

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 753002 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 753002

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61K

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 28.10.1975

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 28.10.1975

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 10.05.1976

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

09.11.1974 GB 7448591 09.11.1974 GB 7448595

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Fisons Limited, Fisons House, 9 Grosvenor Street, London, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Taylor, James Edward, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 •Brown, Kenneth, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 •Robinson, David John, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Seos

Komposition

Fisons Limited
Fison House
9 Grosvenor Street
London
Englanti

Seos. - Komposition.

Tämän keksinnön kohteena ovat farmaseuttiset seokset.

1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)-2-hydroksipropaani ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat tunnettuja yhdisteitä, joita on kuvattu ja joista on esitetty patenttivaatimukset englantilaisessa patentissa 1,144,905. Yhdisteiden tiedetään olevan hyödyllisiä hoidettaessa sairauksia, jotka ovat aiheutuneet tai pahentuneet tuotteista, jotka ovat peräisin tietyn tyyppisten vasta-aineiden yhdistymisestä spesifisen antigeenin kanssa. Ihmisillä on havaittu poikkeuksellisen ansiokkaaksi 1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)-2-hydroksipropaanin dinatriumsuola, jota annetaan sisäänhengittämisen avulla astman hoidossa.

Nyttemmin on yllättäen havaittu, että 1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)-2-hydroksipropaani ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat hyödyllisiä hoidettaessa sammastulehduksia (aphthous stomatitis).

Keksintö tuo siten esiin farmaseuttisen seoksen tablettina, purutablettina, purukumina, pastillina, geelinä, voiteena tai tahnana, joka sisältää 0,01 - 20 painoprosenttia 1,3-bis(2-karboksikromon-5-

yylioksi)-2-hydroksipropaania tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa yhdistelmänä sopivan, farmaseuttisesti hyväksyttävän apuaineen, laimentimen tai kantoaineen kanssa.

Bis-kromonin farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ovat alkalimetallisuolat, esimerkiksi natrium- tai kaliumsuola ja maa-alkalimetallisuolat, esimerkiksi kalsium- tai magnesiumsuola. Erityisen hyvänä pidetty suola on dinatriumsuola.

Ne seokset, jotka ovat geelejä, voiteita tai tahnoja, levitetään luonnollisesti suoraan kyseiselle kohdalle, kun taas seokset, jotka ovat tabletteja, purutabletteja, purukumeja tai pastilleja, liuotetaan tai dispergoidaan suussa, jolloin aktiivista ainesta on kyseisessä kohdassa merkittävä konsentraatio. Seokset, jotka on tarkoitus laittaa suoraan kyseiselle kohdalle, formuloidaan parhaiten siten, etteivät ne peseydy helposti pois tästä kohdasta, ja ne seokset, jotka on tarkoitus liuottaa tai dispergoida suussa, formuloidaan parhaiten siten, että aktiivista ainesosaa on merkittävä konsentraatiossa suussa niin pitkä aika kuin mahdollista.

Oheisen keksinnön mukaiset pastilli-, purutabletti-, purukumi- ja pastilliseokset sisältävät parhaiten 0,2 - 5 painoprosenttia, mieluummin 1 - 4 painoprosenttia, esimerkiksi 1,5 - 2,5 % bis-kromonia. Toisaalta oheisen keksinnön mukaiset geeli-, voide- ja tahnaseokset sisältävät parhaiten 0,5 - 15 painoprosenttia, mieluummin 1 - 5 painoprosenttia, esimerkiksi 1,5 - 2,5 % bis-kromonia.

Taitava formulaatiokemisti kykenee valmistamaan hyvän seoksen, jolla on halutut parametrit. Hyvänä pidettyjen seosten valmistamiseksi annetaan seuraavassa kuitenkin yksityiskohtaisempia ohjeita.

Pastillien hajoamisajan tulisi olla yli 10 minuuttia, mieluummin yli 15 minuuttia British Pharmacopoeian hajoamistestissä. Tablettien kovuuden tulisi olla mitattuna Monsanto Hardness Tester-mittauslaitteella yli 5 kg, mieluummin yli 7 kg. Kovuuden ei tulisi olla suurempi kuin 11 kg.

Tablettien kantoaine on tarkoituksenmukaisesti sokeri, kuten glukoosi, laktoosi tai sakkaroosi tai oleellisesti kariesta aiheuttamaton aine, esimerkiksi mannitoli, ksylitoli tai polyetyleeniglykoli.

Aktiivisen ainesosan ja kantoaineen lisäksi tabletit sisältävät parhaiten yhtä tai useampaa sideainetta, kuten gelatiinia tai nestemäistä glukosia BPC 1963, jota yhteensä voi olla tarkoituksenmukaisesti 0,5 - 10 painoprosenttia tabletin painosta. Suositeltu alue on 1 - 5 painoprosenttia.

Tabletit voivat lisäksi sisältää voiteluainetta, kuten steariinihappoa tai stearaattia, kuten magnesiumstearaattia tabletin valmistamisen helpottamiseksi. Jos voiteluaineita on mukana yksi tai useampia, niiden kokonaispitoisuus tabletitissa on parhaiten 0,1 - 5 painoprosenttia.

Tabletit voidaan valmistaa tavanomaisilla tabletin valmistusmeneteltyillä, esimerkiksi sekoittamalla 1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)-2-hydroksipropaania tai sen suolaa apuaineen, laimentimen tai kantoaineen kanssa ja puristamalla seos. Suositellussa menettelytavassa granuloidaan mieluiten ensin bis-kromoni ja apuaine, laimennin tai kantoaine ennenkuin ne puristetaan tabletiksi. Granulointivaihe on parhaiten märkägranulointivaihe, ja voiteluaine lisätään mieluummin välittömästi ennen puristusvaihetta.

Purutablettien hajoamisaika on parhaiten yli 10 minuuttia ja mieluummin yli 15 minuuttia British Pharmacopocian hajoamistestissä.

Purutablettien kantoaine on parhaiten yksi tai useampi seuraavista: Mannitoli, polyetyleeniglykoli ja selluloosa. Kantoainetta on parhaiten mukana yli 50 painoprosenttia purutabletista ja parhaiten sitä on 60 - 85 painoprosenttia.

Mukana on suositellusti myös sideainetta, esimerkiksi gelatiinia tai selluloosajohdannaisista, kuten metyyliiselluloosaa tai metyylihydroksietyyliiselluloosaa, mieluummin 0,5 - 20 %, erityisesti 0,5 - 4 painoprosenttia purutabletista. Purutabletit voidaan valmistaa tavanomaisilla tabletointimenetelmillä. Esimerkiksi kuivat ainekset voidaan yksinkertaisesti sekoittaa yhteen ja puristaa halutun kovuiseksi.

Purukumiformulaatiot sisältävät aktiivista ainesosaa dispergoituna homogeenisesti lateksiin. Aktiivinen ainesosa tehdään parhaiten ensin väkeväksi vesiliuokseksi, joka sen jälkeen dispergoidaan lateksiin tavanomaisella sekoitusmenetelmällä. Käytetty lateksi on parhaiten

Chicle-kumi tai Jelutong-kumi tai molempien seos.

Tabletti- ja purutablettiformulaatiot sisältävät parhaiten bis-kromonia hienojakoisessa muodossa, jonka keskimääräinen massahalkaisija on pienempi kuin 10 mikronia. Kantoaine tabletti- tai purutablettiformulaatioissa on myös parhaiten hienojakoisessa muodossa, jonka keskimääräinen massahalkaisija on pienempi kuin 150 mikronia.

Pastillit sisältävät farmaseuttisesti hyväksyttävää geeliyttämisainetta 8 - 30 painoprosenttia ja parhaiten 15 - 25 %. Geeliyttämisaine on mieluiten gelatiini. Pastillit sisältävät myös parhaiten 10 - 60 painoprosenttia, mieluummin 30 - 50 painoprosenttia pehmentävää ainetta, esimerkiksi glyserolia.

Kantoaine on parhaiten vesi.

Pastillit voidaan valmistaa tavanomaisilla menetelmillä. Esimerkiksi geeliyttämisaine voidaan liuottaa kantoaineeseen korotetussa lämpötilassa, minkä jälkeen lisätään muut komponentit ja liuos kaadetaan muotteihin ja annetaan jäähtyä.

Tämän keksinnön mukaiset tabletit, purutabletit, purukumit ja pastillit voivat sisältää myös kiinnitysainetta, joka voi olla selluloosajohdannainen, kuten metyyliiselluloosa, etyyliiselluloosa tai hydroksipropyylimetyyliiselluloosa ja joka saa seoksen, sen jälkeen, kun se on liuennut suussa, hieman kiinnittymään suun kyseisille pinnoille; näin aktiivisen ainesosan ja kyseisen kohdan välinen kosketusaika tulee pidemmäksi. Kiinnitysainetta voi olla mukana 0,1 - 5 painoprosenttia.

Annettava aktiivisen ainesosan määrä riippuu luonnollisesti vaivan voimakkuudesta. Sopiva annos on kuitenkin yleensä 0,1 - 200 mg, parhaiten 2 - 200 mg bis-kromonia, kun se otetaan tableteissa, purutableteissa, purukumissa tai tableteissa 1 - 4 kertaa päivässä (so. suositeltu päiväannos on 0,1 - 800 mg).

Tämän keksinnön mukaiset geeliseokset sisältävät 0,5 - 20 painoprosenttia, parhaiten 0,5 - 10 painoprosenttia, esimerkiksi 1 - 5 painoprosenttia farmaseuttisesti hyväksyttävää geeliyttämisainetta.

Käytettyä geeliyttämisainetta, joka voi olla mikä tahansa farmaseuttisesti hyväksyttävä geeliyttämisaine, on seoksessa parhaiten sellainen

määrä, että seos ei ole niin herkkäliikkeinen, että se valuu pois kohdalta, johon se on laitettu, eikä niin jäykkä, että sitä ei voi helposti levittää tai asettaa. Vaikkakin määrä, joka lisätään parhaimman tuloksen saamiseksi, riippuu kyseisestä käytetystä geeliyttämisaineesta, jokainen ammattitaitoinen formulaatiokemisti pystyy valmistamaan seoksen, jolla on halutut ominaisuudet.

Tyypillisiä geeliyttämisaineita, joita voidaan käyttää, ovat hydroksi-propyyylimetyyliselluloosa, natriumkarboksimeetyyliselluloosa, karboksipolymetyleeni tai PVM/MA (metyylivinyylieetterin ja maleiinihappoanhydridin kopolymeeri).

Käytetty kantoaine on parhaiten vesi, vaikkakin haluttaessa voidaan käyttää myös muita kantoaineita, esimerkiksi glyserolia, propyleeniglykolia tai parafiinialustaa.

Oheisen keksinnön mukaiset geelit sisältävät parhaiten kompleksointiainetta, esimerkiksi etyleenidiamiinitetraetikkahapon (EDTA) natriumsuolaa, koska tämä estää bis-kromonin liukenemattomien metallisuolojen muodostumista. Kompleksointiainetta on mukana parhaiten 0,01 - 0,11 painoprosenttia geelistä.

Geelit voidaan valmistaa tavanomaisilla geelin valmistusmenetelmillä, esimerkiksi liuottamalla 1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)-2-hydroksipropaani tai sen suola korotetussa lämpötilassa kantoaineeseen ja jäädyttämällä liuos niin, että muodostuu haluttu geeli.

Oheisen keksinnön mukaiset voiteet sisältävät nestemäistä kantoainetta, esimerkiksi vettä ja sakeuttamisainetta, esimerkiksi glyserolia, natriumkarboksimeetyyliselluloosaa tai polyetyleeniglykolia 0,5 - 2,0 painoprosenttia voiteesta.

Voiteet voidaan valmistaa tavanomaisilla voiteen valmistusmenetelmillä. Esimerkiksi ainesosat voidaan yhdistää ja sekoittaa haluttuun konsistenssiin.

Oheisen keksinnön mukaiset tahnaseokset sisältävät yhtä tai useampaa sakeuttamisainetta, esimerkiksi gelatiinia, pektiiniä, sinkkioksidia, polyetyleeniglykolia, tärkkelystä, bentoniittia tai selluloosajohdannaisista, kuten karboksimeetyyliselluloosaa yhteensä 2 - 30 painoprosent-

tia tahnasta ja vesipitoista tai nestemäistä parafiinialustaa.

Tahnaseos voidaan valmistaa tavanomaisilla tahnanvalmistusmenetelmillä. Siten esimerkiksi ainesosat voidaan yksinkertaisesti sekoittaa yhteen, mahdollisesti tarvittaessa lämmittäen, jolloin saadaan homogeeninen tuote, minkä jälkeen jäähdytetään ja saadaan haluttu tahna. Tahnassa olevien liukenemattomien aineiden keskimääräisen massahalkaisijan tulisi olla parhaiten alle 150 mikronia.

Annettava annos riippuu jossakin määrin hoidettavan vaivan voimakkuudesta. Hyväksi on yleensä kuitenkin havaittu annos, joka sisältää 0,5 mg - 30,0 mg, parhaiten 1,5 mg - 20,0 mg bis-kromonia, kun se annetaan geelinä, voiteena tai tahnana suoraan kyseiselle kohdalle 1 - 4 kertaa päivässä (so. suositeltu päiväannos on 1,5 - 80,0 mg).

Oheisen keksinnön mukaiset seokset voivat luonnollisesti sisältää myös makua antavia aineita tai värjääviä aineita, säilytysaineita tai muita haluttuja lääkeaineita.

Kaikki oheisen keksinnön mukaisten seosten komponentit ovat parhaiten steriilejä.

Keksintöä kuvataan edelleen seuraavissa esimerkeissä esimerkkimäisesti.

Esimerkki 1

Seuraavat ainesosat formuloitiin 1 g tabletiksi:

	<u>% w/w</u>
1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)-2-hydroksi-propaani, dinatriumsuola (keskimääräinen massahalkaisija <10 mikronia)	2,0
Sakkaroosi (keskimääräinen massahalkaisija <150 mikronia)	95,83
Gelatiini	0,64
Nestemäinen glukoosi BPC 1963	0,64
Steariinihappo (jauhemainen)	0,64
Piparminttuöljy	0,25
	<u>100,00</u>

Gelatiini ja nestemäinen glukoosi liuotettiin veteen, jolloin saatiin kummankin suhteen 10-prosenttinen (w/v) liuos. Sakkarooosi, dinatrium-suola ja steariinihappo sekoitettiin erikseen hyvin ja lisättiin liuokseen. Tämä seos, jota ensin oli sekoitettu komponenttien sekoittamiseksi, johdettiin sen jälkeen karkean seulan läpi, jolloin saatiin karkeita hiukkasia, jotka kuivattiin. Lopuksi lisättiin piparminttuöljy, sekoitettiin edelleen ja tabletti valmistettiin puristamalla seos tavalliseen tapaan muotissa Monsanto-kovuuteen 7 kg.

Saatu tabletti oli maltaan miellyttävä ja hyväksyttävä, sillä oli hyvä "tuntu suussa" ja se liueni suussa noin 10 minuutin aikana.

Esimerkki 2

Seuraavat ainesosat formuloitiin purutabletiksi:

	mg
1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)-2-hydroksi- propani, dinatrium-suola (keski- määräinen massahalkaisija <10 mikronia)	20,0
Jauhettu mannitoli	480,0
Mettyyliselluloosa 20 cp	7,5
Polyetyleeniglykoli 6000 (atomisoitu)	50,75
Aromiaine	<u>1,95</u>
	560,20

Ainesosat yhdistettiin ja sekoitettiin homogeeniseksi. Seos puristettiin sen jälkeen Monsanto-kovuuteen 5 kg tavanomaisessa muotissa. Saatiin purutabletti, joka arvioitiin hyväksi.

Esimerkki 3

Seuraavat ainesosat formuloitiin purukumiksi:

	g
1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)-2-hydroksi- propani, dinatrium-suola (keskimääräinen massa- halkaisija <10 mikronia)	0,4
Chicle-kumi	10,0
Vesi	<u>2,0</u>
	12,4

Dinatrium-suola liuotettiin veteen kuumentamalla ja liuos lisättiin sulatettuun Chicle-kumiin. Sen jälkeen seos sekoitettiin homogeeniseksi ja valettiin puikoiksi. Jäähdytettäessä saatiin laadultaan kel-

vollista purukumia.

Esimerkki 4

Seuraavat ainesosat formuloitiin pastilleiksi:

	<u>% w/w</u>
1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)-2-hydroksipropaani, dinatriumsuola	4,0
Gelatiini	16,0
Glyseroli	40,0
Vesi	40,0
Aromiaine	<u>q.s.</u>
	100,0

Gelatiinia, glyserolia ja vettä kuumennettiin yhdessä vesihauteella, jolloin saatiin kirkas liuos. Sen jälkeen liuokseen liuotettiin dinatriumsuola ja saatu liuos kaadettiin pastillimuottiin. Jäähdytettäessä muodostui kelvollisia pastilleja.

Esimerkki 5

Seuraavat ainesosat formuloitiin geeliksi:

	<u>% w/w</u>
1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)-2-hydroksipropaani, dinatriumsuola	2,00
Etyleenidiamiinitetraetikkahapon dinatriumsuola	0,01
Hydroksipropyylimetyyliselluloosa (5000 cp)	2,00
Vesi	<u>95,99</u>
	100,00

Bis-kromoni ja etyleenidiamiinitetraetikkahapon dinatriumsuola liuotettiin osaan vedestä ja liuos kuumennettiin 95-asteiseksi. Sen jälkeen tähän liuokseen dispergoitiin hydroksipropyylimetyyliselluloosa ja seos jäähdytettiin samalla sekoittaen sellaisella tavalla, että vältettiin ilman pääsy liuokseen. Sen jälkeen lisättiin loput vedestä, seos jäähdytettiin 4-asteiseksi ja sekoitettiin yön yli siten, että estettiin ilman pääsy liuokseen, hydroksipropyylimetyyliselluloosan liuottamiseksi. Tulokseksi saatiin fysikaalisilta ominaisuuksiltaan sellainen geeli, että sitä voitiin laittaa suuhun.

Esimerkki 6

Seuraavat ainesosat formuloitiin voiteeksi:

	<u>%</u>
1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)-2-hydroksipropaani, dinatriumsuola	2,0
Etyylialkoholi (90 %)	20,0
Glyseroli	20,0
Puhdistettu vesi	<u>58,0</u>
	100,0

Dinatriumsuola liuotettiin osaan vedestä, minkä jälkeen liuokseen lisättiin etyylialkoholi ja glyseroli. Lopuksi lisättiin loput vedestä, jolloin saatiin ominaisuuksiltaan kelvollista voidetta.

Esimerkki 7

Seuraavat ainesosat formuloitiin tahnaksi:

	<u>% w/w</u>
1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)-2-hydroksipropaani, dinatriumsuola (keskimääräinen massahalkaisija 10 mikronia)	5,0
Bentoniitti	10,0
Glyseroli	10,0
Tislattu vesi	<u>75,0</u>
	100,0

Bentoniittia kuumennettiin 1 tunti 150°C:ssa sen steriloimiseksi ja sekoitettiin sen jälkeen dinatriumsuolan kanssa. Tämän jälkeen lisättiin glyseroli samalla jauhaen ja tämän jälkeen vesi. Saatiin laadultaan kelvollista tahnaa.

Patenttivaatimukset

1. Suun haavaumien hoitoon ihmisillä tarkoitetun farmaseuttisen seoksen valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmässä valmistetaan seos, joka sisältää 0,01 - 20 painoprosenttia 1,3-bis-(2-karboksikromon-5-yylioksi)-2-hydroksipropaania tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa yhdistelmänä farmaseuttisesti hyväksyttävän apuaineen, laimentimen tai kantoaineen kanssa, t u n n e t t u siitä, että seos valmistetaan tablettina, purutablettina, purukumina, pastillina, geelinä, voiteena tai tahnana.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että 1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)-2-hydroksipropaani tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola sekoitetaan apuaineen, laimentimen tai kantoaineen kanssa ja seos puristetaan tablettiksi.
3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että 1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)-2-hydroksipropaani tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola ja apuaine, laimennin tai kantoaine granuloidaan ennen puristamista.
4. Patenttivaatimuksen 2 tai 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että 1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)-2-hydroksipropaani tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola puristetaan apuaineen, laimentimen tai kantoaineen kanssa kovuuteen, joka on yli 5 kg mitatuna Monsanto Hardness Tester-mittauslaitteella.
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että 1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)-2-hydroksipropaani tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola sekoitetaan apuaineen, laimentimen tai kantoaineen kanssa ja seos puristetaan purutablettiksi.
6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että 1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)-2-hydroksipropaani tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola sekoitetaan homogeenisesti lateksin kanssa purukumiksi.
7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että 1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)-2-hydroksipropaani tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola sekoitetaan farmaseuttisesti hyväksyttävän geelilyttämisaineen liuoksen kanssa korotetussa lämpöti-

lassa ja seos jäähdytetään sopivassa muotissa pastilleiksi.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että seokseen lisätään ennen jäähdyttämistä myös pehmyyttävää ainetta.

9. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että 1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)-2-hydroksipropaanin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan määrä muodostetussa seoksessa on 0,2 - 5 painoprosenttia.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että 1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)-2-hydroksipropaani tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola sekoitetaan farmaseuttisesti hyväksyttävän geeliyttämisaineen liuoksen kanssa korotetussa lämpötilassa ja seos jäähdytetään geeliksi.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että 1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)-2-hydroksipropaani tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola sekoitetaan nestemäisen kantoaineen ja sakeuttamisaineen kanssa voiteeksi.

12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että 1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)-2-hydroksipropaani tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola sekoitetaan yhden tai useamman sakeuttamisaineen ja vesipitoisen tai nestemäisen parafiinialustan kanssa tahnaksi.

13. Jonkin patenttivaatimuksen 10 - 12 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että 1,3-bis(2-karboksikromon-5-yylioksi)-2-hydroksipropaanin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan määrä muodostetussa seoksessa on 0,5 - 15 painoprosenttia.

Patenttivaatimukset

1. Suun haavaumien hoitoon ihmisillä tarkoitetun farmaseuttisen seoksen valmistusmenetelmä, joka seos sisältää 0,01 - 20 painoprosenttia 1,3-bis-(2-karboksikromon-5-yylioksi)-2-hydroksipropaania tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa yhdistelmänä farmaseuttisesti hyväksyttävän apuaineen, laimentimen tai kantoaineen kanssa, t u n n e t t u siitä, että seos valmistetaan tablettina, purutablettina, purukumina, pastillina, geelinä, voiteena tai tahnana.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en farmaceutisk komposition för skötsel av munnens sår, k ä n n e t e c k n a t därav, att med förfarandet framställs en komposition, som innehåller 0,01 - 20 viktprocent 1,3-bis(2-karboxikromon-5-yloxi)-2-hydroxipropan eller dess farmaceutiskt acceptabla salt som en förening med ett farmaceutiskt acceptabelt hjälpämne, som utspädning eller med bärämne, k ä n n e t e c k n a t därav, att kompositionen framställs som tabletter, tuggtablett, tuggummi, pastiller, geler, salva eller pasta.
2. Förfarandet enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att 1,3-bis(2-karboxikromon-5-yloxi)-2-hydroxipropan eller dess farmaceutiskt acceptabla salt blandas med ett hjälpämne, utspädning eller bärämne och blandningen pressas till en tablett.
3. Förfarandet enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att 1,3-bis(2-karboxikromon-5-yloxi)-2-hydroxipropan eller dess farmaceutiskt acceptabla salt och hjälpämne, utspädning eller bärämne granuleras före pressningen.
4. Förfarandet enligt patentkravet 2 eller 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att 1,3-bis(2-karboxikromon-5-yloxi)-2-hydroxipropan eller dess farmaceutiskt acceptabla salt pressas med hjälpämne, utspädning eller bärämne till en hårdhet, som är över 5 kg mätt med Monsanto Hardness-Tester mättningsanordningen.
5. Förfarandet enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att 1,3-bis(2-karboxikromon-5-yloxi)-2-hydroxipropan eller dess farmaceutiskt acceptabla salt blandas med hjälpämne, utspädning eller bärämne och blandningen pressas till tuggtablett.
6. Förfarandet enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att 1,3-bis(2-karboxikromon-5-yloxi)-2-hydroxipropan eller dess farmaceutiskt acceptabla salt blandas homogeniskt med latexi till tuggummi.
7. Förfarandet enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att 1,3-bis(2-karboxikromon-5-yloxi)-2-hydroxipropan eller dess farmaceutiskt acceptabla salt blandas med farmaceutiskt gelyningsämne i höjd temperatur och blandningen avkyles till pastiller i en lämplig form.

8. Förfarandet enligt patentkravet 7, k ä n n e t e c k n a t därav, att också uppmjukande ämne tillsätts i kompositionen före avkylningen.

9. Förfarandet enligt något av föregående patentkraven, k ä n n e t e c k n a t därav, att mängden av 1,3-bis(2-karboxikromon-5-yloxi)-2-hydroxiopropan eller dess farmaceutiskt acceptabla salt är 0,2 - 5 viktprocent.

10. Förfarandet enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att 1,3-bis(2-karboxikromon-5-yloxi)-2-hydroxiopropan eller dess farmaceutiskt acceptabla salt blandas med blandningen av farmaceutiskt acceptabelt bart geleringsämne i höjd temperatur och blandningen avkyles till en gel.

11. Förfarandet enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att 1,3-bis(2-karboxikromon-5-yloxi)-2-hydroxiopropan eller dess farmaceutiskt acceptabla salt blandas med flytande bärämne och tjockningsämne till pasta.

12. Förfarandet enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att 1,3-bis(2-karboxikromon-5-yloxi)-2-hydroxiopropan eller dess farmaceutiskt acceptabla salt blandas med ett eller flera koncentreringsämnen eller med en vattenhaltig eller flytande paraffinbotten till pasta.

13. Förfarandet enligt något av patentkraven 10 - 12, k ä n n e t e c k n a t därav, att mängden av 1,3-bis(2-karboxikromon-5-yloxi)-2-hydroxiopropan eller dess farmaceutiskt acceptabla salt i den bildade blandningen är 0,5 - 15 viktprocent.