



K I V O N A T

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**Orális folyékony mukoadhezív készítmények**

A találmány tárgyát perorális, orális vagy intranazális, mukoretentív, vizes folyékony gyógyszerkészítmény képezi, amely körülbelül 2-50 tömeg% kolloid szilícium-dioxid, titán-dioxid vagy agyag részecskét, valamint biztonságos és hatékony mennyiségű gyógyszerhatóanyagot tartalmaz, utóbbi lehet fájdalomcsillapító, dugulás elleni szer, köptető, köhögéscsillapító, antihisztamin, érzékszervekre ható szer, gyomor-bélrendszeri szer, és ezek keverékei, ahol a készítmény ülepedési térfogati aránya több mint körülbelül 0,90, és a kapott viszkozitási arány legalább körülbelül 1,2. A találmány tárgyát képezi továbbá eljárás a táplálkozási csatorna vagy orr nyálkahártya bevonására, konkrétan eljárás a felső légúti fertőzések vagy szövetirritációk megelőzésére, illetve kezelésére biztonságos és hatékony mennyiségű, fentiek szerinti készítmény adagolásával.

A2

**Orális folyékony mukoadhezív készítmények****KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány tárgyát orális folyékony mukoadhezív gyógyszer-készítmények képezik.

A mukoadhézió már sok éve rendkívül fontos technika lett a gyógyszerformulázók és gyógyszerbevitellel foglalkozó tudósok számára. Az „adhézió” két test, egy ragasztó és egy anyag (mindkettő kondenzált fázisban) viszonya, ahol a két felületet hosszabb időtartamra a határfelületek közötti erők tartják össze. [Patrick R. L.: Introduction., in: Treatise on Adhesion and Adhesives, 1. Theory, R. L. Patrick, szerk.: Marcel Dekker Inc., New York, 1-7. (1966)]. A „ragasztó” olyan anyag, amely felületi tapadás révén képes együtt tartani az anyagokat. Két anyag közötti ragasztókötés létrehozása csökkenti a rendszer teljes felületi energiáját, mert két szabad felületet egy új felület helyettesít. A „bioadhézió” azt jelenti, hogy a felületek legalább egyike biológiai eredetű. Amikor a felület az egyik nyálkahártyaszövetet fedő tapadó nyálkahártyaréteg, mint például a gyomor-bélrendszerben, orrüregben vagy hüvelyüregben, akkor a „mukoadhézió” kifejezést használják.

A mukoadhezív anyagok számos területen felhasználhatók, konkrétan gyógyszerkészítményekben. A mukoadhezív gyógyszerkészítmények tartós, javított bevonatot és védelmet nyújtanak a száj, nyelőcső, garat középső, szájüreg mögötti szakasza és/vagy a gyomor számára, gátolva az irritációt és/vagy gyorsítva a beteg vagy gyulladt szövetek gyógyulását. A tartós vagy hosszú távú bevonat emellett mátrixot képez a gyógyszereknek a nyálkahár-



tyákhoz nagyobb koncentrációban való eljuttatásához, így nagyobb hatékonyság, kevesebb mellékhatás és/vagy a hatóanyag tartós felszabadulása érhető el.

A találmány szerinti készítményeket vagy közvetlenül viszik fel a nyálkahártyára, vagy szájon át adagolják be folyékony szuszpenzió formájában. Tehát szükség van olyan készítményekre, amelyek eredményesen és valóban tapadnak a gyomor-bélrendszer nyálkahártyájához.

Lényegében az összes korábbi mukoadhezív rendszerben polimerek nyújtják a mukoadhezív előnyöket. Például a USP 5,458,897 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szilárd, oldható orális gyógyszerhordozó mukoadhezív készítményeket ismertet, amelyek körülbelül 0,05-20% vízben oldható mukoadhezív polimert tartalmaznak a következő vegyületek közül: poli(etilén-oxid), polietilén-glikol, poli(vinil-alkohol), poli(vinil-pirrolidin), poliakrilsav, poli(hidroxi-etil-metakrilát), (hidroxi-etil)-etil-cellulóz, (hidroxi-etil)-cellulóz és kitozán, valamint ezek keverékei, emellett előnyös, ha egy vagy több gyógyszerhatóanyagot, előnyösen köhögés/megfázás elleni hatóanyagot tartalmaznak körülbelül 0,01-50% koncentrációban.

További mukoadhezív polimer rendszereket ismertetnek a következő dokumentumok: EP 526,862 számú, nyilvánosságra hozott európai szabadalmi leírás; WO 91/06289 számon közzétett szabadalmi leírás; 3,352,752 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás; WO 92/21325 számon közzétett szabadalmi leírás; 5,225,196 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás; WO 92/09286 számon közzétett szabadalmi leírás; 4,427,681 számú



amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás; WO 96/20696 számon közzétett szabadalmi leírás; 5,858,108 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás; EP 062,578 számú európai szabadalmi leírás; WO 92/12600 számon közzétett szabadalmi leírás.

A feltalálók meglepő módon azt találták, hogy egyes gyógyszerészeti anyagok (titán-dioxid, szilícium-dioxid és/vagy agyagok) mukoadhezív hatást nyújtanak. Ha vizes kolloid diszperziót bizonyos arányban gyógyszerhatóanyaggal formuláznak folyékony folyadék formában, ezek az anyagok képesek reakcióba lépni glikoproteinnel, elsősorban mucinnal (főleg savanyú poliszacharidokat tartalmazó mukoproteid), azt viszkózus gélle alakítják, így hatékony mukoadhezív rendszerekké válnak. Ez az adhézió akkor is létrejön, ha a készítmény nem tartalmaz korábban mukoadhezívnek tartott anyagot, például polimereket. Ezek a találmány szerinti készítmények tartós, javított bevonatot és védelmet nyújtanak a szájnak, nyelőcsőnek, a garat középső részének, és/vagy a gyomornak, enyhítik az irritációt, fájdalmat és rossz érzetet, amely a bél-gyomorrendszer betegségével, a gége/garategyulladással („torokfájás”) és más, a felső légutak fertőzésével/állapotával/irritációjával kapcsolatos. Ezek a készítmények továbbá mátrixot képeznek a hatóanyag eljuttatására, szorosabb, koncentrált és tartós érintkezést biztosítva az irritált területen.

A találmány tárgyát mukoretentív (a nyálkahártyán maradó), vizes folyékony készítmény képezi, amely tartalmaz:

- (a) a készítmény tömegére számítva körülbelül 2-50 tömeg% kolloid részecskét, amely lehet szilícium-dioxid, titán-dioxid, agyag vagy ezek keveréke; és



(b) biztonságos és hatékony mennyiségű gyógyszerhatóanyagot, amely lehet fájdalomcsillapító, dugulás elleni orrcsepp, köptető, köhögéscsillapító, antihisztamin, hörgőtágító, helyi érzéstelenítő, érzékszervekre ható szer, szájápoló szer, vegyes légúti szer, bél-gyomorrendszerre ható szer, és ezek keverékei;

ahol a készítmény ülepedési térfogat arány értéke nagyobb mint körülbelül 0,90, és ahol a készítmény kiváltott viszkozitási aránya legalább körülbelül 1,2. A találmány tárgya továbbá eljárás a táplálkozási csatorna (orrüreg, szájüreg, nyelőcső, gyomor és vékonybél) bevonására, konkrétan eljárás a felső légúti fertőzések vagy felső légúti szövet irritáció vagy betegség tüneteinek megelőzésére vagy kezelésére, biztonságos és hatékony mennyiségű, fent magadottak szerinti készítmény beadásával.

A leírásban használt összes százalék és arány tömegre értendő, a méréseket szobahőmérsékleten végzik, hacsak nincs másképp megadva. A leírásban a „ml” millilitert, a „mm” millimétert, a „nm” nanométert jelent.

Az ábrák leírása

Az ábra elméleti reogram, amely grafikusan bemutatja a találmány szerinti kifejezéseket és koncepciókat. Az ábra az alkalmazott nyírófeszültség logaritmusának és a viszkozitás logaritmusának összefüggését mutatja be. Az **A** jelenti a nulla nyírási viszkozitást. A **B** jelenti a folyási feszültséget és a **C** a nagy nyíráshoz tartozó viszkozitást.

Az ábra görbére viszi fel az alkalmazott nyírófeszültség logaritmusát és a viszkozitás logaritmusát. Az ábra szemléltető



reogram, amelyet nyírásra híguló viszkózus folyékony anyag vizsgálata során vettek fel szabályozott feszültségű reométerben. A feszültségfelfutási vizsgálatban, amelyet szobahőmérsékleten vagy testhőmérsékleten lehet elvégezni, a kísérlet céljától függően, kezdetben igen alacsony nyírófeszültséget adnak a mintára, majd fokozatosan, de folytonosan növelik a nyírófeszültséget, és egész idő alatt meghatározzák a mintában kapott nyírósebességet. Az ábra segítségével megfelelő módon meghatározhatók a folyékony anyag viszkozitással és folyási tulajdonságokkal kapcsolatos tulajdonságai, konkrétan a leírás szerinti, nyírásra híguló folyadékok tulajdonságai. A „nyírásra híguló” kifejezés a leírásban olyan folyadékot jelent, amelynek nagyobb a viszkozitása, ha az alkalmazott nyírófeszültség igen alacsony. Nagyobb nyíróerők mellett a nyírásra híguló folyadéknak kisebb lesz a viszkozitása. A nyírásra híguló készítménynek ez a jellegzetes alacsony viszkozitása nagy nyírófeszültség mellett a „nagy nyíráshoz tartozó viszkozitásnak”, **C**, nevezhető. Mivel a szerkezetet a folyadékban szinte nem zavarja a vizsgálat során alkalmazott kezdeti kis nyírófeszültség, a készítmény viszkozitása nem változik nagy mértékben. Amint azonban nő a nyírófeszültség, aránytalanul nő a nyírósebesség (áramlás), mivel a folyadékban összeomlik a belső szerkezet, és ennek megfelelően csökken a viszkozitás. A folyadékra ható feszültség, amely mellett elkezdődik a gyors áramlás, a „folyási feszültség” (vagy „folyási érték”), a **B**.

A nulla nyírási viszkozitás, **A**, a folyadékkészítmény belső szerkezetének mértéke, ez az a viszkozitás, amelynél a folyási feszültség alatti feszültségértéket alkalmazzák. A nulla nyírási



viszkozitás pontosan meghatározható a kúszási kompliancia eljárással, érzékeny, szabályozott feszültségű reométer segítségével. Ezt az eljárást ismerteti a [A Practical Approach to Rheology and Rheometry, Gebhard Schramm, 107. (1994)] munka, amely itt teljességében hivatkozásként van feltüntetve. Körülbelül 0,9 ml térfogatú folyadékmintát a reométer (Haake RS150) tányérjára helyeznek, és 35 mm-es, 4° szögű kúpos mérőérzékelőt mérési helyzetbe engednek le. Körülbelül 20/s kiegyenlítő nyírást alkalmaznak körülbelül 10-20 másodpercig; azután 2 percig nem alkalmaznak feszültséget. Két perc eltelte után azonnali feszültséget adnak rá, és 5 percig állandóan fenntartják. Ennek a kúszási feszültségnek a folyási feszültség alatt kell lennie. Az y tengelyre viszik fel a mintában okozott alakváltozást az idő függvényében, amely alakváltozást az x tengelyen alkalmazott kúszási feszültség létrehozott. Ez a görbe azonnali nagy alakváltozás növekedést mutat a vizsgálat elején, és bizonyos idő múlva a görbület illusztrálja, hogy az alakváltozás egyenes arányban nő az idővel. Az alakváltozás — idő vonal számított meredekségét elosztják az alkalmazott kúszási feszültséggel, így megkapják a viszkozitást. Mivel a kúszási feszültség kisebb, mint a folyadék folyási feszültsége, ezért az így meghatározott viszkozitás a nulla nyírási viszkozitás, az **A**. A találmány szerinti kolloid szuszpenzióknak nagy nulla nyírási viszkozitásúnak kell lenniük. A leírás szerinti készítmények nulla nyírási viszkozitásának nagyobbak kell lennie mint körülbelül 2000 Pas, előnyösen nagyobbak mint 7500 Pas, előnyösebben nagyobbak mint körülbelül 25000 Pas. A leírás szerinti további kifejezések ismertetése ké-

sőbb következik. Emellett a szakirodalomban előforduló kifejezések, valamint az általános elvek leírása megtalálható a [The Language of Colloid and Interface Science, Laurier L. Schramm, American Chemical Society, (1993)] munkában, amely itt teljességében hivatkozásként van feltüntetve.

A „nyírás” kifejezés a leírásban a folyadék deformálási sebessége mechanikus nyírófeszültség hatására. Egyszerű folyadéknyírás esetében az egymást követő folyadékrétegek egymáshoz képest úgy mozdulnak el, hogy bármely réteg elmozdulása arányos egy adott referenciaretegtől való távolságával. Bármely két réteg relatív elmozdulása osztva az egymástól levő távolságukkal a „nyírás” vagy „nyírási alakváltozás”. A nyírásnak az idővel végbemenő változása a „nyírósebesség”.

Bizonyos erő alkalmazása szükséges a deformáció létrehozására a folyadékban. A folyadék egy pontja körüli sík területre megadva a deformáló erők adott síkkal párhuzamosan ható alkotóeleme a csökkenő területen belül egyenlő a „nyírófeszültséggel”.

Valamely viszkózus anyag viszkozitása, más néven viszkozitási indexe az anyagra ható nyírófeszültség és a kapott nyírósebesség aránya. A nagyobb viszkozitású anyagoknak nagyobb az áramlással vagy az áramlást kiváltó erőkkel szembeni ellenállása, mint egy alacsonyabb viszkozitású anyagnak. A leírásban szereplő összes viszkozitási érték körülbelül 50/s nyírósebesség mellett értendő, hacsak nincs másképp megadva. A leírásban szereplő összes reológiai jellemző mérhető szabályozott feszültségű forgó viszkoziméterben, amely alkalmas bizonyos műveletekre szabályozott sebesség mellett, például a Haake RS 150 műszer, a

Haake GmbH, Karlsruhe, Németország terméke; a Carrimed CSL 500 szabályozott feszültségű reométer, a TA Instruments, New Castle, Delaware cég terméke; és a Rheometric SR5, a Rheometric Scientific, Piscataway, NJ cég terméke.

A találmány tárgyát kolloid szuszpenziókat tartalmazó mukoadhezív készítmények képezik, amelyek bevonó mátrixot képeznek a táplálkozási csatorna és/vagy gyomor-, bélrendszer hámszövetén. A „kolloid” kifejezés a leírásban finoman elosztatott szilárd anyagot jelent, amelyben a TiO_2 , SiO_2 és/vagy agyagré-szecskék (egy másik folyadékfázisban elosztatva) részecskemérete általában kisebb mint 10×10^{-6} m, vagy a részecskéknek legalább egy mérete körülbelül 1-1000 nm. A találmány szerinti szilárd részecskék részecskemérete kolloid méretű (körülbelül (1 nm és körülbelül 10×10^{-6} m között van), előnyösen körülbelül 1000 nm vagy kisebb. A kis részecskeméret növeli a felületet, miáltal jobb az anyag adszorpciója vagy kötődése a mucinhoz.

A „kolloid szuszpenzió” kifejezés a leírásban olyan rendszert jelent, amelyben lényegében szilárd részecskék különböző összetételű vagy állapotú folytonos fázisban, például vízben vannak diszpergálva. A találmány szerinti kolloid szuszpenziók bevonó mátrixot képeznek a táplálkozási csatorna és/vagy gyomor-bélrendszer nyálkahámszövetén.

A „mukoadhezív” vagy „bioadhezív” kifejezések a leírásban olyan jelenséget írnak le, ahol a nyálkahártya hámszövetére felvitt természetes vagy szintetikus anyag tapad, rendszerint új határfelületet létrehozva a nyálkaréteg mellett. [CRC Critical Reviews in The Drug Carrier, 5. 1.sz. 21. (1988)]. A mukoadhézió

általában fizikai vagy kémiai, esetleg mindkét folyamattal érhető el. A mechanizmust a [J. Controlled Release, **2**. 257. (1982)], valamint a [J. Controlled Release, **18**. 249. (1992)] munkák ismertetik. A fenti dokumentumok itt hivatkozásként vannak feltüntetve, teljességükben.

A „mukoretentív” (vagy „retentív”) kifejezések a leírásban a normál, mind hosszirányú, mind körkörös izomrost összehúzódást magába foglaló fiziológiai mozgató mechanizmussal szemben mutatott ellenállási fokot jellemzik, amely mozgató mechanizmus az anyagokat a gyomor-bélrendszeren át szállítja, vagyis a perisztaltikus mozgással szembeni ellenállást. A „mukoretentív” kifejezés emellett a készítmény ellenállási fokát is mutatja a gyomor-, bélrendszeren belül a folyadék oldó erejével és kimosó hatásával szemben. A feltaláló vizsgálatot dolgozott ki és alkalmazott, amely méri a folyadékkészítmény képességét a táplálkozási csatorna és/vagy gyomor-, bélrendszéri szövetek bevonására, valamint a gyomor-, bélrendszéri folyadékok nyíró- és öblítő erőivel szemben mutatott ellenállásra. A vizsgálat azon az eljárásen alapult, amely értékeli a gyomor-bélrendszer számára szolgáló gyógyszerkészítmények képességét a nyelőcső nyálkahártyáján való kötődésre és megmaradásra, az [L. R. Fitzpatrick és munkatársai; A comparison of sucralfate and bismuth subsalicylate formulations in rabbit esophageal models, Gastroenterology, **108**. A 94.] munka szerint. A dokumentum itt teljességében hivatkozásként van feltüntetve. Az eljárás szerint a nyúl vagy patkány frissen kivett nyelőcsővét körülbelül 2 cm hosszúságú részekre vágják. A szövetet üvegrúdon úgy fordítják ki, hogy a

nyálkahártya felülete kifelé nézzen. Ezt a nyálkahártya felületet bemerítik a készítménybe. Az előnyös reológiájú készítmények eloszlanak a nyálkahártyán, majd tapadó bevonatréteget képeznek. A mechanikai erőkkal és mosással szemben mutatott ellenállást a bevont szövetnek a gyomor-bélrendszeri folyadékba való ismételt bemerítésével lehet meghatározni. Meghatározzák a készítmény mennyiségét, amely a szöveten bevonatként fennmarad a gyomor-bélrendszeri folyadékkal való 30 öblítés után, ez megfelelő szám annak meghatározására, hogy a készítménynek vannak-e mukoretentív tulajdonságai. (A gyomor-bélrendszeri folyadék a nyál, gyomornedv, bélfolyadék, ezek keveréke, és a TS USP szimulációs bélfolyadék, amelyet az USA Gyógyszerkönyv 23, 1995, US Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, p.2053. ismertet). Ez speciális kémiai analitikai eljárással határozható meg mennyiségileg a készítmény alkotóelemére nézve, vagy a vizsgálat előtt egy könnyen mérhető, nem diffundáló kolloid jelölőanyag bevitelével a készítménybe. A találmány szerinti mukoretentív készítmények esetében szimulációs nyálban való 30 öblítés után a kezdeti mennyiség legalább körülbelül 80%-a a szövethez tapad, előnyösen legalább körülbelül 85%-a, előnyösebben legalább körülbelül 90%-a. A szimulációs nyálat ehhez a vizsgálathoz a [Fusayama T., Katayori S., Nomoto S., Corrosion of gold and amalgam placed in contact with each other, J. Dent. Res. 42. 1183-1197 (1963)] munka szerint állítják elő, összetétele mg/ml-ben megadva: KCl 0,4; NaCl 0,4; Na₂SO₄ 0,013; MgCl₂ 0,018; K₂HPO₄ 4,2; KH₂PO₄ 3,2; KOH 0,19 és marha állkapocs alatti mucin 4,0.

A találmány szerinti mukoretentív készítményekből a gyomor-

és bélrendszeri betegségek kezelése során, szimulált bélfolyadékmal való 30 öblítés után, a kezdeti mennyiség legalább körülbelül 80%-a még a szövetre tapad, előnyösen legalább körülbelül 85%-a, előnyösebben legalább körülbelül 90%-a.

A „táplálkozási csatorna” kifejezés a leírásban a gyomor-bélrendszernek az orrüreg, szájüreg, nyelőcső, gyomor és a vékonybél által képzett részét jelenti.

A „glikoprotein” kifejezés a leírásban a konjugált fehérjéknek azt a csoportját jelenti, amely fehérjevegyületet tartalmaz szénhidrát csoporttal. A glikoproteinek a bomlás során olyan vegyületet adnak, amely gyakran képes a réz-oxid lúgos oldatát redukálni. A glikoproteinek a mucinok, mukoidok és a kondroproteinek. A „mucin” kifejezés a leírásban a nyálban, gyomor-bélfolyadékban levő és/vagy a táplálkozási csatorna, illetve a gyomor-bélrendszer szövetfelületével társult mucint jelenti. A mucin a testen belül képződik, a kenést és a nyálkahártya-felületek védelmét szolgálja. Fehérjevázból áll, amelyre több poliszacharid lánc kapcsolódik. Száraz állapotban a mucin 70-80 tömeg%-a szénhidrát. A mucin nagy molekulatömegű, $4-6 \times 10^6$ m hosszú menetszerű láncokat képez, és hatékonyan meg tudja kötni a rá adszorbeálódó részecskék kolloid szuszpenzióját. [Neutra M.R. és Forstner F.J.; Gastrointestinal mucus: Synthesis, secretion and function, Physiology of the Gastrointestinal Tract, 975-1009. (1987)].

Az elfogadható megjelenésű szuszpenzió előállítására célszerű, ha a szuszpenziók híg állapotban vannak rázásakor és/vagy mikor kanálba, csészébe vagy más adagolóba öntik. A szuszpenziók

rázása vagy öntése körülbelül 10-1000/s nyírósebességet vált ki a szuszpenzióban. Lenyeléskor emellett a folyadék körülbelül 10-100/s nyírósebességnek van kitéve. Fontos, hogy a szuszpenzió elég híg legyen lenyeléskor, hogy megfelelő terület és bevonás jöjjön létre a táplálkozási csatornában, illetve a gyomor-bélrendszerben.

Konkrétan amikor körülbelül 100/s nyírási sebességnek vannak alávetve, a találmány szerinti folyékony készítmények viszkozitása kisebb mint körülbelül 1,5 Pas, előnyösen kisebb mint körülbelül 0,75 Pas, előnyösebben kisebb mint körülbelül 0,5 Pas.

A találmány szerinti szilárd részecskéket úgy kell kiválasztani és formulázni, hogy a találmány szerinti készítmény (a továbbiakban „a készítmény”) érintkezése és keveredése a táplálkozási csatorna nyálkahártya-felületével a készítményt viszkózusabb, gélyszerű keverékké alakítsa. Más szavakkal, a gyomor-bélrendszeri folyadékkal való keveredéskor a készítmény viszkozitása nagyobb, mint a készítmény keverés előtt, vagy mint a gyomor-bélrendszert bevonó folyadékkeveréké magában véve.

A készítmény kapott (kiváltott) viszkozitási arányának értéke („T”) hasznos annak megállapítására, hogy milyen fokú a készítmény géles jellege. A készítmény és a kiváltott (kapott) viszkozitási arány meghatározására szolgáló eljárás leírása a későbbiekben következik.

A találmány szerinti készítmények esetében célszerű, ha a kapott viszkozitási arány legalább körülbelül 1,2, előnyösebben legalább körülbelül 1,4, előnyösebben legalább körülbelül 1,5, ahol a kapott viszkozitás a következő képlettel írható le:

$$T = \frac{\eta_1}{\eta_2}$$

ahol η_1 = a gél viszkozitása, és

η_2 = a találmány szerinti készítmény viszkozitása.

A leírásban a „gél” kifejezés olyan anyagot jelent, amely a mucin/nyál keverék és a találmány szerinti készítmény kombinációjával jön létre. A találmány szerinti kapott viszkozitási arány meghatározására szolgáló mucin/nyál keverék összetétele mg/ml-ben kifejezve a következő: KCl 3,32; NaCl 3,32; Na₂SO₄ 0,108; MgCl₂ 0,150; K₂HPO₄ 34,86; KH₂PO₄ 26,56; KOH 1,57 és marha állkapocs alatti mucin 83. A mucin a kereskedelemben beszerezhető a Sigma Chemical Co. St. Louis, MO cégtől, marha állkapocs alatti mucin 1 típus néven, katalógusszáma M4503.

A készítmény kiváltott viszkozitási arányát a következő eljárással lehet meghatározni. Először meghatározzák a készítmény η_f viszkozitását 50/s nyírósebesség mellett, reométerben. Az η_f meghatározására a készítményből 0,9 ml-t a Haake RS150 reométer tányérjára helyeznek. A hőmérsékletet tipikus szobahőmérsékletre állítják be, körülbelül 23 °C-ra. A mérőrendszerre tetőt helyeznek a víznek a mintából való elpárolgása megakadályozására a vizsgálat során. A 35 mm átmérőjű, 4° kúpszögű mérőrendszert ráengedik a mintára, körülbelül 20/s kiegyenlítő nyírást alkalmaznak 20 másodpercen át. Pihenési időszak után, amikor 2 percig nincs feszültség, állandó 50/s nyírási sebességet alkalmaznak 65 másodpercen keresztül. Az η_f viszkozitás leolvasható a műszerről a 60 másodpercnek megfelelő pontban.

Az η_g meghatározására 0,5 ml, fent megadottak szerinti mucin/nyál keverékhez 4,5 ml készítményt adnak, és gyengén keverik

5 percig. Azután a keveréket ugyanannak a reométernek a tányérjára helyezik az η mérésére, de a hőmérséklet a normál emberi testhőmérséklet, 37 °C lesz. Azonos reométeres mérést használnak, mint az η esetében. A kiváltott viszkozitási tényezőt az η és η értékből számítják ki, a fent megadott képlet szerint.

A találmány szerinti mukoadhezív diszperzióknak számos előnye van: védi a nyálkahártyát a savtól, pepszintől, epétől, élelemtől és italtól, amelyek közismerten irritációt, például gyomorfégést vagy emésztési zavart okoznak; véd az exogén és endogén irritáló szerektől, amelyek köhögést vagy torokfájást váltanak ki, vagy amelyek orrdugulást okoznak; elősegítik a fekély, gyomortartalom reflux stb. miatt sérült nyálkahártya gyógyulását; tartósan megtartják a nyálkahártyán a hatóanyagot; tartósan felszabadítják a hatóanyagot a nyálkahártyán, a táplálkozási csatornán és/vagy gyomor-bélrendszeren keresztül; stb. A találmány szerinti készítmények bevonatot hoznak létre a gyulladt és/vagy károsodott szöveten, valamint a normál nyálkahártyán egyaránt.

A találmány szerinti készítmények előnyösen csak kis koncentrációban tartalmazznak bioadhezív polimereket, főleg nagy molekulatömegű polimereket, előnyösen kisebb mint körülbelül 1%, előnyösebben kisebb mint körülbelül 0,5% mennyiségben, még előnyösebben lényegében bioadhezív polimerektől mentesek, főleg nagy molekulatömegű polimereket nem tartalmazznak; például nem tartalmazznak legalább körülbelül 2000 molekulatömegű polimereket, például amilyeneket az 5,458,879 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismertet, amely itt teljességében hivatkozásként van feltüntetve. Ha a találmány szerinti készit-

mény polimert tartalmaz, a kolloid részecskék (agyag, szilícium-dioxid és/vagy titán-dioxid) aránya a polimerhez előnyösen legalább 10:1, előnyösen legalább 20:1, előnyösebben legalább körülbelül 35:1 és 45:1 között van.

Ülepedési térfogati arány

A találmány szerinti készítmények további lényeges tulajdonsága, hogy a készítmény ülepedési térfogati aránya nagyobb mint körülbelül 0,90, előnyösen nagyobb mint körülbelül 0,95, előnyösebben nagyobb mint körülbelül 0,98, és még előnyösebben körülbelül 1 (48 óra után). Az ülepedési térfogati arányt úgy határozzák meg, hogy gondosan betöltik a készítménymintát átlátszó osztott üveghengerbe, lezárják a hengert a párolgás megakadályozására, a készítményt zavartalanul és jelentősebb vibráció nélkül szabadon hagyják. 48 óra múlva meghatározzák a hengerben elfoglalt teljes térfogatot (V_o) és az esetleges üledék végtérfogatát (V_u), amely az alkotóelemek ülepedése révén létrejöhet a teljes térfogat alatt. Ezt az eljárást a [Coarse Dispersions, 18. Physical Pharmacy, A. Martin, Lea és Febiger, Malvern PA 480 (1993)] munka ismerteti, amely itt hivatkozásként van feltüntetve. Az ülepedési térfogati arány a végső térfogat és az elfoglalt térfogat aránya (V_u/V_o).

Előnyösebben a találmány szerinti készítmény kolloidrészecskéinek a koncentrációja nagyobb, mint amely az 1,0 ülepedési térfogati arány eléréséhez szükséges.

Részecske alkotóelem

A találmány szerinti készítmények biztonságos és hatékony mennyiségű szilárd alkotóelemet tartalmaznak, amely mukoadhezív

előnyt nyújt. A szilárd alkotóelem kolloid részecskékből áll, ezek lehetnek szilícium-dioxid, titán-dioxid, agyag, és ezek keverékei.

Szilícium-dioxid (kovaföld)

A szilícium-dioxid körülbelül 2-50 tömeg% koncentrációban, előnyösen körülbelül 3-20 tömeg%, előnyösebben körülbelül 4-9 tömeg% mennyiségben van jelen a készítményben. A rendelkezésre álló bármely forma megfelel a találmány számára, például a szilícium-dioxid füst, lecsapott szilícium-dioxid, kolloid szilícium-dioxid, koacervátum vagy gélek. A szilícium-dioxid füst különösen hatékony körülbelül 5-20 tömeg% koncentráció esetén. A szilícium-dioxid részecskék felülete kémiaailag modifikálható, például metil-sziloxánnal, ezzel növelhetők a bevonat szöveti gátló tulajdonságai hidrofíli anyagokkal szemben.

A kis részecskeméretű szilícium-dioxid az előnyös, vagyis az átlagosan körülbelül 1×10^{-6} m alatti méretű szilícium-dioxid.

Titán-dioxid

A titán-dioxid körülbelül 2-50 tömeg% koncentrációban, előnyösen körülbelül 3-20 tömeg%, előnyösebben körülbelül 4-9 tömeg% koncentrációban van jelen a készítményben. Bármely elérhető gyógyszer tisztaságú titán-dioxid forma megfelel a találmány céljára, amennyiben megfelelő mucin kölcsönhatási értéket (T értéket) mutat a fent megadottak szerint, és hatékonyan eléri a fent megadottak szerinti ülepedési térfogati arányt. Ilyen formák a rutil, az anatáz kristályos vagy amorf formában, és bármely más forma, amely megfelel a találmány céljára. A titán-dioxid részecskék felülete kémiaailag modifikálható, például alumínium-



oxiddal, kovafölddel vagy más stabilizáló szerrel, így nő a bevonat szöveti gátló tulajdonsága a hidrofíl anyagokkal szemben.

A két legnagyobb ipari titán-dioxidgyártó eljárás a szulfátos és a kloridos eljárás. Az eljárásokat rendszerint a részecskefelület modifikálása követi kezeléssel vagy bevonattal. Bizonyos adalékanyagokat használnak a titán-dioxid felületi tulajdonságainak módosítására, például a cinksós kezelést, amelynek során cink-titanát képződik a kristályfelületeken, vagy alumínium-oxidos, szilícium-dioxidos és titán-oxidos bevonatokat vizes diszperzióban. A titán-dioxid emellett tovább modifikálható szerves felületkezeléssel. A szerves felületkezelés felületaktív anyagokkal való kezelést, telített és telítetlen zsírsavval, oleinsavval, dehidrogénezett ricinusolajsavval és ezek származékaival, keverékeivel való kezelést jelent. A titán-dioxid tulajdonságainak további részletei megtalálhatók a [H. S. Ritter; Surface Properties of Titanium Dioxide Pigments, Pigment Handbook, Chem. Div. PPG Ind., 3. 169-184 (1973)] munkában.

A kis részecskeméretű titán-dioxid az előnyös, vagyis az átlagosan kisebb mint körülbelül 1×10^{-6} m méretű részecskék. Előnyösebben a készítmények bevonat nélküli titán-dioxidot tartalmaznak, amelyek részecskemérete körülbelül 20-400 nm közötti, előnyösebben körülbelül 50 nm. Titán-dioxid és szilícium-dioxid termékek beszerezhetők a Warner Jenkinson, S. Plainfield, NJ cégtől; a Degussa Ridgefield Park, NJ cégtől; és a Cabot Corp., Tuscola, IL cégtől.

Agyagok

Az agyag körülbelül 2-50 tömeg% mennyiségben, előnyösen kö-



rülbelül 3,5-20 tömeg%, előnyösebben körülbelül 4-10 tömeg% mennyiségben van jelen a készítményben. Az anyagok agyagásványok finom részecskéiből állnak, amelyek réteges típusú vizes (szerkezeti hidroxilcsoportot tartalmazó) alumínium-, magnézium-, kálium-, vas- és más kevésbé gyakran előforduló elemek szilikátjai, konkrétan alkálifémek és alkáliföldfémek szilikátjai. Előnyösek az alumínium-, magnézium- és vas-szilikátok. Előnyösebbek az alumínium-szilikátok. Előnyös a magnézium-alumínium-szilikát (vagy alumínium-magnézium-szilikát), amely a természetben a szmektit ásványokban, például a kolerainitben, szaponitban, szaffirinben fordul elő. A találmány szempontjából előnyös finomított magnézium-alumínium-szilikátok beszerezhetők Veegum néven az R. T. Vanderbilt Company, Inc. cégtől.

Az anyag tartalmazhat különböző mennyiségű nem agyag ásványokat, például kvarcot, kalcitot, földpátot és piritet. Az előnyös agyagok vízben duzzadó agyagok.

Az „agyag” kifejezés a leírásban, nem kizárólagosan, kaolin ásvány, például kaolinit, porcelánföld, dickit, nakrit, halloysit; szerpentin ásványok, köztük lizardit, halloysit, krizotil, antigorit, karloszturanit, amesztit, cronstedit, chamosit, berthierin, gaerierit, talkum, pirofillit, ferripirofillit; smektitek, köztük montmorillonitok, beidellit, nontronit, hektorit, szaponit, szaukonit, medmontit, pimelit, bentonit; illit ásványok, köztük lediket, bravaizit, bontott csillámpala, hidrocsillámpala, hidromuszkovit, vizes illit, vizes csillámpala, K-csillámpala, mikás agyag és szericit; csillámpala, például pegmatit, muszkovit, és flogopit; törékeny



csillámpala, például margarit, és klintonit; glaukonit, celadonit, klorit és vermikulit, például pennin, klinoklor, chamosite, nimite, baileyklor, donbassit, cookit, sudoit, fraklinfurnaceit; paligorskit, sepiolit ásványok, például attapulgit; allofán, és imogolit, vegyes rétegezett agyagásványok, például talkum-klorit és ezek keverékei.

Az előnyös agyagok lehetnek kaolinásványok, skmektitek, csillámpala és ezek keverékei. Legelőnyösebbek a laponit, bentonit, hektorit, szaponit, montmorillonit agyagok és ezek keverékei.

A találmány szempontjából megfelelő bármely forma használható, például a kolloid agyagok, köztük a magnézium-alumínium-szilikát, magnézium-bentonit, attapulgit, nátrium-bentonit magma stb.

A találmány szempontjából megfelelő agyagok a bányászott, természetben előforduló agyagok, valamint a szintetikus agyagok. Az agyagoknak gyógyszerészetileg elfogadhatónak kell lenniük. A találmány szerinti agyagok és agyagásványok részletesebb leírása megtalálható a következő két dokumentumban, amelyek itt teljességükben hivatkozásként vannak feltüntetve: [Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, 4. kiadás, 6. 381-423; Dell D.J., Smectite Clays in Personal Care Products, Cosmetics and Toiletries, 108. 79-85. (1993 máj.)]; és [Theng B. K. G., Formation and Properties of Clay-Polymer Complexes, Developments in Soil Science, 9.] Megfelelő agyagok beszerezhetők a Southern Clay Products, Gonzalez, TX cégtől; a Generichem, Totowa, NJ cégtől; az R. T. Vanderbilt, Norwalk, CT cégtől; és a Smeotite, Inc., Casper, NY cégtől.



Hatóanyag

A találmány szerinti készítmények tartalmaznak legalább egy biztonságos és hatékony mennyiségű gyógyszerészeti hatóanyagot, amely lehet: (a) fájdalomcsillapító szer, (b) dugulás elleni orrcsepp, (c) köptető, (d) köhögéscsillapító, (e) antihisztamin, (f) hörgőtágító, (g) helyi fájdalomcsillapító, (h) érzékszervekre ható szer, (i) szájápoló szer, (j) egyéb légútkezelő szer, (k) gyomor-bélrendszeri szer és ezek keverékei. A gyógyszerhatóanyag koncentrációja körülbelül 0,01-50 tömeg%, előnyösen körülbelül 0,1-35 tömeg% a készítmény tömegére megadva, ha csak nincs másképp jelezve. A hatóanyag lehet vízben oldható, vízben enyhén oldható, vagy vízben nem oldódó, részecskemérete általában legalább 1×10^{-6} m.

Fájdalomcsillapító

A találmány szerinti fájdalomcsillapítók lehetnek narkotizáló és nem narkotizáló fájdalomcsillapítók, például mentol, acetaminofén, NSAID, szalicilátok, köztük aszpirin (acetil-szalicilsav), szalszalát, nátrium-szalicilát, diflunizal stb. és ezek keverékei, indometacin és NSAID-ok optikailag aktív izomerei, racemátjai vagy aktív metabolitjai (az NSAID-ok a propionsav és származékai, ecetsavszármazékok, fenaminsav és származékai, bifenil-karbonsav származékok és oxicamok), köztük fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, ketoprofen, naproxen, oxaprozin, etodolac, indometacin, ketorolac, nabumeton, sulindac, tolmetin, meclofenamát, mefenaminsav, piroxicam, bromfenac, carprofen, tiaprofensav, cikloprofen, diclofenac, benzidomin, ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói, valamint



ezek keverékei. Mindezek az anyagok, valamint elfogadható adagolásuk ismertetése megtalálható a következőkben: 4,749,720; 4,749,721; 4,749,722; 4,749,723; 4,749,711; 4,749,697; 4,783,465; 4,619,934; 4,840,962; 4,906,625; 5,025,019; 4,552,899 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások, amelyek mindegyike teljességében hivatkozásként van feltüntetve.

Dugulás elleni orrcseppek, köptetők, köhögéscsillapítók

A találmány szerinti készítményekhez előállított dugulás elleni orrcseppben lehet pszeudoefedrin, fenil-propanol-amin, fenil-efrin, epinefrin, efedrin, gyógyszerészetileg elfogadható sóik és keverékeik.

A találmány szerinti készítményekhez előállított expektoránsok (más néven köptetők vagy nyálkaoldó szerek) lehetnek gvajfenezin, jódozott glicerin, gliceril-gvajakolat, terpin-hidrárt, ammónium-klorid, N-acetil-cisztein és bróm-hexin, ambroxol, jodid, gyógyszerészetileg elfogadható sóik és ezek keverékei.

A találmány szerinti készítményekhez előállított köhögéscsillapítók a mentol (használhatók fájdalomcsillapítóként is), dextrometorfan, chlophedianol, carbapentán, caramifen, noscapine, difenhidramin, kodein, hidrokodon, hidromorfon, fominoben, benzonatát, ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói, és ezek keverékei.

Mindezek az alkotóelemek, valamint elfogadható adagolásuk megtalálható a fájdalomcsillapítóknál felsorolt szabadalmi leírásokban; a 4,619,934 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban, ezek itt teljességükben hivatkozásként vannak feltüntetve.



Antihisztaminok

A találmány szerinti antihisztaminokra példaként említhetők a nyugtató és nem nyugtató hatású antihisztaminok, például a difenhidramin, clemastin, klorfeniramin, dexklorfeniramin, bromfeniramin, dexbromfeniramin, triprolidin, doxilamin, tripelennamin, cyproheptadin, carbinoaxim, doxylamin, bromdiphenhidramin, hidroxizin, pirilamin, prometazin, acrivastin, AHR-11325, fenindamin, astemizol, azatadin, azelastin, cetirizine, ebastine, fexofenadin, ketotifen, lodoxine, loratidine, dezkarbo-etoxi-loratadin, levocabastin, mequitazin, oxatomid, setastin, tazifiline, temelastin, terfenadin, terfenadin-karboxilát, fenil-toloxamin, feniramin, ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói, gyógyszerészetileg elfogadható aktív metabolitjai, optikailag aktív izomerek és racemátok, és ezek keverékei. Mindezen hisztaminok, valamint elfogadható adagolásuk megtalálható a következőkben: a fájdalomcsillapítóknál megadott szabadalmi leírások, [Facts and Comparisons, 188-195. (1998)], amelyek teljességükben hivatkozásként vannak feltüntetve.

Hörgőtágítók

Hörgőtágítóként megfelelnek a terbutalin-szulfát, izoetarin, aminofillin, oxtrifillin, difillin, etil-norepinefrin, izoproterenol, epinefrin, izoprenalin, metaproterenol, bitoterol, teofillin, albuterol, izoproterenol és fenilefrin-bitartarát, bitolterol, efedrin-szulfát, pirbuterol-acetát, gyógyszerészetileg elfogadható sóik, és ezek keverékei. Mindezek a hörgőtágítók, valamint elfogadható adagolásuk megtalálható a

[Facts and Comparisons, 173b-179e. (1998)] munkában, amely teljességében hivatkozásként van feltüntetve.

Helyi érzéstelenítők

Helyi érzéstelenítők a lidokain, dibukain, diklonin, benzokain, butamben, tetrakain, pramoxin, ezek gyógyszerészeti-
leg elfogadható sói, és ezek keverékei. Mindezek a szerek, elfogadható adagolásuk megtalálható a [Facts and Comparisons, 601-607. (1998)] munkában, amely itt teljességében hivatkozásként van feltüntetve.

Érzékszervekre ható szerek

Megfelelően használható, érzékszervekre ható szerek a találmány szempontjából a hűsítőanyagok, nyálképzők, felmelegítő szerek. Ezek a szerek előnyösen körülbelül 0,001-10 tömeg% közötti, előnyösen körülbelül 0,1-1 tömeg% koncentrációban vannak jelen a készítményben.

Megfelelő hűsítőszerek a karboxamidok, mentolok, timol, kámfor, kapsicum, fenol, eukaliptuszolaj, benzil-alkohol, szalicil-alkohol, etanol, szegfűszegolaj, hexil-rezorcinol, ketálok, diolok, és ezek keverékei. Előnyös hűsítőszerek a paramentán-karboxamid szerek, köztük az N-etil-p-mentán-3-karboxamid (a WS-3, a Sterling Organics terméke), amelyet a 4,136,163 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismertet, és amely itt teljességében hivatkozásként van feltüntetve. További előnyös paramentán-karboxamid szer az N,2,3-trimetil-2-izopropil-bután-amid, amely WS-23 néven ismert, és a WS-3 és WS-23 keveréke.

További előnyös hűsítőszerek a mentol, 3,1-mentoxi-propán-1,2-diol, amely TK-10 néven ismert, a Takasago Perfumery Co.



Ltd., Tokió, Japán cég terméke, a menton-glicerín-acetát, vagyis MGA, amelyet a Haarmann and Reimer cég gyárt, a mentil-laktát, más néven Frescolat®, amelyet a Haarmann and Reimer cég állít elő, és ezek keverékei.

További hűsítőszerek a ciklikus szulfonok és szulfoxidok, és más vegyületek, mindegyikük leírása szerepel a 4,032,661 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban, amely itt hivatkozásként van feltüntetve.

A „mentol” és „mentil” kifejezések a leírásban magukba foglalják ezeknek a vegyületeknek a jobbra és balra forgató izomerjeit, valamint ezek racém keverékeit.

A TK-10 részletes leírása a 4,459,425 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban szerepel, amely itt hivatkozásként van feltüntetve.

A találmány szerinti nyálképző szerek között szerepel a Jambu®, amelyet a Takasago Perfumery Co. Ltd., Tokió, Japán cég állít elő.

A felmelegítő szerek között szerepel a capsicum és a nikotínészterek, például a benzil-nikotinát.

Vegyes légúti szerek

A találmány szempontjából megfelelő szerek továbbá a vegyes légúti szerek, köztük a leukotrién receptor antagonisták, például a zafirlukast, zileuton; az orron át belélegezhető termékek, például a kortikoszteroidok, más szteroidok, beklometazon, flunizolid, triamcinolon; nyálkaoldók, például acetyl-cisztein; antikolinergikumok, például az ipratropium-bromid; kromolinnátrium, nedokromil-nátrium; tüdő felületaktív anyagok; és ezek

keverékei.

Ezek a szerek előnyösen körülbelül 0,001-10 tömeg%, előnyösen körülbelül 0,1-5 tömeg% mennyiségben vannak jelen a készítményben.

Szájapoló szerek

A találmány szerinti hatóanyag tartalmazhat a szájüreg betegségeinek, például plakk, fogínygyulladás, gyökérhártya-betegségek, rossz szájszag és szuvasodás, kezelésére szolgáló szereket is. Ezek a szerek lehetnek antimikrobiális szerek, fluorid, gyulladásgátlók, biszfoszfonátok, fogkő elleni szerek, köztük pirofoszfátok, H-2 receptor antagonisták, és ezek keverékei.

Antimikrobiális szerek

Antimikrobiális szerek szintén jelen lehetnek a találmány szerinti készítményekben. Ilyen szerek lehetnek, nem kizárólagosan, a triclosan, 5-klór-2-(2,4-diklór-fenoxi)-fenol (The Merck Index, 121. kiad. 1529. (1989)), a 3,506,720 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás és a 0,251,591 számú európai szabadalmi bejelentés szerint; a klór-hexidin (Merck Index No 2090), alexidin (Merck Index No 222); hexetidin (Merck Index No 4624); szangvinarin (Merck Index No 8320); benzalkonium-klorid (Merck Index No 1066); szalicil-anilid (Merck Index No 8299); domifen-bromid (Merck Index No 3411); cetil-piridinium-klorid (CPC) (Merck Index No 2024); tetradecil-piridinium-klorid (TPC); N-tetradecil-4-etil-piridinium-klorid (TDEPC); octenidin; delmopinol;, oktapinol, és más piperidinszármazékok; nicinkészítmények; cink/óni-onos szerek; antibiotikumok, köztük augmentin, amoxicillin, tetraciklin, doxiciklin, minociklin,



metronidazol; nisztatin, tanninsav (védőfilmet képez a náthaki-
ütés, lázhólyagok és fekélyes kiütés fölött), clotrimazol, kar-
bamid-peroxid, amlexanox (szájfekélyek kezelésére); és a fent
megadott antimikrobiális antiplakk szerek analógjai és sói. Az
antimikrobiális szerek rendszerint körülbelül 0,1-5 tömeg% kö-
zötti mennyiségben vannak jelen találmány szerinti készítmények
tömegére megadva.

Gyulladásgátló szerek

Gyulladásgátló szerek szintén jelen lehetnek hatóanyagként a
találmány szerinti készítményekben. Ezek a szerek megtalálhatók
a fentebb megadott fájdalomcsillapítók között. A gyulladásgátló
szerek mennyisége általában körülbelül 0,001-5 tömeg% a talál-
mány szerinti készítmények tömegére megadva.

Fluoridionok

A találmány szerinti szerek tartalmazhatnak szabad
fluoridionokat is. Előnyös szabad fluoridionok származhatnak
nátrium-fluoridból, ón-fluoridból, indium-fluoridból és nátrium-
monofluoro-foszfátból. A nátrium-fluorid a legelőnyösebb fluo-
ridion. A 2,946,725 és a 3,678,154 számú amerikai egyesült álla-
mokbeli szabadalmi leírások ilyen és más sókat ismertetnek. Ezek
itt teljességükben hivatkozásként vannak feltüntetve.

A találmány szerinti készítmények körülbelül 50-3500 ppm kö-
zötti, előnyösen körülbelül 500-3000 ppm közötti szabad fluorid-
iont tartalmaznak.

Fogkő elleni szerek

A találmány szerinti készítményekben lehet fogkő elleni szer
is, előnyösen pirofoszfátion-forrás, amely pirofoszfátsó. A ta-

találmány szerinti pirofoszfátsók lehetnek dialkálifém-pirofoszfátsók, tetraalkálifém-pirofoszfátsók és ezek keverékei. A dinátrium-dihidrogén-pirofoszfát ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$), a tetranátrium-pirofoszfát ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$) és a tetrakálium-pirofoszfát ($\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$) nem hidratált, valamint hidratált formájában előnyös vegyületek. A találmány szerinti készítményekben a pirofoszfátsók jelen lehetnek a következő három forma egyikében: elsősorban oldott állapotban, elsősorban nem oldott állapotban vagy oldott és nem oldott pirofoszfát keverékeként.

Az elsősorban oldott pirofoszfátot tartalmazó készítmények olyan készítmények, ahol legalább egy pirofoszfátion-forrás elegendő mennyiségben van ahhoz, hogy legalább körülbelül 1,0% szabad pirofoszfátiont nyújtson. A szabad pirofoszfátionok mennyisége körülbelül 1-15% között, előnyösen körülbelül 1,5-10% között, legelőnyösebben körülbelül 2-6% között van. A szabad pirofoszfátionok jelen lehetnek különböző protonált formákban, a készítmény pH-jától függően.

Az elsősorban nem oldott pirofoszfátot tartalmazó készítmények olyanok, amelyek összesen legfeljebb körülbelül 20% oldott pirofoszfátsót tartalmaznak a készítményben, előnyösen összesen kevesebb mint 10% oldott pirofoszfátsót. A tetranátrium-pirofoszfát lehet vízmentes só vagy dekahidrát forma; vagy bármely más, a találmány szerinti készítményben szilárd formában stabil vegyület. A só szilárd részecskék formájában van, amely lehet kristályos és/vagy amorf állapotú, a só részecskemérete előnyösen elég kicsi ahhoz, hogy esztétikailag elfogadható, a használat során pedig könnyen oldható legyen. A pirofoszfátsó megfele-

lő mennyisége a találmány szerinti készítmények előállításához bármely hatékony fogkőcsökkentő mennyiség lehet, általában körülbelül 1,5-15 tömeg%, előnyösen körülbelül 2-10 tömeg%, legelőnyösebben körülbelül 3-8 tömeg% között van a készítmény tömegére megadva.

A készítmények tartalmazhatnak oldott és nem oldott pirofoszfátsó keveréket. A fent megadott pirofoszfátsók bármelyike használható.

Pirofoszfátokat részletesebben ismerteti a [Kirk & Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, 3. kiad. 17., Wiley-Interscience Publishers (1982)] munka, amely itt teljességében hivatkozásként van feltüntetve, a Kirk & Othmer munkában levő összes hivatkozással együtt.

Adott esetben a pirofoszfátsóval együtt vagy helyett használható a poliamino-propán-szulfonsav (AMPS), a cink-citrát-trihidrát, polifoszfátok, difoszfónátok (például EHDP; AHP), polipeptidek (például poliaszparaginsav és poliglutaminsav), és ezek keverékei.

H-2 receptor antagonist

A találmány szerinti hatóanyag lehet szelektív H-2 antagonist, köztük az 5,294,433 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban megadott vegyületek, ez itt teljességében hivatkozásként van feltüntetve.

Gyomor- és bélrendszerre ható készítmények

A gyomor- és bélrendszerre ható készítményekre példaként említhetők az antikolinergikus szerek, köztük az atropin, clidinium és diciklomin; az antacidok, köztük az alumínium-hidroxid,



bázikus bizmutsók, például a bizmut-szubszalicilát, bizmut-ranitidin-citrát, bizmut-szubicitrát, bizmut-szubnitrát, poliszulfatált szacharidok alumínium- vagy bizmutsói, például az alumínium-szacharóz-oktaszulfát vagy bizmut-szacharóz-oktaszulfát, szimetikon, kalcium-karbonát és magaldrát (más antacidok találhatók a 21CFR 331.11 dokumentumban, amely itt hivatkozásként van feltüntetve); H₂-receptor antagonisták, köztük cimetidin, famotidin, nizatidin és ranitidin; hashajtók, köztük biszakodil, pikoszulfát és kaszantrol (hashajtókra további példák találhatók a [Federal Registry, 50. 10.sz. 2152-58. (1985 jan. 15.)] munkában, amely itt hivatkozásként van feltüntetve); gyomorvédő szerek, köztük szukralfát és szukralfát humid gél; gasztrokinetikus és prokinetikus szerek, köztük cisapride, metoklopramid és eisaprode; protonpumpa inhibitorok, köztük omeprazol, lansoprazol és hasmenés elleni szerek, köztük difenoxilát és loperamid; a fekélyt okozó *Helicobacter pylori* baktériumokkal szemben bakteriosztatikus vagy baktericid hatású szerek, például amoxicillin, metronidazol, eritromicin, vagy nitrofurantoin és más *H. pylori* elleni szerek, amilyeneket az 5,256,684 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismertet, ez itt teljességében hivatkozásként van feltüntetve; a fekélyek és más gyomor-, bélrendszeri betegségek kezelésére szolgáló polianionos anyagok, köztük amilopektin, carragemum, szulfatált dextrinek, inozitol-hexafoszfát és más hasonló szerek.

A „gyógyszerészetileg elfogadható sók” kifejezés gyógyszerészetileg elfogadható nem toxikus bázisokból, köztük szervetlen és szerves bázisokból kapott sókat jelent. A nem szerves bázi-



sokból kapott sók a nátrium-, kálium-, lítium-, ammónium- kalcium-, magnézium-, ferro-, cink-, mangán(II)-, alumínium-, ferri-, mangán(III)-sókat stb. jelentenek. A gyógyszerészetileg elfogadható szerves nem mérgező bázisokból kapott sók a primer, szekunder, terciér és kvaterner aminok, szubsztituált aminok, köztük a természetben előforduló szubsztituált aminok, ciklikus aminok és bázikus ioncserélő gyanták, például trietil-amin, tripropil-amin, 2-(dimetil-amino)-etanol, 2-(dietyl-amino)-etanol, lizin, arginin, hisztidin, káffein, prokain, N-etyl-piperidin, hidrabamin, kolin, betain, etilén-diamin, glükózamin, metil-glükamin, teobromin, purinok, piperazin, piperidin, poliamin-gyanták stb.

Bármely gyomor-, bélrendszeri betegség gyógyításában hatékony növényi extraktum vagy más természetes anyagok szintén bevihetők a találmány szerinti mukoadhezív készítménnyel.

Gyógyszerészetileg elfogadható kötőanyagok

A találmány szerinti kolloid szuszpenzió folyadékfázisa általában víz. Ezek a készítmények körülbelül 5-98 tömeg%, előnyösen körülbelül 70-95 tömeg% vizet tartalmaznak a készítmény tömegére megadva.

Adott esetben ezek a vizes készítmények tartalmaznak megfelelő mennyiségű tartósítót, pufferanyagot, emulgeáló szert, szuszpendáló szert, hígítót, természetes vagy mesterséges édesítőt, ízfedő szereket, színezőanyagot és illatosítót, amelyek segítségével jóízű és/vagy kellemes megjelenésű végtermék előállítható elő. Tehát a készítmények tartalmazhatnak antioxidánsot, például butilezett hidroxí-anizolt vagy butilezett hidroxí-



toluolt, és tartósítót, például metil- vagy propil-parabent vagy nátrium-benzoátot, amelyek meghosszabbítják és fokozzák az eltarthatóságot.

A szilárd részecskékből konzisztens diszperzió előállítására és ezzel a stabilitás javítására, elsősorban a szilícium-dioxidot tartalmazó készítmények esetében a találmány szerinti készítmények tartalmazhatnak adott esetben körülbelül 0,005-3%, előnyösen körülbelül 0,01-1,5% szubsztituált vagy szubsztituálatlan, rövid láncú, például 1-6 szénatomos alkil- vagy aril-karbonsavat, köztük citromsavat, borkősavat, vajsvat, ecetsavat, almasavat, maleinsavat, borostyánkősavat, ezek keverékeit és sóit. Különösen előnyös a nátrium-citrát.

Az orális adagolási formákban használható, gyógyszerészetiileg elfogadható hordozókra és kötőanyagokra konkrét példákat ismertet a fájdalomcsillapítóknál megadott összes amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás.

Gyógyszerészetiileg elfogadható vizes nazális kötőanyagok

Intranazális készítményekhez a találmány szerinti készítmények gyógyszerészetiileg elfogadható intranazális hordozót tartalmaznak. A találmány szempontjából előnyösek a vizes sóoldat hordozók. Ezek az oldatok általában nátrium-kloridot tartalmaznak sóként, amint a [Remington's Pharmaceutical Sciences, 19. kiad. 1502., (1995)] munka ismerteti, amely itt hivatkozásként van feltüntetve. A só az oldatban körülbelül 0,01-2 tömeg%, előnyösen 0,5-1,0 tömeg% koncentrációban van jelen az oldat tömegére megadva. Megfelelő nem mérgező, gyógyszerészetiileg elfogadható nazális hordozók ismertek a gyakorlott szakemberek számára.

Nyilvánvalóan a megfelelő hordozó kiválasztása függ a konkrét nazális adagolás pontos jellegétől, például attól, hogy a hatóanyagot nazális oldatban viszik-e be (cseppek vagy spray esetében), nazális szuszpenzió készül-e, orrkenőcs, orrgél vagy más nazális formula. Előnyös nazális adagolási formák az oldatok, szuszpenziók és gélek, amelyek rendszerint nátrium-kloridot tartalmaznak nagyobb mennyiségű vízben (előnyösen tisztított vízben). Kisebb mennyiségű más alkotóelem, köztük pH-beállító (például sav, köztük HCl), emulgeáló vagy diszpergáló szerek, pufferanyagok, tartósítók, nedvesítő szerek és gélképző szerek szintén jelen lehetnek. Legelőnyösebben a nazális készítmény izotóniás, vagyis ugyanaz az ozmotikus nyomása, mint a vérnek és a könnynek.

Adott esetben használt, konzisztenciát biztosító segédanyagok

Adott esetben konzisztenciát biztosító anyagot adagolnak körülbelül 0,1-50 tömeg% mennyiségben a készítményhez, előnyösen körülbelül 1-30 tömeg%, előnyösebben körülbelül 5-20 tömeg% mennyiségben. Ezek a konzisztenciát nyújtó segédanyagok kis molekulatömegű mono- és poliolok, amelyek lehetnek monoszacharidok, például glükóz (dextróz), fruktóz (levulóz); diszacharidok, például szacharóz, laktóz, maltóz, cellobióz és más cukrok, ribóz, glicerin, szorbit, xilit, inozit, propilén-glikol, galaktóz, mannóz, xilóz, ramnóz, glutáraldehid, inverz cukrok, etanol, méz, mannit, polietilén-glikol, glicerin, és ezek keverékei; a poliolok előnyösen a méz, szorbit, glicerin, glicerol és ezek keverékei csoportból kerülnek ki.

Ezek a vegyületek fokozott fizikai stabilitást adnak a tálmány szerinti készítményeknek. Emellett ezek a konzisztenciát

biztosító segédanyagok a készítmény megfelelő konzisztenciáját előnyösen a bevétel előtt nyújtják, így optimális fokú szétterülés jön létre a nyálkahártyán a bevétel után. Konkrétan ezek a konzisztenciális segédanyagok csökkentik vagy késleltetik azt a sebességet, amellyel a diszperzióban levő részecskék kötődnek vagy adszorbeálódnak a nyálkahártyán levő mucinhoz. Ez lehetővé teszi, hogy a készítmény jobban szétterüljön, és befedje a szövetet, mielőtt a készítmény viszkozitása megnövekedne.

A készítmény előállítása és alkalmazása

A találmány szerinti készítmények beadagolhatók orálisan (az adagot le kell nyelni), helyileg az orrüregbe beadva (az orrüregbe permetezve, zacskóban vagy általános helyi adagolásra), és/vagy intranazálisan, biztonságos és hatékony mennyiségben.

A „gyógyszerészetileg elfogadható” kifejezés a leírásban azt jelenti, hogy a találmány szerinti készítményben levő alkotóelem kompatibilis, biztonságos, és megfelel perorális, orális, és/vagy intranazális adagolásra ember és alacsonyabb rendű állat számára. A „kompatibilis” kifejezés a leírásban azt jelenti, hogy a gyógyszerkészítmények alkotóelemei képesek egymással keveredni olyan kölcsönhatás nélkül, amely lényegében csökkentené a gyógyszerkészítmény hatékonyságát és/vagy biztonságát normál használati körülmények között.

A „biztonságos és hatékony mennyiség” a leírásban olyan mennyiségű alumínium-dioxidot, titán-dioxidot, agyagot vagy hatóanyagot stb. jelent, amely elég ahhoz, hogy jelentős mértékben (pozitívan) modifikálja a kezelendő állapotot, vagy elérje a kívánt eredményt, de elég kevés ahhoz, hogy elkerüljék a komoly mellékhatásokat (ésszerű előny/kockázat arány mellett), józan

orvosi/fogászi megítélés alapján. A biztonságos és hatékony mennyiség változik a konkrét kezelendő állapottól vagy betegségtől, a kezelendő beteg korától és fizikai állapotától függően, a betegség komolyságától, tartamától, a párhuzamos terápia jellegétől, az alkalmazott hatóanyag részecskék konkrét formájától és a konkrét hordozóanyagtól függően, amelyből a részecskéket vagy hatóanyagot felviszik.

A beadagolt mukoadhezív gyógyszerkészítmény mennyisége függ a készítményben levő hatóanyag és/vagy konkrét alkotóelem, például az egy adaghoz szükséges fájdalomcsillapító, dugulásgátló, köhögéscsillapító, köptető, antihisztamin, légzésjavító szer, gyomor-bélgyógyászati szer stb. százalékos mennyiségétől, a stabilitástól, felszabadulási jellemzőktől és más gyógyszerészeti paramétereiktől.

Általában körülbelül napi 0,2-500 mg/kg, előnyösen körülbelül napi 1-300 mg/kg, legelőnyösebben napi körülbelül 5-200 mg/kg gyógyszerkészítmény az adag a leírásban megadottak szerint. Ez a mennyiség egy dózisban beadagolható, vagy előnyösen napi több (kettő-hat) dózisban, vagy tartósan felszabaduló adagokban a kezelés során. Általában a találmány szerinti gyógyszerkészítmények egyes individuális adagjai körülbelül 1-25 mg/kg, előnyösen körülbelül 2-15 mg/kg, és legelőnyösebben körülbelül 3-10 mg/kg között vannak. Amennyiben a hatékony adagok a megadottnál nagyobbak, óvatosnak kell lenni egyes egyedeknél, mint bármely más gyógyszer esetében, a káros mellékhatások megelőzése érdekében.

A találmány szerinti folyékony készítmények beadagolhatók az orrüreg öblítésével a készítménnyel, amelyet a készítmény lenye-

lése vagy kiköpése követ. Emellett a készítmény beadagolható intranazálisan vagy orálisan folyadék formájában, illetve bepermetezhető az orrüregbe vagy a torok hátsó részére. Emellett lágy zselatinkapszulák (vagy más lágy kapszula) megtölthetők a találmány szerinti folyadékkészítménnyel. Ezt a folyadékkapszulát elrághatja az egyén, így kiszabadul a folyadék az orrüregben, torokban, és/vagy táplálkozási csatornában.

Az intranazális készítményt előnyösen az orr nyálkahártyába helyi felvitellel (spray és/vagy cseppek formájában), biztonságos és hatékony mennyiségben viszik be az orrtünetek kezelésére. Az orrüreg nyálkahártya helyi kezelési gyakorisága változhat a személyi vagy orvosi szükségletektől függően, de rendszerint körülbelül napi egyszeri és napi négyszeri alkalom között van, előnyösen napi kétszer alkalmazzák. A tipikus adag orrlyukanként egy-négy bepermetezést jelent.

A találmány szerinti intranazális készítmények kívánt izotonicitása megvalósítható például a már jelenlevő nátrium-kloriddal, vagy más gyógyszerészetileg elfogadható szerrel, például dextrózzal, bórsavval, citromsavval, nátrium-tartaráttal, nátrium-foszfáttal, kálium-foszfáttal, propilénglikollal vagy más szervetlen, illetve szerves oldattal vagy ezek keverékével. A nátrium-klorid előnyös, különösen nátriumion-tartalmú pufferek esetében. Nátrium-kloriddal egyenértékű vegyületekre további példákat ad meg a [Remington's Pharmaceutical Sciences, 1491-1497., Alfonso Gennaro, 18. kiad., (1990)] munka.

A találmány szerinti készítmény adagolásakor fontos, hogy a készítmény ne híguljon tovább vízzel vagy más folyadékkal. A további hígítás csökkenti vagy megszünteti a találmány szerinti



készítmények mukoadhezív tulajdonságait.

A találmány szerinti folyékony készítményeket hagyományos gyógyszerészeti műveletekkel állítják elő. Folyékony orális vagy adagolási formák előállításakor a hatóanyagot és a részecske alkotóelemet vizes bázisú, orálisan elfogadható gyógyszerészeti hordozóba viszik be, amely illeszkedik a hagyományos gyógyszerészeti műveletekhez. Amint fent megjegyeztük, ez a folyékony készítmény beadagolható ahogy van, vagy bevihető zselatinkapszulába (vagy más lágy kapszulába), amely a későbbiekben elrágható vagy kilyukasztható a készítmény bevitele céljából. A kolloid diszperziók, szuszpenziók előállítási és gyártási módszerei és/vagy ezek bevitele zselatinkapszulákba stb. megtalálható a [Remington's Pharmaceutical Sciences, 19. kiad. 2., (Alfonso R. Gennaro, szerk.) 1509-1518. és 1615-1649. (1995)] munkában, amely itt hivatkozásként van feltüntetve.

A következő példák a találmány szemléltetésére szolgálnak, ahol a lényeges és az adott esetben alkalmazott alkotóelemeket kombinálják. A találmány oltalmi köre nem korlátozódik a megadott példákra.

1. példa

Bizmut-szubszalicilát diszperzió gyomor- és bélrendszeri betegségek ellen.

Alkotóelem	Tömeg%
TiO ₂ ¹	15
Bizmut-szubszalicilát por	1,75
Tisztított víz	100%-ra kiegészítő mennyiség

1 - Homogén, gömb alakú és felületbevonás nélküli, körülbelül 50



nm átmérőjű primer részecske. Ez megvalósítható a [N. Kallay és E. Matijevic Langmuir 1, 195., (1985)] munkában megadottak szerint.

Előállítás:

TiO_2 -ot adunk vízhez keverés közben, amíg homológ diszperziót kapunk. Bizmut-szubsalicilát port adunk hozzá, és 5 percig keverjük. A teljes keveréket tovább diszpergáljuk ultrahang kezeléssel, hogy biztosítsuk a teljes és homogén diszperzió képződését. Illatosítót, például borsmentát, és édesítő szert, például nátrium-szacharint lehet beadagolni.

Felhasználás: A készítményt gyomorhurutban szenvedő személy kánnal veszi be. Két evőkanál beadása kétóránként a gyomor nyálkahártya felületére viszi be a hatóanyagot, és csökkenti a kellemetlen érzést.

2. példa

Alumínium-hidroxid savlekötő szer speciálisan a nyelőcső disztális része és nyelőcső záróizom számára.

Alkotóelem	Tömeg%
Száritott alumínium-hidroxid gélpor savlekötő szer	7
Amorf szilícium-dioxid ² (Cab-O-Sil M5)	8,3
Tisztított víz	100%-ra kiegészítő mennyiségben

2 - (Cab-O-Sil M5), a Cabot Corporation cégtől szerezhető be.

Előállítás:

6%-os szilícium-dioxid diszperziót készítünk vízben, a szil-



licium-dioxid tisztított vízbe keverésével. Homogén diszperzió előállítása után alumínium-hidroxid port adunk hozzá keverés közben. A keveréket ultrahang energiával kezeljük (a folyamat során a szilícium-dioxid részecskék, amelyek kis aggregátumok formájában voltak, összetörnek, és bevonják az alumínium-hidroxid gélrészecskéket). Az ultrahang kezeléssel kapott homogén diszperzió előállítása után óvatos keveréssel 2,3% szilícium-dioxidot adunk hozzá. Adott esetben illatosító és édesítő szert lehet hozzáadni. Az ülepedési térfogati arány 1.

Felhasználás: Gyomorégéssel küszködő személy a reflux miatt egy evőkanál készítményt nyel le kétóránként. A gyomorégés kellemetlen érzése szinte azonnal megszűnik, amint a savlekötő készítmény érintkezik a nyelőcső nyálkahártyájával. Az alumínium-hidroxid savlekötő szer bizonyos része a disztális nyelőcsőrégióon marad, és továbbra is kész az ott refluxálásra képes további gyomorsav semlegesítésére.

3. példa

Szukralfát diszperzió, fokozott nyálkahártya-bevonó és -megtartó képességgel.

Alkotóelem	Tömeg%
Amorf szilícium-dioxid ³	6
Szukralfát por ⁴	20
Szorbit 70%-os oldat	20
Nátrium-citrát-dihidrát	1,25
Tisztított víz	100%-ra kiegészítő mennyiségben

3 - (Cab-O-Sil M-5), beszerezhető a Cabot Corporation cégtől

4 - Beszerezhető a Katsura, Japán cégtől

Előállítás:

Összekeverjük a Cab-O-Sil-t és a vizet, kézzel összerázzuk, amíg homogén diszperziót kapunk. Hozzáadjuk a szorbitot és összekeverjük. Hozzáadunk szukralfátot és spatula segítségével összekeverjük. A készítmény sűrű paszta. Hozzáadjuk a nátrium-citrát-dihidrátot és ismét összekeverjük. A készítmény nátrium-citrát hozzáadása után ismét folyékonná válik. Ultrahanggal kezeljük, amíg mikroszkopikusan homogén diszperzió képződik. Adott esetben illatosító és édesítő szert lehet hozzáadni.

Felhasználás: nyelőcsőhurutban szenvedő személy napi két kávéskanálnyi szert nyel le, amíg a nyelőcsőhurut megszűnik. A készítmény ülepedési térfogati aránya 1.

4. példa

Kalcium-karbonátot tartalmazó savlekötő szer javított, nyelőcsőn való megtartással.

Alkotóelem	Tömeg%
Magnézium-alumínium-szilikát ⁵	7,5
Kálium-hidrogén-karbonát	0,08
Kalcium-karbonát	7,72
Glicerín	5,0
Szorbit 70%-os oldata	11
Szacharóz	15
Hűsítőszert TK-10® ⁵	0,002
Kálium-dihidrogén-foszfát	0,25
Vaniliakrém illatosító	0,06



Zöld színező	0,001
Benzil-alkohol	0,20
Menta illatosító	0,005
WS-3'	0,008
Metilparaben	0,05
Propilparaben	0,01
Hidrogén-peroxid	0,6
Tisztított víz	100%-ra kiegészítő mennyiség

5 - IIA típus

6 - Mentol, 3,1-mentil-oxi-propán-1,2-diol, a Takasago cég terméke

7 - N-etil-p-mentán-3-karboxamid

Előállítás:

Keverjük össze a vizet (2%-ot leszámítva) a magnézium-alumínium-szilikáttal, és keverjük nagy nyírósebesség mellett legalább 1 órán át. Adjunk glicerint és szorbitot hozzá, és gondosan keverjük. Adjunk hozzá kálium-hidrogén-karbonátot és kalcium-karbonátot erőteljes keverés mellett, amíg homogén konzisztenciát kapunk. Adjunk szacharózt hozzá, és keverjük, amíg homogén lesz. Oldjuk fel a TK-10-et, kálium-dihidrogén-foszfátot, vaniliakrém illatosítót és zöld színezőt a maradék 2% vízzel. Adjuk hozzá a többi alkotóelemet, és keverjük, amíg homogén anyagot kapunk. Kombináljuk a 0,16% benzil-alkoholt a parabennel, és adjuk hozzá a többi alkotóelemet, keverjük, amíg homogén anyagot kapunk. Kombináljuk a menta illatosítót, 0,04% benzil-alkoholt, és a WS-3-t, adjuk a többi alkotóelemhez és ke-



verjük homogénre. Adjunk hidrogén-peroxidot, keverjük körülbelül 10 percig. A készítmény ülepedési térfogati aránya 1. A nulla nyírási viszkozitás 256800 Pas. A kapott viszkozitási arány 2,37, és a nagy nyíráshoz tartozó viszkozitás 100/s mellett 0,848 Pas. 30 öblítés után a nyálban visszatartott mennyiség a fent megadott eljárás szerint több mint 90,3%.

Felhasználás: Egy vagy két evőkanálnyi készítményt nyel le gyomorégéssel küszködő személy. Általában csak egy bevételre van szükség a gyomorégés okozta fájdalom enyhítésére, és az enyhülés gyorsan beáll.

5. példa

Gyomorégés ellen javított, nyelőcsőn való megtartást nyújtó folyadékot tartalmazó bizmut-szubszalicilát.

Alkotóelem	Tömeg%
Magnézium-alumínium-szilikát"	6,04
Bizmut-szubszalicilát	1,75
Metil-szalicilát	0,089
Szalicilsav	0,071
Nátrium-szacharin	0,061
Nátrium-szalicilát	0,060
Nátrium-benzoát	0,025
Szorbinsav	0,13
Tisztított víz	100%-ra kiegészítő mennyiség
Színezőanyag	tetszés szerint

8 - IIA típus

Előállítás:



2%-nyi vizet leszámítva keverjük össze a vizet a magnézium-alumínium-szilikáttal, és nagy nyírósebességgel keverjük legalább 1 órán át a teljes hidratálásig. Adjuk hozzá a bizmut-szubszalicilátot és keverjük 10 percig. Ultrahang energiával diszpergáljuk 20 percig. Külön oldjuk fel az összes többi alkotóelemet a maradék 2% vízzel. Adjuk a magnézium-alumínium-szilikát/bizmut diszperzióhoz, és 15 percig keverjük. Állítsuk be a pH-t körülbelül 4,2-re. Az ülepedési térfogati arány 1. A nulla nyírási viszkozitás 1090000 Pas. A kapott viszkozitási arány 1,26, és a nagy nyíráshoz tartozó viszkozitás 100/s mellett 0,705 Pas. 30 öblítés után a nyálban visszamaradt mennyiség a fent megadott eljárás szerint 94,8%.

Felhasználás: Gyomorégéssel küszködő személy egy evőkanállal beveszi, a kényelmetlen érzés beállása után minél előbb. A gyomorégés azonnal enyhül, és a nyelőcsőben megtartott enyhítő bevonóréteg megelőzi a refluxot a következő néhány órában, így nem jön létre fájdalom.

6. példa

Bevonószer hordozóanyag torokfájás és köhögés kezelésére.

Alkotóelem	Tömeg% A	Tömeg% B
Etanol	4,31	5
Dextrometorfan- -hidrobromid	0,15	0,10
Gliceril-gvajakolát	-	1,33
Propilénglikol	8,62	10
Polioxil-40-sztearát	0,26	0,13
Nátrium-citrát-	0,225	0,112

dihidrát		
Citromsav	0,146	0,073
Nátrium-benzoát	0,086	0,086
Természetes mentol	0,030	0,045
Eukaliptuszlaj	0,018	0,025
Szukralóz	-	0,10
TK-100®	0,017	-
Nátrium-szacharin	0,10	0,10
Természetes méz	13	3,5
Magnézium-alumínium-szilikát agyag ¹⁰	3,75	4,15
Illatosító és színezőszer	Kívánság szerint	Kívánság szerint
Tisztított víz	100%-ra kiegészítő mennyiség	100%-ra kiegészítő mennyiség

9 - Mentol, 3,1-mentil-oxi-propán-1,2-diol, a Takasago cég terméke

10 - IIA típus

Előállítás:

Keverjük össze a vizet magnézium-alumínium-szilikáttal, és nagy nyírósebesség mellett legalább egy órán át keverjük a teljes hidratálásig. Adjunk hozzá polioxil-40-sztearátot, citromsavat, nátrium-citrátot, nátrium-benzoátot és nátrium-szacharint a magnézium-alumínium-szilikát diszperzióhoz. Külön kombináljuk az etanolt és propilén-glikolt, és keverjük. Adjuk hozzá a mentolt, eukaliptuszlajat, TK 10-et, és a dextrometorfant az etanol/propilén-glikol keverékhez. Adjuk az etanol/propilén-glikol oldatot a fő edénybe magnézium-alumínium-szilikáttal, és keverjük. Adjuk hozzá a mézet, illatosító és színező szert, keverjük



10 percig. Adjuk a gliceril-gvajakolátot finom por formájában a végső lépésben, és keverjük legalább 10 percig. Az ülepedési térfogati arány több mint körülbelül 0,98. A nulla nyírási viszkozitás 55400 Pas. A kapott viszkozitási arány 1,33, és a nagy nyíráshoz tartozó viszkozitás 100/s mellett 0,282 Pas.

Felhasználás: Amikor 15 cm¹ fent megadott készítményt kanállal beadnak köhögéssel és torokfájással küszködő személynek, a folyadék szétterjed a torkon és sima bevonatot képez, amely minimálisra csökkenti a torokfájást és a köhögést. A csillapító anyagot legalább egy órán át a torkon lehet érezni, és nem mosódik le onnan folyékony ital fogyasztásakor. A készítmény hatékony mennyiségű köhögéscsillapító gyógyszert, dextrometorfan-hidrobromidot is biztosít. A produktív nedves köhögést mutató személy lenyel 15 cm¹ B készítményt. A hordozóanyag bevonó tulajdonságainak és a gliceril-gvajakolát expektoráns hatásának kombinációja fokozott nyálkaeltávolítást nyújt. A csillapító hatás a torokban szintén fennáll, és hatékony mennyiségű köhögéscsillapító szer, a dextrometorfan szisztémikusan adagolódik. A 6. példa szerinti köhögéscsillapító orvosság helyettesíthető difenhidraminnal, kodeinnel, hidrokodonnal és hidromorfonnal.

7. példa

Bevonószer és csillapító hordozóanyag köhögéssel irritált fájó torok csillapítására, tartós aromás mentoladagolás a köhögés kezelésére inhalálással.

Alkotóelem	Tömeg% A	Tömeg% B
Etanol	4,31	4,3
Propilénglikol	8,62	8,6

Polioxil-sztearát	0,012	-
Nátrium-citrát- -dihidrát	0,112	0,066
Citromsav	0,073	0,037
Nátrium-benzoát	0,086	0,086
Természetes mentol	1,00	0,8
Benzokain	2,00	1,0
Eukaliptuszolaj	0,005	0,004
Zsályaolaj	-	0,14
Nátrium-szacharin	0,10	0,10
Szukralóz	-	0,10
Aceszulfám-kálium	0,075	-
Kolloid szilícium- -dioxid füst (Cab-O-Sil M5)	5,0	6,75
Tisztított víz	100%-ra kiegészítő mennyiség	100%-ra kiegészítő mennyiség

Előállítás:

Keverjük össze az etil-alkoholos USP-t és propilén-glikolt külön edényben. Adjuk hozzá a mentolt és eukaliptuszolajat, keverjük átlátszó oldattá (társoldószeres oldat). Helyezzük a vizet külön keverőedénybe. Adjuk hozzá a társoldószeres oldat és a szilícium-dioxid kivételével az összes alkotóelemet, és keverjük oldódásig. Adjuk a társoldószeres oldatot a vizes oldathoz. Lassan adjuk hozzá a szilícium-dioxidot közepes, propeller típusú keverővel való keverés mellett. Az összes szilícium-dioxid hozzáadása után folytassuk a keverést további 5-10 percig. A keverés után, vagy ha túl nagy az intenzitás, amelyet a nagy nyírósebességű keverővel lehet elérni, a termék túl híg lesz, és



rossz lesz a viszkozitás stabilitása. Gáztalanítsunk keveréssel, a légbuborékok eltávolítására.

Felhasználás: A nyugalmi helyzetben fennálló nagy viszkozitás és a nagy nyírósebesség mellett észrevehető erőteljes hígulás kombinációja miatt a készítmény porlasztható és igen finom permet formájában permetezhető a torok hátsó falára. A terméket kézi működtetésű, szelepszárral ellátott porlasztóba töltjük, amely lenyomja a nyelvet, és egyidejűleg ráirányítjuk a porlasztott diszperziót a nyelvre és a torok hátfalára (Mistette Mark II készülék, hosszú torokadapterrel, a CalMarAlbert GmbH terméke). Öt nyomást alkalmazunk a megfázott, náthás, köhögő személy torokhátfala felé, és/vagy akinek fáj és duzzadt a torka, így 1 ml diszperziót viszünk fel a kérdéses területre. A készítmény döntő része a torokban és a garatrégióban marad lenyelés helyett. A készítményben levő 5 mg mentol lélegzéskor elpárolog és átjut a gyógyító bevonaton, bemegy a tüdőbe, ahol enyhíti a köhögési reflexet. A fenti példában a benzokain helyettesíthető helyi fájdalomcsillapítóval, például lidokainnal és dibukainnal. Ezek a készítmények felhasználhatók szájöblítőként is, ahol a beteg a száját 15 ml készítménnyel körülbelül 30 másodpercig öblíti és gargalizál, majd felköhög a váladékot.

8. példa

Légzésfrissítő szájöblítő enyhítő érzettel és tartós hatással.

Alkotóelem	Tömeg% A	Tömeg% B
Etanol	10,0	12
Glicerín	10,0	7,5

Propilénglikol	5,00	4
Metil-szalicilát	0,035	0,5
Mentol	0,026	0,15
Eukaliptol	0,054	0,12
Timol	0,039	0,95
Nátrium-lauril- -szulfát	0,005	0,006
Nátrium-benzoát	0,086	-
Nátrium-szacharin	-	0,08
Kolloid szilícium- dioxid füst (Cab-O-Sil M5)	3,50	-
Magnézium-alumínium- szilikát	-	4,65
Tisztított víz	100%-ra kiegészítő mennyiség	100%-ra kiegészítő mennyiség

Előállítás:

A készítmény:

1. Keverjük össze az etanolt, propilénglikolt és glicerint. Oldjuk fel a metil-szalicilátot, timolt, eukaliptolt és mentolt ebben az oldatkeverékben.
2. Külön diszpergáljuk a Cab-O-Silt vízben, propeller típusú keverővel való közepes keverés mellett. Az összes szilícium-dioxid hozzáadása után folytassuk a keverést további 5-10 percig. Keveréskor, vagy ha túl nagy intenzitás, amelyet a nagy nyírósebességű keverő mellett kapunk, a termék túl híg lesz és rossz lesz a viszkozitás stabilitása. Adjunk nátrium-benzoátot a szilícium-dioxid diszperzióhoz, és enyhe keverés mellett oldjuk fel.
3. Az 1. lépésben kapott összes oldószeres oldatot öntsük hozzá

a szilícium-dioxidos diszperzióhoz. Gyorsan gáztalanítsuk keveréssel, a légbuborékok eltávolítása céljából.

B készítmény:

1. Adjuk hozzá az összes vizet az agyaghoz, és keverjük nagy nyírósebesség mellett legalább 1 órán át, az agyag teljes hidratálásáig.
 2. Külön edényben keverjük össze az etanolt, propilén-glikolt, glicerint, és keverjük. Adjuk hozzá a mentolt, eukaliptust és timolt az oldószeres keverékhez, és legalább 10 percig keverjük, az edény lefedése mellett.
 3. Az aromás alkotóelemeket tartalmazó társoldószeres keveréket adjuk hozzá a hidratált agyaghoz és enyhén keverjük legalább 5 percig. Adjuk hozzá a metil-szalicilátot, szacharint és nátrium-lauril-szulfátot, enyhén keverjük további 15 percig.
- Felhasználás: 10-20 ml-es öblítést végezzünk a szájban, és 30 másodpercig gondosan mozgassuk, mielőtt felköhögnénk a váladéket. A szagokozó anyagok hatékonyan eltávolíthatók a szájból, és vékony rétegben kellemes, légfrissítő szer bevonat marad a szájban és a nyelven.

9. példa

Orális fájdalomcsillapító torokszirup.

Alkotóelem	Tömeg%
Etanol	10,0
Propilén-glikol	5,00
Természetes méz	11,5
Titán-dioxid ¹¹	12,5
Mentol	0,15
Citromillatú illatosító	0,10

Nátrium-citrát-dihidrát	0,225
Citromsav	0,146
Nátrium-benzoát	0,085
Tisztított víz	100%-ra kiegészítő mennyiség

11 - Egyenletes, gömb alakú, felületileg nem bevont, körülbelül 50 nm átmérőjű primer részecske. Előállítható a [N. Kallay és E. Matijevic, Langmuir 1, 195. (1985)] munkában megadottak szerint.

Előállítás:

Mentolt és citromillatú illatosítót feloldunk propilén-glikol és etanol keverékében. Külön titán-dioxidot diszpergálunk tisztított vízben, közepes keverés mellett, propellerkeverővel. A fennmaradó alkotóelemeket hozzáadjuk a titán-dioxid/víz diszperzióhoz és folytatjuk az enyhe keverést az alkotóelemek feloldására. Végül a mentol etanolos és propilén-glikolos oldatát hozzáadjuk a vizes frakcióhoz, és folytatjuk a keverést a korábbiak szerint további 10 percig.

Felhasználás: Torokfájásos és gyulladt torkú személy óránként egy kávéskanálnyi szert vesz be a gyulladt szövet csillapítására.

A fenti példában a mentol helyettesíthető NSAID szerrel, amely fentebb, a fájdalomcsillapítóknál szerepel.

10. példa

Mukoretentív intranazális dugulásgátló spray

Alkotóelem	Tömeg% A	Tömeg% B	Tömeg% C
Magnézium-alumínium-szilikát, IIA típus	3,1	-	-
Kolloid szilícium-dioxid füst (Cab-O-Sil M5)	-	7,6	-
Oximetazolin-	0,05	0,05	0,05

hidroklorid			
Titán-dioxid	-	-	6,8
Tiloxapol	0,15	0,035	0,035
Dinátrium-hidrogén-foszfát	0,04	0,02	0,02
Kálium-dihidrogén-foszfát	0,13	0,065	0,065
Xantángumi	-	-	0,025
Benzalkonium-klorid	0,04	0,04	0,04
Klórhexidin-glükonát	0,26	0,26	0,26
Dinátrium-EDTA	0,01	0,01	0,01
Tisztított víz	100%-ra kiegészítő mennyiség	100%-ra kiegészítő mennyiség	100%-ra kiegészítő mennyiség

12 - Egyenletes, gömb alakú felületileg nem bevont, körülbelül 50 nm átmérőjű primer részecske. Előállítható a [N. Kallay és E. Matijevic, Langmuir 1, 195. (1985)] munkában megadottak szerint.

Előállítás:

A készítmény:

Diszpergáljuk az agyagot a víz felében, nagy nyírósebességű keveréssel legalább 1 órán át. Oldjuk fel az összes alkotóelemet hűtött vízben, keveréssel. Szűrjük le az oldatot cellulóz-acetát membrán szűrőn. Egyesítsük a szűrt oldatot az agyagdiszperzióval és keverjük legalább 10 percig. Adjunk illatosítót megfelelő mennyiségben a kellemes íz biztosítására. Adjunk kámfort és eukaliptolt megfelelő mennyiségben a kellemes illat biztosítására. Töltsük ezt a végső keveréket kézi működtetésű pumpás orrspray porlasztóba.

B készítmény:

Diszpergáljuk a szilícium-dioxidot vízben, legalább 10 perces enyhe keveréssel. Adjuk hozzá az összes többi alkotóelemet, a tiloxapolt kivéve, és enyhén keverjük további 10 percig. Adjuk hozzá a tiloxapolt, és keverjük legalább 20 percig, ismét enyhe keveréssel.

C készítmény:

Diszpergáljuk a xantángumit a vízben közepes keveréssel, legalább 30 percig. Adjuk hozzá a titán-dioxidot, és erőteljesen keverjük 1 percig, majd folytassuk az enyhe keverést 10 percig. Adjuk hozzá az összes többi alkotóelemet, a tiloxapolt kivéve, és további 10 percig közepesen keverjük. Adjuk a tiloxapolt hozzá, és keverjük legalább 20 percig enyhén, vigyázva, hogy ne kerüljön levegő a készítménybe.

Felhasználás: orrdugulásban szenvedő személy bármelyik fenti oldatból 5-500 µl-t permetez mindkét orrlyukába, napi háromszor. A készítmény áramlási tulajdonságai és az orrjáratokban levő nyálkabevonattal való kölcsönhatása a készítményt és a hatóanyag oximetazolint megtartja a gyulladt orrjáratok régióján belül, így tartósabb dugulásgátló hatás jön létre az intranazális vér-
edényekben.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Perorális vagy orális mukoretentív vizes folyékony gyógyszerkészítmény, amely tartalmaz:

(a) a készítmény tömegére megadva körülbelül 2-50 tömeg% kolloid agyag készítményt; és

(b) biztonságos és hatékony mennyiségű gyógyszerhatóanyagot, amely lehet gyomor-bélrendszeri szer, fájdalomcsillapító, dugulásgátló szer, köptető, köhögéscsillapító, antihisztamin, hörgőtágító, helyi érzéstelenítő, érzékszervekre ható szer, szájápoló szer, vegyes légúti szer, és ezek keverékei, ahol a hatóanyag részecskemérete legalább körülbelül 1×10^{-6} m;

ahol a készítmény ülepedési térfogati aránya nagyobb mint 0,9, 48 óra után mérve, a kiváltott viszkozitási arány legalább 1,2; ahol polimer jelenléte esetén a készítményben az agyag és a polimer aránya nagyobb mint 10:1.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, ahol a készítmény ülepedési térfogati aránya 48 óra eltelte után több mint körülbelül 0,95.

3. A 2. igénypont szerinti készítmény, ahol a készítmény ülepedési térfogati aránya 48 óra elteltével több mint körülbelül 0,98.

4. Az 1. igénypont szerinti készítmény, ahol a készítmény kapott viszkozitási aránya legalább körülbelül 1,4.

5. A 4. igénypont szerinti készítmény, ahol a készítmény kapott viszkozitási aránya legalább körülbelül 1,5.

6. Az 1. igénypont szerinti készítmény, ahol az agyag koncent-

rációja körülbelül 3,5-10 tömeg% között van a készítmény tömegére számítva.

7. A 6. igénypont szerinti készítmény, ahol az agyag átlagos részecskemérete kisebb mint körülbelül 1×10^{-6} m.

8. Az 1. igénypont szerinti készítmény, ahol a készítmény nulla nyírási viszkozitása több mint körülbelül 2000 Pas.

9. A 8. igénypont szerinti készítmény, ahol a készítmény nulla nyírási viszkozitása több mint körülbelül 7500 Pas.

10. A 7. igénypont szerinti készítmény, ahol az agyag lehet kaolinásvány, szerpentinásvány, smektit, illit, és ezek keverékei.

11. A 10. igénypont szerinti készítmény, ahol az agyag lehet laponit, bentonit, hektorit, szaponit, montmorillonit, és ezek keverékei.

11. Intranazális mukoretentív vizes folyékony gyógyszerkészítmény, amely tartalmaz:

(a) körülbelül 2-50 tömeg% kolloid agyag részecskét a készítmény tömegére számítva; és

(b) biztonságos és hatékony mennyiségű gyógyszerhatóanyagot, amely lehet gyomor-bélrendszeri szer, fájdalomcsillapító, dugulás elleni szer, köptető, köhögéscsillapító, antihisztamin, hörgőtágító, helyi érzéstelenítő, érzékszervekre ható szer, szájápoló szer, vegyes légúti szer, és ezek keverékei;

ahol a készítmény ülepedési térfogati aránya több mint körülbelül 0,90, 48 óra elteltével, és a kapott viszkozitási arány legalább körülbelül 1,2.

13. A 12. igénypont szerinti készítmény, ahol a készítmény ülepedési térfogati aránya 48 óra elteltével több mint körülbelül 0,95.

14. A 13. igénypont szerinti készítmény, ahol a készítmény ülepedési térfogati aránya 48 óra eltelte után több mint körülbelül 0,98.
15. A 12. igénypont szerinti készítmény, ahol a készítmény kapott viszkozitási aránya legalább körülbelül 1,4.
16. A 15. igénypont szerinti készítmény, ahol a készítmény kapott viszkozitási aránya legalább körülbelül 1,5.
17. A 12. igénypont szerinti készítmény, ahol az agyagkoncentráció körülbelül 3,5-10 tömeg%, a készítmény tömegére számítva.
18. A 17. igénypont szerinti készítmény, ahol az agyag átlagos részecskemérete kisebb mint körülbelül 1×10^{-6} m.
19. A 12. igénypont szerinti készítmény, ahol a készítmény nulla nyírási viszkozitása több mint körülbelül 2000 Pas.
20. A 19. igénypont szerinti készítmény, ahol a készítmény nulla nyírási viszkozitása több mint körülbelül 7500 Pas.
21. A 17. igénypont szerinti készítmény, ahol az agyag lehet kaolinásvány, szerpentinásvány, smektit, illit, és ezek keverékei.
22. A 21. igénypont szerinti készítmény, ahol az agyag lehet laponit, bentonit, hektorit, szaponit, montmorillonit, és ezek keverékei.
23. A táplálkozási csatorna bevonási eljárása biztonságos és hatékony mennyiségű, 1. igénypont szerinti készítménnyel.
24. Eljárás az orr nyálkahártya bevonására biztonságos és hatékony mennyiségű, 12. igénypont szerinti készítménnyel.
25. Eljárás a felső légúti fertőzések, illetve felső légúti szövetirritáció vagy károsodás megelőzésére, illetve kezelésére biztonságos és hatékony mennyiségű, 1. igénypont szerinti ké-

26. Eljárás a felső légúti fertőzések, illetve felső légúti szövetirritáció vagy károsodás megelőzésére, illetve kezelésére biztonságos és hatékony mennyiségű, 12. igénypont szerinti készítménnyel.

28. Eljárás hatóanyag bevitelére az orr nyálkahártyára, biztonságos és hatékony mennyiségű, 12. igénypont szerinti készítmény beadásával.

[Handwritten signature]

1 oldal rajzol

2001. 10. 01

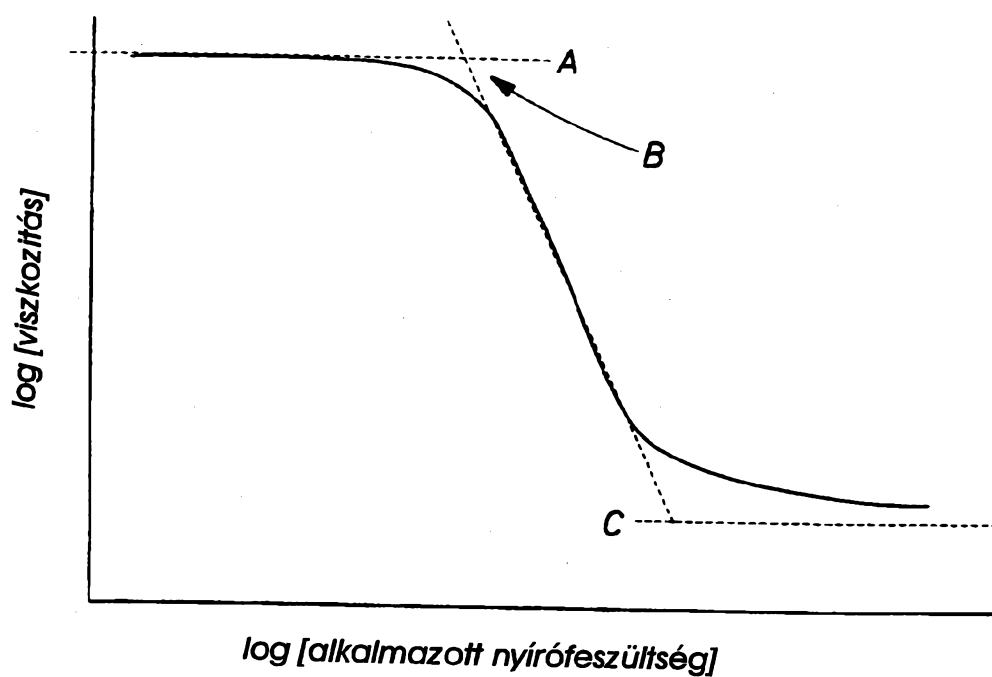
JK

P01 3685

1/1

71.928/BE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



1.