakrylátová disperze 30%	50,0 g (suchá hmota)
xanthanová guma	40,0 g
koloidní bezvodý oxid křemičitý	15,0 g
stearát hořečnatý	20,0 g

40 Výrobní postup:

Ve fluidní vrstvě se smísí maltitol, uhličitán sodný a 2/3 koloidního bezvodého oxidu křemičitého. Tato směs se granulace s polyakrylátovou disperzí za použití granulace v protiproudé fluidní vrstvě. Suché granule se smísí s nikotintartrátem, xanthanovou gumou, zbylou 1/3 koloidního bezvodého oxidu křemičitého a stearátem hořečnatým. Tato směs se vylisuje za vzniku 15mm bikonvexních kulatých pastilek s hmotností asi 1028 mg.

Formulace 2: Složení (pro 1000 pastilek):

nikotintartrát dihydrát	3,07 g
50 maltitol	880,0 g
bezvodý uhličitán sodný	40,0 g
polyakrylátová disperze 30%	70,0 g (suchá hmota)

	xanthanová guma	60,0 g
	koloidní bezvodý oxid křemičitý	15,0 g
	máta peprná	30,0 g
	levomenthol	3,0
5	sodná sůl sacharinu	5,0 g
	stearát hořečnatý	20,0 g

Výrobní postup:

10 Ve fluidní vrstvě se smísí maltitol, bezvodý uhličitan sodný a 2/3 koloidního bezvodého oxidu křemičitého. Tato směs se granuluje s polyakrylátovou disperzí za použití granulace v protiproudé fluidní vrstvě. Suché granule se smísí s nikotintartrátem, xanthanovou gumou, zbylou 1/3 koloidního bezvodého oxidu křemičitého, levomentholem, mátou peprnou, sodnou solí sacharinu a stearátem hořečnatým. Tato směs se vylisuje za vzniku 15mm bikonvexních kulatých pastilek s hmotností asi 1126 mg.

15

Formulace 3: Sloužení (pro 1000 pastilek):

	nikotintartrát dihydrát	3,07 g
	xylitol	880,0 g
20	bezvodý uhličitan sodný	40,0 g
	polyakrylátová disperze 30%	50,0 g (suchá hmota)
	xanthanová guma	40,0 g
	koloidní bezvodý oxid křemičitý	15,0 g
	skořicová příchut'	15,0 g
25	sodná sůl sacharinu	5,0 g
	stearát hořečnatý	20,0 g

Výrobní postup:

30 Ve fluidní vrstvě se smísí xylitol, bezvodý uhličitan sodný a 2/3 koloidního bezvodého oxidu křemičitého. Tato směs se granuluje s polyakrylátovou disperzí za použití granulace v protiproudé fluidní vrstvě. Suché granule se smísí s nikotintartrátem, xanthanovou gumou, zbylou 1/3 koloidního bezvodého oxidu křemičitého, skořicovou příchutí, sodnou solí sacharinu a stearátem hořečnatým. Tato směs se vylisuje za vzniku 15mm bikonvexních kulatých pastilek s hmotností asi 1068 mg.

35

Formulace 4: Složení (pro 1000 pastilek):

	nikotintartrát dihydrát	3,07 g
	Xylisorb ^(R) (směs xylitolu a sorbitolu)	850,0 g
40	bezvodý uhličitan sodný	40,0 g
	Eudragit S-100 ^(R)	100,0 g
	xanthanová guma	40,0 g
	koloidní bezvodý oxid křemičitý	5,0 g
	máta peprná	30,0 g
45	levomenthol	3,0 g
	sodná sůl sacharinu	5,0 g
	stearát hořečnatý	20,0 g

Výrobní postup:

50 Všechny složky kromě stearátu hořečnatého se smísí a prosíjí se zařízením Frewitt se sítím o velikosti otvorů 0,63 mm. Přidá se stearát hořečnatý a mísí se po dobu 5 minut. Tato směs se vylisuje za vzniku 15mm bikonvexních kulatých pastilek s hmotností asi 1096 mg.

Formulace 5: Složení (pro 1000 pastilek):

	nikotintartrát dihydrát	3,07 g
5	maltitol	880,0 g
	uhličitan sodný	10,0 g
	hydrogenuhlíčan sodný	20,0 g
	polyakrylátová disperze 30 %	50,0 g (suchá hmota)
	xanthanová guma	40,0 g
10	koloidní bezvodý oxid křemičitý	15,0 g
	levomethol	3,0 g
	olej z máty peprné	5,0 g
	aspartam	10,0 g
	stearát hořečnatý	20,0 g

15

Výrobní postup:

Ve fluidní vrstvě se smísí maltitol, uhličitan sodný, hydrogenuhlíčan sodný a 2/3 koloidního bezvodého oxidu křemičitého. Tato směs se granuluje s polyakrylátovou disperzí za použití granulace v protiproudé fluidní vrstvě. Suché granule se smísí s nikotintartrátem, xanthanovou gumou, zbylou 1/3 koloidního bezvodého oxidu křemičitého, stearátem hořečnatým, levometholem, olejem z máty peprné a aspartamem. Tato směs se vylisuje za vzniku 15mm bikonvexních kulatých pastilek s hmotností asi 1056 mg.

25

PATENTOVÉ NÁROKY

30 1. Pomalu se rozpadající pastilka, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že sestává z dobře promísené směsi

(a) rozpustného plniva v množství od 50 do 99 % hmotnostních celkové směsi, přičemž toto rozpustné plnivo je vybráno ze skupiny sestávající z maltitolu, xylitolu, sorbitolu, mannitolu, laktózy, dextrózy, sacharózy, fruktózy a jakékoliv jejich směsi,

35 (b) nerozpustného filmotvorného činidla, které je schopno tvořit nerozpustnou matici, přičemž toto nerozpustné filmotvorné činidlo je vybráno ze skupiny zahrnující polyakryláty, ethylcelulózu, polyvinylchlorid, acetát celulózy, acetát-ftalát celulózy, šelak a jakoukoliv jejich směs,

(c) nadouvatelného polymeru, vybraného ze skupiny zahrnující xanthanovou gumu, guarovou gumu, alginovou kyselinu nebo její sůl, pektiny, polyvinylalkohol, polysacharidy, nadouvatelné deriváty celulózy a jakoukoliv jejich směs,

40 (d) popřípadě účinné látky a

(e) popřípadě běžných pomocných látek.

2. Pastilka podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že sestává z

45 (a) rozpustného plniva v množství od 50 do 99 % hmotnostních celkové směsi, přičemž toto rozpustné plnivo je vybráno ze skupiny sestávající z maltitolu, xylitolu, mannitolu, dextrózy, fruktózy a jakékoliv jejich směsi,

(b) nerozpustného filmotvorného činidla, které je schopno tvořit nerozpustnou matici, přičemž toto nerozpustné filmotvorné činidlo je vybráno ze skupiny zahrnující polyakryláty, ethylcelulózu, polyvinylchlorid, acetát celulózy, acetát-ftalát celulózy, šelak a jakoukoliv jejich směs,

50

(c) nadouvatelného polymeru, vybraného ze skupiny zahrnující xanthanovou gumu, guarovou gumu, alginovou kyselinu nebo jejich sůl, nadouvatelný derivát celulózy vybraný ze skupiny zahrnující sodnou nebo vápenatou sůl karboxymethylcelulózy, hydroxypropylmethylcelulózu, hydroxyethylcelulózu a hydroxypropylcelulózu a jakoukoliv jejich směs,

5 (d) popřípadě účinné látky a

(e) popřípadě běžných pomocných látek.

3. Pastilka podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že rozpustné plnivo je vybráno ze skupiny sestávající z maltitolu, xylitolu, mannitolu a jakékoliv jejich směsi.

10

4. Pastilka podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že nerozpustným filmotvorným činidlem, schopným tvořit nerozpustnou matici, jsou polyakryláty.

5. Pastilka podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že sestává z

15

(a) rozpustného plniva v množství od 50 do 99 % hmotnostních celkové směsi, přičemž toto rozpustné plnivo je vybráno ze skupiny sestávající z maltitolu, xylitolu a jakékoliv jejich směsi,

(b) nerozpustného filmotvorného činidla, které je schopno tvořit nerozpustnou matici, přičemž tímto nerozpustným filmotvorným činidlem jsou polyakryláty,

(c) nadouvatelného polymeru, kterým je xanthanová guma,

20

(d) popřípadě účinné látky a

(e) popřípadě běžných pomocných látek.

6. Pastilka podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že rozpustné plnivo je přítomno v množství od 50 až do 95 % hmotnostních celkové směsi.

25

7. Pastilka podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že rozpustné plnivo je přítomno v množství více než 70 až do 95 % hmotnostních celkové směsi.

30

8. Pastilka podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že rozpustné plnivo je přítomno v množství více než 80 až do 95 % hmotnostních celkové směsi.

9. Pastilka podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8, **vyznačující se tím**, že je přítomna složka (d) a znamená alespoň jednu farmaceuticky účinnou látku, kterou lze podávat orálně nebo ústní sliznicí.

35

10. Pastilka podle nároku 9, **vyznačující se tím**, že složkou (d) je nikotin nebo jeho sůl nebo jeho derivát.

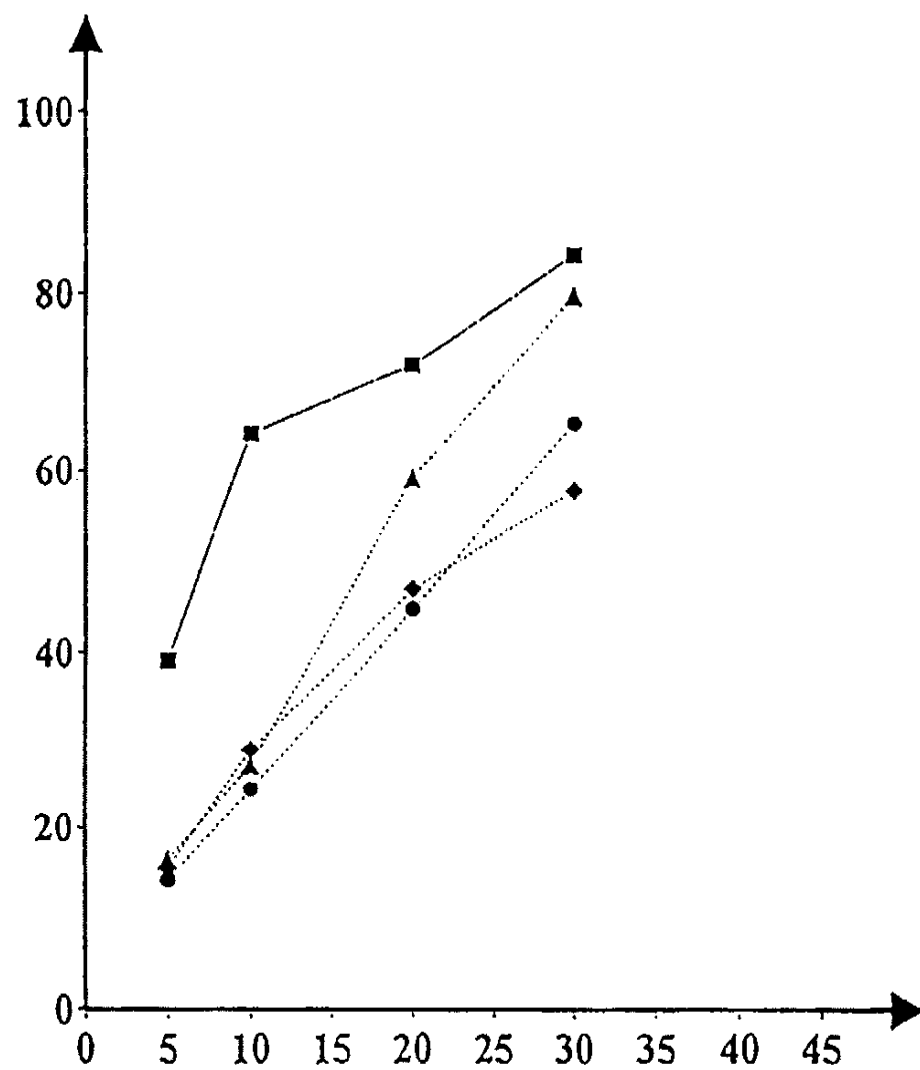
11. Pastilka podle nároku 10, **vyznačující se tím**, že složkou (d) je nikotintartrát.

40

12. Pastilka podle nároku 9, **vyznačující se tím**, že složka (d) je vybrána ze skupiny sestávající z fluoridového doplňku, melatoninu, směsi benzoxoniumchloridu a lidokainu, antacida, antiemetika, analgetika a činidla proti zubnímu povlaku.

45

1 výkres



OBR. 1

Konec dokumentu
