

75.330/SZE

Ízelfedő szerként ioncserélő gyantát tartalmazó, gyorsan
feloldódó, orálisan fogyasztható filmek

KIVONAT

NYOMDAPELDÁNY
MÁSOLATA

A találmány fiziológiásan elfogadható filmeket, beleértve ehető filmeket, tett közzé. A film vízben oldódó filmképző polimerből, mint például pullulánból és ízében elfedett gyógyszerészetileg aktív szerből áll, mint például dextromethorphan. Az ízelfedő szer előnyösen szulfonált polimer ioncserélő gyanta, mely divinilbenzollal keresztkötött polisztirolból épül fel, mint például AMBERLITE. A találmány a közzétett filmek előállítási eljárását is ismerteti.

P0300035

75.330/SZE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Ízelfedő szerként ioncserélő gyantát tartalmazó, gyorsan
feloldódó, orálisan fogyasztható filmek

A jelen találmány a gyógyszerészetileg aktív szer ízét elfedő gyorsan feloldódó orálisan fogyasztható filmekre vonatkozik, részletesebben olyan filmekre, melyek ízelfedő szerként ioncserélő gyantát tartalmaznak.

Ismeretes, hogy a gyógyszerészetileg aktív szerek ehető film hordozókban beadhatók.

Például a WO 99/17753 számú szabadalmi bejelentés a gyógyszerek szállításához, az emésztőrendszerbe történő adszorbeáláshoz, gyorsan oldódó filmeket tett közzé.

A WO 98/26780 számú szabadalmi bejelentés az aktív anyagok szájüregbe adáshoz vagy kibocsátáshoz lapos, fólia, papír vagy ostya típusú kiszerezéseket tett közzé. A WO 98/26780 számú szabadalmi bejelentésben közzétett specifikus aktív alkotórész a buprenorphine.

A WO 98/20862 számú szabadalmi bejelentés az orális üregbe történő használathoz olyan filmet tett közzé, mely kozmetikai vagy gyógyszerészetileg aktív anyagokat tartalmazhat.

A WO 98/26763 számú szabadalmi bejelentés a szájüregbe az aktív anyagok kibocsátásához lapos fólia, papír vagy ostyaszerű kiszerezéseket tett közzé. A közzétett aktív komponens ebben az esetben az apomorphine.

A 09/395,104 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés ehetséges film hordozóban gyógyszerészeti szerek szállítását is közzétette. A szakirodalomban pullulán kötő, és ezekkel készített termékeket tettek közzé, melyek ehetséges filmekben fordulnak elő [Ozaki és mtsai: 5,411,945 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés (B-2. példa)]. A termékek a pullulánon kívül számos más alkotórészt tartalmazhatnak, mint például egyéb poliszacharidokat, antibakteriális szereket, ízt adó szereket és gyógyszerészetileg aktív szereket (4. oszlop, 5-15. sor).

A szakirodalomban közzétettek pullulán filmeket és ezek használatát [Hijiya és mtsai: 3,784,390 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés], melyek élelmiszerekhez, gyógyszerekhez és más oxigénre érzékeny anyagok bevonásához és csomagolásához használhatók. Ebben a szabadalomban az összes példa a pullulán forró vizes keverésén alapul.

Az is ismert, hogy az ioncserélő gyanták gyógyszerészetileg aktív szerrel történő kombinálása a kisserelések fenntartott kibocsátását biztosítja.

Például a szakirodalomban orális beadáshoz szabályozott kibocsátású szirup szuszpenziót tettek közzé [Wen és mtsai: 6,001,392 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés], mely az ioncserélő gyanta polisztirol-szulfonátjához adszorbeálva dextromethorphan tartalmaz. Gyógyyszerészeti filmeket még nem tettek közzé.

A következő szabadalmi bejelentés [Eichman: 5,980,882 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés] a gyógyszerészeti összetétel stabilitását javító eljárást tett közzé, mely gyógyszer-gyanta komplexben kelátképző szert tartalmaz olyan mennyiségben, ami a gyógyszer-gyanta komplexben a gyógyszer lebomlási sebességét hatékonyan csökkenti. Bár Eichman szerint a komplexképzés a gyógyszer és az ioncserélő gyanta között a gyógyszer ízét elfedi. Gyógyszerészeti filmeket nem tettek közzé.

A jelen találmány benyújtói a kiadott szakirodalomban nem találtak adatot arra nézve, hogy az ioncserélő gyanták a gyorsan oldódó orálisan fogyasztható filmben ízelfedő szerként hathatnak. Ennek megfelelően a jelen találmány gyorsan feloldódó orálisan fogyasztható filmekre vonatkozik, melyek a gyógyszerészetileg aktív szer ízének elfedésére ioncserélő gyantát tartalmaznak.

Az összes hivatkozást itt teljes egészében idézzük.

A jelen találmány ehető filmről gondoskodik, mely a fogyasztó szájához tapad és abban feloldódik, valamint a film legalább egy vízben oldódó polimert, legalább egy gyógyszerészetileg aktív szert és legalább egy ízelfedő szert tartalmaz.

A jelen találmány a fogyasztható filmek elkészítéséhez eljárást is biztosít, mely a következő lépésekből áll:

a vizes oldat kialakításához a vízben oldódó alkotórészek feloldása vízben;

a filmet képző elegy biztosításához legalább egy vízben oldódó filmkialakító és legalább egy stabilizáló szer összekeverése;

a filmet kialakító elegy és a vizes oldat kombinálása a hidratált polimer gél biztosításához;

az olajos elegy kialakításához az olajok keverése;

az egységes gél biztosításához az olajos elegy hozzáadása a hidratált polimer gélhez és keverése;

az egységes gél szubrátra vitele; és

az öntött gél szárítása a film biztosítása érdekében.

Ezek után részletesen ismertetjük az előnyben részesített megvalósítási formákat. A jelen találmány fiziológiásan elfogadható filmet biztosít, mely a gyógyszerészetileg aktív szer szállítása érdekében különösen jól alkalmazható a fogyasztó szájában való megtapadásához és feloldódásához. A jelen találmány szerinti előnyben részesített filmek ioncserélő gyantát, filmképző szert és legalább egy további, következőkben felsorolt alkotórészt tartalmaz: víz, antimikrobiális szerek, képlékenyítő szerek, ízesítő szerek, nyáleválasztást serkentő szerek, hűtő érzést biztosító szerek, felületaktív anyagok, stabilizáló szerek, emulgeáló szerek, sűrítő szerek, kötőanyagok, színezők, édesítők, illatanyagok, trigliceridek, konzerváló szerek, polietilén-oxidok, propilén-glikol, és hasonlóak.

Ahogy azt itt használjuk a "gyógyszerészetileg elfogadható" szakkifejezés azokra a vegyületekre vonatkozik, melyek betegbe adásukkal megfelelően tolerálhatók, anélkül, hogy sürgősségtelen

negatív mellékhatással rendelkeznének. A kifejezés felöleli az ehető vegyületeket.

Ahogy azt itt használjuk a "gyógyszerészetileg aktív szerek" szakkifejezés az élelmiszereken kívüli szerekre vonatkozik, melyek a testen és/vagy a testben elősegítik azokat a strukturális és/vagy funkcionális változásokat, melyekre azokat beadták. Ezek tekintetében különös megszorítást nem teszünk, bár fiziológiailag elfogadhatóknak és a filmmel összeférhetőeknek kell lenniük. A megfelelő gyógyszerészetileg aktív szerek közé, anélkül, hogy erre korlátoznánk magunkat, a következők tartoznak:

- A. antimikrobiális szerek, mint például triclosan, cetil-piridinium-klorid, domifen-bromid, négyértékű ammóniumsók, cinkvegyületek, sanguinarine, fluoridok, alexidin, oktonidin, EDTA és hasonló;
- B. nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerek, mint például aszpirin, acetaminophen, ibuprofen, ketoprofen, diflunisal, fenoprofen kalcium, naproxen, tolmetin nátrium, indometacin és hasonló;
- C. köhögés elleni szerek, mint például benzonatate, caramiphen edisylate, menthol, dextromethorphan hidrobromid, chlophedianol hidroklorid és hasonló;
- D. vérbőség csökkentő szerek, mint például pseudoephedrine hidroklorid, phenylephrine, phenylpropanolamine, pseudoephedrine szulfát és hasonló;
- E. anti-hisztaminok, mint például brompheniramine maleát, chlorpheniramine maleát, carbinoxamine maleát,

clemastine fumarát, dexchlorpheniramine maleát, diphenhydramine hidroklorid, diphenylpyraline hidroklorid, azatadine maleát, diphenhydramine citrát, doxylamine szukcinát, promethazine hidroklorid, pyrilamine maleát, tripeleennamine citrát, triprolidine hidroklorid, acrivastine, loratadine, brompheniramine, dexbrompheniramine és hasonlók;

- F. köptető, mint például guaifenesin, ipekakuána, kálium-jodid, terpinhidrát, és hasonlók;
- G. hasmenés elleni szerek, mint például loperamide és hasonlók;
- H. H_2 -antagonisták, mint például famotidine, ranitidine és hasonlók;
- I. protonpumpa inhibitorok, mint például omeprazole, lansoprazole és hasonlók;
- J. általános nem-szelektív CNS depresszánsok, mint például alifás alkoholok, barbiturátok és hasonlók;
- K. általános nem-szelektív CNS stimulátorok, mint például koffein, nikotin, sztrichnin, pikrotoxin, pentiléntetrazol és hasonlók;
- L. a CNS funkciókat szelektíven módosító gyógyszerek, mint például phenyhydantoin, phenobarbital, primidone, carbamazepine, ethosuximide, methsuximide, phensuximide, trimethadione, diazepam, benzodiazepinek, phenacemide, pheneturide, acetazolamide, sulthiame, bromid és hasonlók;

- M. Parkinson kór elleni szerek, mint például levodopa, amantadine és hasonlók;
- N. narkotikus-fájdalomcsillapítók, mint például morfin, heroin, hidromorfon, metopon, oxymorphone, levorphanol, codeine, hydrocodone, xycodone, nalorphine, naloxone, naltrexone és hasonlók;
- O. fájdalomcsillapító-antipiretikumok, mint például szalicilátok, fenilbutazon, indometacin, fenacetin és hasonlók; és
- P. pszichofarmakológiai gyógyszerek, mint például chlorpromazine, methotrimeprazine, haloperidol, clozapine, reserpine, imipramine, tranylcypromine, phenelzine, lítium és hasonlók.

A jelen találmány szerinti gyorsan oldódó filmek gyógyszerészetiileg aktív szerének mennyisége a gyógyszerészetiileg aktív szer hatásos mennyiségének biztosításához szükséges dózistól függ. A gyógyszerészetiileg aktív szerek specifikus dózisainak példái, melyek a gyorsan oldódó orális filmcsíokban szállíthatók, az A. táblázatban találhatók.

A gyógyszerészetiileg aktív szer	Az előnyben részesített dózis
Chlorpheniramine Maleate	4 mg
Brompheniramine Maleate	4 mg
Dexchlorpheniramine	2 mg
Dexbrompheniramine	2 mg
Tripolidine Hydrochloride	2,5 mg



Acrivastine	8 mg
Azatadine Maleate	1 mg
Loratidine	10 mg
Phenylephrine Hydrochloride	10 mg
Dextromethorphan Hydrobromide	10-30 mg
Ketoprofen	12,5-25 mg
Sumatriptan Succinate	35-70 mg
Zolmitriptan	2,5 mg
Loperamide	2 mg
Famotidine	10 mg
Nikotin	2 mg
Diphenhydramine Hydrochloride	12,5-25 mg
Pseudoephedrine Hydrochloride	30 mg

A jelen találmány filmjeiben használt ioncserélő gyanták vízben nem oldódók és gyógyszerészetileg inert szerves vagy szervetlen mátrixból állnak, melyek kovalensen kötött, megfelelő pH értéknél ionizált vagy ionizálható funkcionális csoportokat tartalmaznak. A szerves mátrix lehet szintetikus (például az akrilsav, metakrilsav, szulfonált sztirolok, szulfonált divinilbenzol polimerjei vagy kopolimerjei), vagy részlegesen szintetikusak (például módosított cellulóz és dextránok). A szervetlen mátrix szintén lehet szilikagél, amit további ioncsoportokkal módosíthatunk. A kovalensen kötött ioncsoportok lehetnek erősen savasak (például kénsav), gyengén savasak (például szénsav), erősen lúgosak (például négyértékű ammónia), gyengén lúgosak (például primer



aminok) vagy a savas és lúgos csoportok kombinációi. A szabályozott kibocsátású gyógyszer készítményekben általában azok az ioncserélő típusok felelnek meg, melyek kromatográfiában és a víz ionmentesítésében is alkalmazhatók. Az ilyen ioncserélőket a szakirodalomban leírták [Walton: "Principles of Ion Exchange" 312-343]. A jelen találmányban hasznos ioncserélő gyanták kapacitása körülbelül 6 milliekvivalens/gramm (meq/g) és előnyösen körülbelül 5,5 meq/g alatt vannak.

A gyanta olyan keresztkötő szerrel kapcsolt, melyek a polisztirolok keresztkötésére képesek, kétfunkciósak, ezek a szakirodalomban általánosan ismertek. Előnyösen a keresztkötő szer divinil vagy polivinil vegyület. A legelőnyösebb keresztkötő szer a divinilbenzol. A gyanta a teljes gyanta tömegére körülbelül 3-20 %-ig, előnyösen körülbelül 4-16 %-ig, előnyösebben körülbelül 6-10 %-ig, és legelőnyösebben körülbelül 8 %-os mértékben keresztkötött. A gyanta keresztkötését a szakirodalomban ismert módon keresztkötő szerrel végezhetjük el.

Az ioncserélő gyanták mérete előnyösen a körülbelül 20-200 mikrométer tartományba eshet. Alacsonyabb részecskeméret kezelése az összes lépésben alapvetően nehézkes. A részecskék, melyek mérete például a kereskedelembe beszerezhető ioncserélő gyantákhoz képest alapvetően a felső határ felett vannak, melyek gömb alakúak és átmérőjük legfeljebb 1000 mikrométer, folyékony dózisformákban szemcsések és szárítási-hidratálási ciklusoknál a törésekre hajlamosabbak.



A jelen találmány gyakorlatában használható gyanták a következők: AMBERLITE IRP-69 (Rohm and Haas) és Dow XYS-40010.00 (The Dow Chemical Company), mindkettő szulfonált polimer, melyek 8 % divinilbenzollal keresztkötött polisztirolok, melynek ioncserélő kapacitása a száraz gyanta grammjára körülbelül 4,5-5,5 meq (H⁺-forma). Fizikailag jelentősen eltérnek egymástól. Az AMBERLITE IRP-69 szabálytalan alakú részecskéi 47-149 mikrométeresek, amit a kiindulási, nagyméretű AMBERLITE IRP-120 gömbökből őrléssel állítanak elő. A Dow XYS-40010.00 termék gömb alakú részecskéinek mérete a 45-150 mikrométer tartományba esnek. További hasznos ioncserélő gyanta a Dow XYS-40013.00, mely 8 % divinilbenzollal keresztkötött polisztirolból áll és négyértékű ammóniumcsoporttal funkcionalizált; ioncserélő kapacitása normálisan hozzávetőleg a 3-4 meq/g száraz gyanta tartományban található.

A legelőnyösebb gyanta az AMBERLITE IRP-69. Bár a kevésbé előnyben részesített megvalósítási formákban az ioncserélő gyantához nem szükséges ízfedő szert alkalmazni. Ezekben a megvalósítási formákban az ízfedő szer például magnézium-triszilikát lehet [Peters és mtsai: 4,650,663 és 4,581,232 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentések]. Az íz polimerekkel is elfedhető, mint például EUDRAGIT E-vel (Rohm and Haas), és/vagy cellulóz termékkel, mint például etilcellulóz és hasonló.

A jelen találmány szerinti filmekben használt filmképző szer a következők közül választható ki: pullulán, hidroxipropilmetil-

cellulóz, hidroxietil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, polivinil-pirrolidon, karboximetil-cellulóz, polivinil-alkohol, nátrium-alginiát, polietilén-glikol, xantán gumi, tragacanth gumi, guar gumi, gumiarábikum, poliakrilsav, metilmetakrilát kopolimer, karboxivinil polimer, amilóz, magas amilóz tartalmú keményítő, hidroxipropilezett magas amilóz tartalmú keményítő, dextrin, pektin, kitin, kitozán, leván, elsinan, kollagén, zselatin, zein, glutén, szója fehérje izolátum, tejsavó fehérje izolátum, kazein és ezek keverékei. Az előnyben részesített filmképző a pullulán, melynek mennyisége a filmre vonatkoztatva körülbelül 0,01-99 tömeg%, előnyösen körülbelül 30-80 tömeg%, előnyösebben körülbelül 45-70 tömeg%, és legelőnyösebben körülbelül 60-65 tömeg%.

Ha azt másképpen nem jeleztük, akkor a "tömeg%" szakki-fejezés, ahogy azt itt használjuk, a végtermékre vonatkozik (azaz a filmre, szemben a kialakítására használt kiszerezéssel), az adott alkotók teljes szárazanyag tömegszázalékát jelzi. Ez az elméleti érték a kísérletitől eltérhet, mivel a gyakorlatban a film tipikusan a gyártás során használt víz és/vagy alkohol bizonyos mennyiségét visszatartja.

A viszonylag nagy olajtartalmú megvalósítási formákban előnyös a filmben a nedvesítőtől lényegileg teljes mértékben megszabadulni (és előnyösebben, ha a film nedvesítőt nem tartalmaz), a véletlen nedvesedés előállítását, és így a film öntapadását el kell kerülni. Részletesebben, a magas olajtartalmú filmek kiszerezésénél előnyben részesítjük glicerint helyett olyan képlé-



kenyítő szer alkalmazását, mely szintén nedvesítő, és szorbitol helyett más édesítőt tartalmaz, ami gyengén nedvesítő.

A jelen találmány szerinti filmekhez nyáltermelést stimuláló szerek is adhatók. Hasznosnak tartjuk azokat a nyáltermelést elősegítő szereket, melyeket a szakirodalomban közzétettek [4,820,506 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés]. A nyáltermelést elősegítő szerek közé a következők tartoznak: tápláléksavak, mint például citromsav, tejsav, maleinsav, borostyánkősav, aszkorbinsav, fumársav és borkősav. Az előnyben részesített tápláléksavak a citromsav és az aszkorbinsav. A nyál mennyiségét stimuláló szerek a filmben körülbelül 0,01-12 tömeg%-ban, előnyösen körülbelül 1-10 tömeg%-ban, előnyösebben körülbelül 2,5-6 tömeg%-ban fordulnak elő.

Az előnyben részesített plaszticizáló szerek közé a triacetin tartozik, melynek mennyisége a körülbelül 0-20 tömeg%, előnyösen körülbelül 0-2 tömeg% tartományban található. További alkalmas plaszticizáló szer a monoacetin és a diacetin.

Az előnyben részesített hűtőérzetet biztosító szer a monomentil-szukcinát, melynek mennyisége körülbelül 0,001-2,0 tömeg%, előnyösen körülbelül 0,2-0,4 tömeg%. A monomentil-szukcinát a kereskedelemben beszerezhető [Mane, Inc.]. A további hűtőszerek a következők: W53, WS23, Ultracool II és hasonlók.

Az előnyben részesített felületaktív anyagok a zsírsavak mono- és digliceridjei, és a polioxietilén-szorbitol-észterek, mint például az Atmos 300 és Polysorbate 80. A felületaktív anyagot a

filmre nézve körülbelül 0,5-15 tömeg%-ban, előnyösen körülbelül 1-5 tömeg%-ban alkalmazhatjuk. A további alkalmas felületaktív anyagok a következők: pluroninsav, nátrium-lauril-szulfát és hasonló.

Az előnyben részesített stabilizáló szerek a xantán gumi, a szentjánoskenyér gumi és carrageenan, melynek mennyisége a filmre nézve körülbelül 0-10 tömeg%, előnyösen körülbelül 0,1-2 tömeg%. További alkalmas stabilizáló szerek a guar gumi és hasonló.

Az előnyben részesített emulgeáló szerek a következők: trietanolamin-sztearát, négyértékű ammóniumvegyületek, gumiará-bikum, zselatin, lecitin, bentonit, veegum és hasonló, melynek mennyisége a filmre nézve körülbelül 0-5 tömeg%, előnyösen körülbelül 0,01-0,7 tömeg%.

Az előnyben részesített sűrűsítő szerek a következők: metil-cellulóz, karboxil-metil-cellulóz és hasonló, melynek mennyisége körülbelül 0-20 tömeg%, előnyösen körülbelül 0,01-5 tömeg%.

Az előnyben részesített kötőanyag a keményítő, melynek mennyisége a filmre vonatkoztatva körülbelül 0-10 tömeg%, előnyösen körülbelül 0,01-2 tömeg%.

A bedolgozott édesítő szerek a szakirodalomban jártas szakemberek számára jól ismertek, beleértve mind a természetes, mind a mesterséges édesítőket. A megfelelő édesítők például a következők lehetnek:

- A. vízben oldódó édesítő szerek, mint például monoszacharidok, diszacharidok és poliszacharidok, mint például xilóz, ribóz, glükóz (dextróz), mannóz, galaktóz, fruktóz (levulóz), szukróz (cukor), maltóz, invert cukrok (a szukrózból származó fruktóz és glükóz keveréke), részlegesen hidrolizált keményítő, szilárd gabonaszirup, dihidrokalkonok, monellin, steviozidok és glicirrizin;
- B. vízben oldódó mesterséges édesítők, mint például oldható szacharinsók, azaz a szacharin nátrium- és kalciumsói, ciklamát sók, a 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazin-4-egy-2,2-dioxid nátrium, ammónium- vagy kalciumsói, a 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazin-4-egy-2,2-dioxid (acesulfame-K) káliumsója, a szacharin szabadsav formája és hasonló;
- C. dipeptid alapú édesítők, mint például az L-aszparaginsav származék édesítők, mint például L-aszpartil-L-fenilalanin-metil-észter (aspartame) és a 3,492,131 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentésben leírt anyagok, L-alfa-aszpartil-N-(2,2,4,4-tetrametil-3-tietanil)-D-alaninamid-hidrát, az L-aszpartil-L-fenilglicerin és az L-aszpartil-L-2,5-dihidrofenil-glicin metil-észterei, L-aszpartil-2,5-dihidro-L-fenilalanin, L-aspartil-L-(1-ciklohexién)-alanin és hasonló;

D. természetes eredetű vízben oldódó édesítők, mint például a cukrok (szukróz) klórozott származékai, ami például sucralose termékként ismert; és

E. fehérje alapú édesítők, mint például thaumatococcus danielli (Thaumatococcus I és II).

Általában az alkalmazott járulékos édesítők hatásos mennyisége az adott összetételtől, valamint a megválasztott édesítő típusától függ. Ennek normális mennyisége az összetételre vonatkoztatva körülbelül 0,01-10 %, ha könnyen kivonatolható édesítőt használunk. A fenti A. pontban leírt vízben oldódó édesítők mennyisége általában körülbelül 0,01-10 tömeg%, és előnyösen körülbelül 2-5 tömeg%. Az A. csoportba tartozó édesítők közül (például glicirrizin) néhány az alábbi B-E. csoportokban megállapított mennyiségben alkalmazható, az édesítő ismert édesítő képessége miatt. Ezzel szemben a B-E. csoportokban leírt édesítőket általában körülbelül 0,01-10 tömeg%-ban alkalmazzuk, előnyösen körülbelül 2-8 tömeg%-ban, előnyösebben körülbelül 3-6 tömeg%-ban. Ezek a mennyiségek a kívánt szintű édesítés eléréséhez használhatók, függetlenül az ízesítő szintjétől és a szabadon megválaszthatóan használt ízesítő olajtól. Természetesen az édesítőt nem orális alkalmazásakor nem szükséges a filmhez hozzáadni.

Az alkalmazott ízanyagok a szakirodalomban jártas szakemberek számára ismertek, mint például a természetes és mesterséges ízanyagok. Ezek az ízanyagok szintetikus ízesítő olajok és aromák közül választhatók, és/vagy olajok, oleo-gyanták és a



növényekből, levelekből, virágokból, gyümölcsökből stb. származó kivonatok, és ezek kombinációi. Az ízesítő olajok példái a következők: fodormenta olaj, fahéj olaj, borsmenta olaj, szegfűszeg olaj, babér olaj, kakukkfű olaj, cédruslevél olaj, szentjánoskenyér olaj, zsályaolaj és keserűmandula olaj. A mesterséges, természetes vagy szintetikus eredetűek szintén hasznosak, mint például vanillia, csokoládé, kávé, kakaó és citrusolaj, beleértve, a citrom, narancs, szőlő, zöldcitrom, kakaó, grapefruit olajokat, és gyümölcs esszenciákat, mint például körte, őszi-barack, szeder, málna, meggy, szilva, ananász, sárgabarack stb. esszenciákat. Ezek az ízesítők önmagukban vagy keverékekben adhatók. Az általánosan használt ízesítők közé a következők tartoznak: borsmenta, mesterséges vanília, fahéjszármazékok és különböző gyümölcs-ízek, külön-külön vagy együttes alkalmazásuktól függetlenül. A szakirodalomban leírtak aldehid és észter ízesítőket, melyek szintén használhatók, mint például fahéj-acetát, fahéj-aldehid, citrál, dietilacetál, dihidrokarvil-acetát, eugenil-formát, p-metilanizol és így tovább. Általában bármely ízesítő vagy élelmiszer adalék használható [Chemicals Used in Food Processing, publication 1274, National Academy of Sciences, 63-258]. Az aldehid típusú ízesítők, anélkül, hogy erre korlátoznánk magunkat, a következők: acetaldehid (alma); benzaldehid (meggy, mandula); fahéj-aldehid (fahéj); citrál, azaz alfa citrál (citrom, zöldcitrom); nerál, azaz béta citrál (citrom, zöldcitrom); dekanal (narancs, citrom); etil-vanillin (vanillia, cream); heliotropin, azaz piperonal (vanillia, cream); vanillin

(vanillia, cream); alfa-amil-cinnamaldehyd (csípős gyümölcsíz); butiraldehyd (vaj, sajt); valeraldehyd (vaj, sajt); citronellal (többféle módosulat); dekanal (citrus gyümölcsök); aldehyd C-8 (citrus gyümölcsök); aldehyd C-9 (citrus gyümölcsök); aldehyd C-12 (citrus gyümölcsök); 2-etil-butiraldehyd (bogyós gyümölcsök); hexenal, azaz transz-2 (bogyós gyümölcsök); tolil-aldehyd (meggy, mandula); veratraldehyd (vanillia); 2,6-dimetil-5-heptenal, azaz melonal (dinnye); 2-6-dimetiloktanal (zöld gyümölcs); és 2-dodekanal (citrus, mandarin); meggy; szőlő; ezek keverékei és hasonló.

Az alkalmazott mennyiség normálisan a szubjektumtól függ, valamint a típus, az egyedi íz és az erősség is számít. Ezért a végtermékben a kívánt hatás eléréséhez a mennyiség változhat. Az ilyen változtatások a szakirodalomban jártas szakemberek számára szükségtelen kísérletezgetések nélkül jól ismertek. Általában a mennyiség körülbelül 0,1-30 tömeg%, előnyösebben körülbelül 2-25 tömeg%, legelőnyösebben 8-10 tömeg%. A jelen találmány összetételei színező szereket vagy szíanyagokat is tartalmazhatnak.

A színező anyagokat a kívánt szín eléréséhez szükséges mennyiségben alkalmazzák. A jelen találmányban hasznos szíanyagok a következők: pigmentek, mint például titán-dioxid, ami körülbelül legfeljebb 5 tömeg%-ban építhető be, és előnyösebben kevesebb mint 1 tömeg%-ban. A színező szerek természetes élelmiszer színezékek és festékek lehetnek, melyeket az élelmiszerekben, kozmetikumokban alkalmaznak. Ezek a színező anyagok



FD&C festékeként és lakkokként ismertek. Az elfogadható anyagok spektruma előnyösen a vízben oldhatók közé tartozik, és felöleli az FD&C Blue No. 2-t, mely az 5,5-indigotindiszulfonsav dinátrium sója. Hasonlóan a Green No. 3-ként ismert festék trifenilmetánt tartalmaz és a 4-[4-N-etil-p-szulfobenzilamino)difenil-metilén]-[1-N-etil-N-p-szulfóniumbenzil)-2,5-ciklo-hexadiénimin] mononátrium sóját. Az összes FD&C és D&C festékek részletes leírása, kémiai szerkezete a szakirodalomban megtalálható [Kirk-Othmer: Encyclopedia of Chemical Technology, 5, 857-884, amelyet itt teljes egészében hivatkozásként építettünk be].

A filmek triglicerideket is tartalmazhatnak. Ezek példái a következők: növényi olajok, mint például gabonaolaj, napraforgó olaj, földimogyoró olaj, olivaolaj, canola olaj, szójaolaj és ezek keverékei. Az előnyben részesített triglicerid az olivaolaj. A trigliceridek filmhez adagolt mennyisége körülbelül 0,1-12 tömeg%, előnyösen 0,5-9 tömeg%.

A filmek konzerváló szert körülbelül 0,001-5 tömeg%, előnyösebben 0,01-1 tömeg% mennyiségben tartalmazhatnak. Az előnyben részesített konzerváló szerek közé a nátrium-benzoát és a kálium-szorbát tartoznak. A további konzerváló szerek, anélkül, hogy erre korlátoznánk magunkat, a következők edetátsók (ami mint az etiléndiamin-tetraecetsav vagy az EDTA sói ismertek, mint például dinátrium-EDTA) és parabének (például metil-, etil-, propil- vagy butil-hidroxibenzoátok, stb.) vagy szorbinsav. A fentiekben felsorolt konzerváló szerek példaként szerepelnek, de mindegyik alkalmazása, mindegyik kiserelés-

ben, empirikus úton lehetséges a konzerváló szer kompatibilitásának vagy hatékonyságának biztosításánál. A gyógyszerészeti kiszerelésekben a konzerváló szer hatékonyságának kiértékelési eljárásai a szakirodalomban jártas szakemberek számára ismertek.

A filmek polietilén-oxid vegyületeket is tartalmazhatnak. A polietilén-oxid vegyület molekulatömege a körülbelül 50000-6000000 molekulasúly-tartományban van. Ez előnyben részesített polietilén-oxid vegyület az N-10, ami a Union Carbide Corporation-tól beszerezhető. A polietilén-oxid vegyület adagolási mennyisége a filmre vonatkoztatva körülbelül 0,1-5 tömeg%, előnyösen körülbelül 0,2-4,0 tömeg%.

A filmek propilén-glikolt is tartalmazhatnak. A propilén-glikol adagolási mennyisége a filmre vonatkoztatva körülbelül 1-20 tömeg%, előnyösen körülbelül 5-15 tömeg%.

A találmány szerinti filmek elkészítési eljárásai képesek a filmképző mátrixba felvenni az olaj alkotórészeket, és a film integritásának fenntartására még akkor is biztosítják, ha az olajok mennyisége több mint 10 tömeg%.

A találmány szerinti filmek bizonyos elkészítési eljárásaiban a filmképző alkotókat összekeverjük és vízzel hidratáljuk, külön a vízben oldódó alkotórészekről, melyeket a vizes oldatban külön összekeverünk a szerves alkotókkal és a felületaktív anyagokkal. Ezekben az eljárásokban a végkiszerelést előnyösen a filmképző fázis vizes fázissal való keverésével állítjuk elő, majd a szerves fázisba keverjük, mely a felületaktív anyagokat tartalmazza, mint

például Polysorbate 80-at és Atmos 300-at. Ezt addig keverjük, míg emulgeálódik. Más megvalósítási formákban a vizes és a filmképző fázisokat egyetlen fázissá kombinálják, a vízben oldódó alkotók vízben történő feloldásával és ezután a hidratáláshoz a gumit hozzáadják. A szerves fázist ezek után ehhez az egyetlen vizes fázishoz adják hozzá.

Az eredményül kapott kiszereleést megfelelő szubsztrátra felhordják és a film kialakításához megszáritják. A filmet előnyösen levegőn vagy meleg levegővel szárítják, a megfelelő méretűre levágják, csomagolják és raktározzák. A film körülbelül 0,1-10 tömeg% nedvességet tartalmazhat, előnyösen körülbelül 3-8 tömeg%-ot, még előnyösebben körülbelül 4-7 tömeg%-ot.

A filmképző fázis pullulánt és stabilizáló szereket tartalmazhat, mint például xantán gumit, szentjánoskenyér gumit és carrageenant. Ezeket az alkotókat összekeverik, majd a gél kialakításához vízben körülbelül 30-48 óráig hidratálják. A hidratáció elősegítésére a vizet előnyösen körülbelül 25-45 °C-ra melegítik. A víz mennyisége a gélre vonatkoztatva körülbelül 40-80 %. Az eredményül kapott hidratált gél ezek után körülbelül 1-48 óra alatt körülbelül 20-30 °C-ra lehűtik. A víz előnyösen ionmentesített.

Az előnyben részesített megvalósítási formákban a vizes fázis vizet - melyet körülbelül 60-90 °C-ra, előnyösen 70-80 °C-ra felmelegítenek - és a következőket tartalmazza: gyógyszerészeti-leg aktív szert, az ioncserélő gyantát (vagy más elnyomó szert), színezőszert, konzerváló szert és édesítőt. A víz előnyösen

ionmentesített és az alkalmazott víz mennyisége a végső gél keverékre vonatkoztatva körülbelül 5-80 tömeg%.

A gyógyszerészetileg aktív szert az ioncserélő gyantához anélkül rögzítik (vagy más elnyomó szert), hogy a nem változott szertől és az ellenion sóktól az ioncserélt gyógyszerészetileg aktív szert elkülönítenék.

A gyógyszerészetileg aktív szernek az ioncserélő gyanta részecskéire való adszorpciója, a gyógyszerészetileg aktív szer/gyanta komplex kialakításához, a szakirodalomban jártas szakemberek számára jól ismert technikákkal elvégezhető [2,990,332 és 4,221,778 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentések]. Általában a gyógyszerészetileg aktív szert a gyanta vizes szuszpenziójával keverik, és a kevésbé előnyben részesített megvalósítási formákban a komplexet ezután mossák és szárítják. A gyantára adszorbeálódott gyógyszerészetileg aktív szer a reakcióelegy pH-jának mért változásával kimutatható, vagy a nátrium vagy a gyógyszerészetileg aktív szer koncentráció-változásának mérésével.

A gyógyszerészetileg aktív szer gyantához kötése négy általános reakcióval elvégezhető. A gyógyszerészetileg aktív lúgos szer esetében ezek a következők: (a) gyanta (Na-forma) plusz gyógyszerészetileg aktív szer (sóforma); (b) gyanta (Na-forma) plusz gyógyszerészetileg aktív szer (szabad lúgként); (c) gyanta (H-forma) plusz gyógyszerészetileg aktív szer (sóforma); és (d) gyanta (H-forma) plusz gyógyszerészetileg aktív szer (szabad lúgként). A (d) kivételével ezek a reakciók kationos mellék-

terméket adnak, a kationos gyógyszerészetileg aktív szer gyanta kötőhelyhez történő vetélkedésével, a gyógyszerészetileg aktív szer mennyiségét az egyensúlyi kötődéshez képest csökkentve. A gyógyszerészetileg aktív lúgos szereknél a gyógyszerészetileg aktív szer sztöchiometrikus kötődése a gyantához csak a (d) reakció során alakul ki.

Négy analóg kötőreakció hajtható végre a gyógyszerészetileg aktív szer anioncserélő gyantához kötéséhez. Ezek a következők: (a) gyanta (Cl-forma) plusz gyógyszerészetileg aktív szer (sóforma); (b) gyanta (Cl-forma) plusz gyógyszerészetileg aktív szer (szabad savként); (c) gyanta (OH-forma) plusz gyógyszerészetileg aktív szer (sóforma); és (d) gyanta (OH-forma) plusz gyógyszerészetileg aktív szer (szabad savformában). A (d) kivételével ezek a reakciók ionos mellékterméket adnak, és a keletkezett anionok, ha a reakció befejeződik, akkor a gyantán az anionos gyógyszerészetileg aktív szerrel a kötőhelyért vetélkedik, aminek eredményeként a gyógyszerészetileg aktív szer egyensúlyi kötési mennyiségét csökkenti. A savas gyógyszerészetileg aktív szereknél a gyógyszerészetileg aktív szer sztöchiometrikus kötődése a gyantához csak a (d) reakció során alakul ki. A kötés például batch vagy oszlop eljárásban végezhető el, melyek a szakirodalomban ismertek.

A kevésbé előnyben részesített megvalósítási formákban az adszorpciós komplexet, beleértve a gyógyszerészetileg aktív szert és a gyantát, összegyűjtik és a nem adszorbeálódott gyógyszerészetileg aktív szer eltávolításának biztosítására etanollal és/vagy

vízzel mossák. A komplexeket általában levegőn szárítják szoba vagy megemelt hőmérsékleten.

A gyantához adszorbeálódott gyógyszerészetileg aktív szer aránya az adszorpciós komplexben körülbelül 1:3, előnyösen körülbelül 1:2-2:1, legelőnyösebben körülbelül 1:1. Az egyedüli korlátozás az 1:3 arány, melynél gazdasági és esztétikai szempontok lépnek fel.

Az ioncserélő gyantához kötődött gyógyszerészetileg aktív szer mennyisége körülbelül 25-75 % a gyógyszerészetileg aktív szer/gyanta adszorpciós komplex tömegére nézve (itt erre "gyógyszerészetileg aktív szer/gyanta komplex"-re vagy "komplex"-re hivatkozunk). Előnyösebben az ioncserélő gyantához adszorbeálódott gyógyszerészetileg aktív szer mennyisége a gyógyszerészetileg aktív szer/gyanta adszorpciós komplex tömegére vonatkoztatva körülbelül 33-77 %. A legelőnyösebben az ioncserélő gyantához adszorbeálódott gyógyszerészetileg aktív szer mennyisége a gyógyszerészetileg aktív szer/gyanta adszorpciós komplex tömegére vonatkoztatva körülbelül 40-60 %.

A gyógyszerészetileg aktív szer/gyanta komplex mennyiségét a kisserelésben úgy állítjuk be, hogy a gyógyszerészetileg aktív szer előre meghatározott dózisa a szállítás során meghatározott ideig biztosított legyen.

Például a jelen találmány szerinti köhögés elleni filmnél egy dózist adunk minden 12. órában a dextromethorphan gyógyszerészetileg hatékony mennyiségének szállításához hozzávetőleg 12 óráig az ilyen beadásra rászoruló betegnek. A jelen találmány

szerinti film (melynek mérete: 2,54 cm x 3,18 cm, és tömege körülbelül 60-90 mg) tipikus felnőtt dózisa a gyógyszerészetileg aktív szer/gyanta komplexből körülbelül 20-130 mg a körülbelül 5-60 mg gyógyszerészetileg aktív szer (például dextromethorphan hidrobromid) szállításához, amikor a gyógyszerészetileg aktív szer/ioncserélő gyanta aránya körülbelül 1:1.

A jelen találmány egy különösen előnyben részesített megvalósítási formájában a filmben (körülbelül 2-6 mg/cm²-en) a dextromethorphan mennyisége körülbelül 1,4-3 mg/cm², és a szóban forgó filmben lévő ioncserélő gyanta mennyisége körülbelül 1,4-2 mg/cm². Az köhögés elleni gyógyszerészetileg aktív szerek, melyek ezekben a készítményekben megfelelően alkalmazhatók, savasak, amfoterek vagy a leggyakrabban lúgos köhögés elleni anyagok.

A jelen találmányban hasznos gyógyszerészetileg aktív szerek példái, anélkül, hogy erre korlátoznánk magunkat, a következők dextromethorphan, diphenhydramine, caramiphen, carbapentane, ethylmorphine, noscapine és codeine. A köhögés elleni anyagokon kívül a jelen találmány további szereket is tartalmazhat, melyek a köhögésen kívül más állapotok kezelésére terápiásan hatásosak. A jelen találmány filmjén több mint egy gyógyszerészetileg aktív szer is előfordulhat. Például a köhögés elleni anyagot tartalmazó film esetében a film még antihisztamin, szimpatomimetikus gyógyszerészetileg aktív szert (nazális orrcseppet, hörgőtágítót), érzéstelenítőt, gyulladás elleni szert, köhögés elnyomó anyagot és/vagy köptetőt tartalmazhat a szak-



irodalomban jártas szakemberek számára az antihisztaminok, szimpatomimetikus gyógyszerészetileg aktív szerek (nazális orrspray, bronchodilator), érzéstelenítők, gyulladás elleni szerek, köhögést elnyomó anyagok és/vagy köptetők jól ismertek és ezért itt ezeket nem részletezzük.

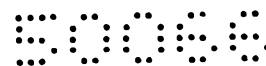
A megvalósítási formákban, az itt közzétett filmek bizonyos százaléka nem-bevont gyógyszerészetileg aktív szer/gyanta komplexeket tartalmazhat. A fennmaradó gyógyszerészetileg aktív szer/gyanta komplexeket a bevonat jellemzi. A jelen találmány előnyben részesített megvalósítási formáiban a gyógyszerészetileg aktív szer/gyanta komplex körülbelül 20-80 %-a fenntartott kibocsátású összetétel, előnyösen a gyógyszerészetileg aktív szer/gyanta komplex körülbelül 40-60 %-a ilyen. A bevonat vízáteresztő, diffúziós határt biztosító bevonó anyagból áll. A bevonat jelenléte biztosítja, hogy a jelen találmány gyógyszerészetileg aktív szer/gyanta komplexeit tartalmazó kívánt gyógyszerészeti összetétel feloldódási profilja szelektíven módosítható legyen.

A bevonó anyag általában a hagyományos természetes vagy szintetikus filmképző szerek bármelyike lehet, melyek magukban, keverten, vagy plasticizálókkal, pigmentekkel stb. kombináltan használhatók, diffúziós gát tulajdonsággal, és belső gyógyszerészeti vagy toxikus jellemvonás nélkül. Általában a bevonó fő komponensei vízben nem oldódnak, és a vizet és a gyógyszerészetileg aktív szert átengedik. Viszont szükség lehet vízben oldható anyagok beépítésére, mint például metil-cellulóz, a bevo-



nat permeabilitásának megváltoztatására, vagy savban nem oldódó, lúgban oldódó anyagokra, hogy enterikus bevonatot képezzenek. A bevonó anyagok szuszpenzióként alkalmazhatók vizes folyadékokban vagy szerves oldószerek oldataiban. Az ilyen bevonó anyagok példáit a szakirodalomban leírták [Rowe: Materials used in Pharmaceutical Formulation, szerkesztő: Florence, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1-36 (1984)], amelyet itt teljes egészében hivatkozásként építettünk be. Az előnyben részesített vízáteresztő diffúziós gátat a következők közül választjuk ki: etil-cellulóz, metil-cellulóz és ezek keverékei. Legelőnyösebben a burokanyag SURELEASE, (amit a Colorcon állít elő), ez egy vizes alapú etil-cellulóz latex, mely dibutil-szebakáttal vagy növényi olajjal plaszticizált. További non-limiting bevonó anyagok, mely a jelen találmány körében alkalmazhatók, a következők: AQUACOAT (amit az FMC Corporation of Philadelphia állít elő), ez egy etil-cellulóz pszeudolatex; oldószer alapú etilcellulóz; shellak; zein; rozin-észterek; cellulóz-acetát; EUDRAGITS, (amit a Rohm and Haas of Philadelphia állít elő) ez egy akrilgyanta; szilikon elasztomerek; poli(vinil-klorid)metil-cellulóz; és hidroxipropilmetil-cellulóz.

A hagyományos bevonó oldószerek és bevonási eljárások (mint például folyadékágyas bevonás és szórásos bevonás) a részecskék bevonásához alkalmazhatók. A szakirodalomban leírták a folyadékágyas bevonást [3,089,824, 3,117,027, és 3,253,944 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentések]. A bevonatot normálisan a gyógyszerészetileg aktív szer/gyanta



komplexnél alkalmazzák, de alternatívaként a gyantán is alkalmazható, mielőtt a gyógyszerészetileg aktív szerrel komplexet képezne. A bevonó oldószerek, anélkül, hogy erre korlátoznánk magunkat, a következők: etanol, metilén-klorid/aceton elegy, bevonó emulziók, metil-aceton, tetrahidrofurán, széntetraklorid, metil-etil-keton, etilén-diklorid, triklóretilén, hexán, metil-alkohol, izopropil-alkohol, metil-izobutil-keton, toluol, 2-nitropropán, xilol, izobutil-alkohol, n-butyl-acetát.

Előnyben részesítjük, ha a bevont gyógyszerészetileg aktív szer komplexeket körülbelül 40-70 tömeg% tartományban vonjuk be. Előnyösebben a gyógyszerészetileg aktív szer/gyanta komplexet a gyógyszerészetileg aktív szer/gyanta tömegére vonatkoztatva körülbelül 45-55 %-ban vonjuk be. Előnyösebben a gyógyszerészetileg aktív szer/gyanta komplexet a gyógyszerészetileg aktív szer/gyanta tömegére vonatkoztatva körülbelül 50 %-ban vonjuk be. A bevonási mennyiség változása és/vagy a bevont/nem-bevont komplex keverékek használata a kívánt oldódási profil szelektív módosításához felhasználható.

A nem hidratált bevont és nem-bevont gyógyszerészetileg aktív szer/gyanta komplex részecskék átlagmérete körülbelül 60-200, illetőleg 60-250 mikrométer. Előnyösebben a bevont gyógyszerészetileg aktív szer/gyanta komplexek átlag részecske mérete körülbelül 70-190 mikrométer, és előnyösebben körülbelül 70-180 mikrométer. Előnyösebben a nem-bevont gyógyszerészetileg aktív szer/gyanta komplexek átlag részecske mérete körülbelül 55-160 mikrométer, és előnyösebben körülbelül 60-150 mikro-

méter. Szükséges, hogy a gyanta részecskék körülbelül 85 %-a, előnyösebben 95 %-a és legelőnyösebben körülbelül 98 %-a a fentiekben említett tartományokban legyen. E tartományokon belül a megválasztás a végtermék kívánt esztétikus minőségéhez állítható. Legelőnyösebb, ha a gyanta dextromethorphan komplex részecske mérete ebbe a tartományba esik.

A megvalósítási formákban lehetséges a filmképző alkotók hidrolizálása és az összes alkotórész egyesítése melegítés nélkül. Ez a következő lépéseket foglalhatja magában: a vizes elegy kialakításához a vízben oldódó alkotók vízben oldása; a porelegy kialakításához a filmképző alkotók összekeverése por formában; a hidratált polimer gél kialakításához a porelegy hozzáadása a vizes elegyhez; a hidratált polimer szobahőmérsékleten keverése 30 perctől 48 óráig; a hűtőanyag mentol és más olajok keverése az olajos elegy kialakításához; az olajos elegy hozzáadása a hidratált polimerhez és egységessé keverése; a film levegőmentesítése, míg a légbuborékok eltávoznak; az egységes elegy felhordása megfelelő szubsztrátra; és a felvitt elegy szárítása a film kialakításához.

Ez az eljárás a filmképző alkotókat anélkül hidratálja, hogy a vizet melegítsék, ami a gyártási folyamatban az energia költségeket és az illékony alkotók nem kívánt elpárolgását szintén csökkenti. Továbbá, az olajjal két lépésben való keverés az ízvesztést minimalizálja.

Anélkül, hogy bármely elmélethez ragaszkodnánk, úgy gondoljuk, hogy a filmképző alkotók anélkül hidratálhatók és kever-

hetők, hogy melegítést alkalmaznánk, mivel a jól ismert ionos Donnan egyensúlyi hatás fellép. A filmképző szerek hidratálása elektrolitok jelenlétében oldatban a képződő polimer gél viszkozitását hatékonyan csökkenti, így a hidratálási folyamat hatékonyságát növeli. A kiszerezés vízben oldódó alkotói elektrolitot adnak, mely hidratáló oldatban a filmképző alkotók hozzáadása előtt feloldódik. Magas nyírású keverés a hidratálást szintén felgyorsítja, ami a porokat a nagyobb rögöktől mentesíti, ami így a vízzel nagyobb felszínt ad. Továbbá a nyírt régiókban keletkező helyi melegedés hatásai a hidratáláshoz anélkül biztosítanak energiát, hogy a rendszer hőmérsékletét alapvetően meg kellene emelnünk.

Példák

A találmányt részletesebben a következő példákon keresztül mutatjuk be, de meg kell értenünk, hogy ezek nem korlátozó jellegűek.

1. Példa

Az 1. táblázatban felsorolt alkotókat köhögés elleni film biztosításához (összehasonlító példaként) egyesítettük a következő eljárási lépésekkel:

- A. A vizet 50 °C-ra melegítettük. A kálium-szorbátot és az édesítőket a vízben keveréssel feloldottuk. Ezután titán-dioxidot adtunk további keverés mellett az A. termék kialakításához.



- B. A filmképző alkotókat (például xantán gumi, szentjánoskenyészr gumi, carrageenan és pullulán) külön tartályban összekevertük, így megkaptuk a B. terméket.
- C. A B. terméket gyors keverés közben lassan hozzáadtuk az A. termékhez, majd egy éjszakán át kisebb sebességgel kevertettük, így megkaptuk a C. terméket.
- D. A glicerint és az olívaolajat egyesítettük egy különálló tartályban, majd mentolt és monoammónium-glicirrizinátot (MAG) ebben feloldottunk, miközben a rendszert 45 °C-ra melegítettük, így megkaptuk a D. készítményt.
- E. A D. terméket és a C. terméket alapos keverés közben egyesítettük, és ezek után az ízanyagokat folyamatos keverés közben hozzáadtuk az E. termék kialakításához.
- F. A dextromethorphan etil-cellulózzal bevontuk és keverés mellett az E. termékhez hozzáadtuk. A pH-t 10 % citromsav oldattal, ha szükséges, 6,0-ra állítottuk, így megkaptuk az F. terméket (csak az 1-3. példánál).
- G. Az F. terméket szobahőmérsékleten a kívánt vastagságban filmképzéshez mintába kiöntöttük. A filmet vákuumban és meleg levegővel szárítottuk, és az íz teszteléséhez a kívánt méretűre levágtuk (amit például a dózis és a szájérzet diktált). A filmből 2,54 cm x 3,18 cm-es dózisegységeket alakítottunk ki, melyek vastagsága $0,23 \pm 0,05$ mm és tömege 70 ± 3 mg.

A placebo filmet az előzőekkel összhangban alakítottuk ki például az aktív film ízének és kinézetének jobb értékeléséhez.

1. Táblázat

Anyag	tömeg% sarzs-ban	g/sarzs	tömeg%*	mg/dó- zis*	tömeg% aktív film*	tömeg% aktuális batch
Bevont		103,6291		27,3000	29,5775	9,3899
Dextromethorphan (55 % DM)						
Xantán gumi	0,0600	0,6000	0,2432	0,1581	0,1713	0,0544
Locust Bean Gum	0,0700	0,7000	0,2837	0,1844	0,1998	0,0634
Carrageenan	0,3000	3,0000	1,2159	0,7903	0,8563	0,2718
Pullulan	16,0000	160,0000	64,8466	42,1503	45,6666	14,4976
Kálium-szorbát	0,0600	0,6000	0,2432	0,1581	0,1713	0,0544
Acesulfame káliumsó	0,5000	5,0000	2,0165	1,3172	1,4271	0,4531
Aspartame NF	1,4000	14,0000	5,6741	3,6882	3,9958	1,2685
Tisztított víz	75,3264	753,2640				68,2534
Physcool	0,1000	1,0000	0,4053	0,2634	0,2854	0,0906
Mentol	1,0000	10,0000	4,0529	2,6344	2,8542	0,9061
Citromsav pH=6,0- ra állítva	0,0710	0,7100	0,2878	0,1870	0,2026	0,0643
Meggyíz (Givudan)	0,1500	1,5000	0,6079	0,3952	0,4281	0,1359
Peppermint íz	0,5000	5,0000	2,0265	1,3172	1,4271	0,4531
Monoammónium- glicirrizinát (MAG)	0,0100	0,1000	0,0405	0,0263	0,0285	0,0091
Polysorbate 80 NF	0,3500	3,5000	1,4185	0,9220	0,9990	0,3171
Atmos 300	0,3500	3,5000	1,4185	0,9220	0,9990	0,3171
Glicerin	3,0000	30,000	12,1587	7,9032	8,5625	2,7183
Olivaolaj	0,5000	5,0000	2,0265	1,3172	1,4271	0,4531
FD&C zöld 3	0,0026	0,0260	0,0105	0,0068	0,0074	0,0024
Titán-dioxid	0,2500	2,5000	1,0132	0,6586	0,7135	0,2265
Összes	W/O	0,0000	100,0000	65,000		

aktív

Összes aktívval 100,0000 1103,6291 92,3000 100,0000 100,0000

* feltételezzük, hogy az összes víz elpárolgott

Az aktív film szemcsés és keserű

2. Példa

A 2. táblázatban felsorolt alkotókat összehasonlító film biztosításához az 1. példa szerint készítettük el.

2. táblázat

Anyag	tömeg% sarzsban	g/sarzs	tömeg%*	mg/dó- zis*	tömeg% aktív film*	tömeg% aktuális sarzs
Bevont		106,4239		28,0374	30,1356	9,6187
Dextromethorphan (53,5 % DM)						
Xantán gumi	0,0600	0,6000	0,2432	0,1581	0,1699	0,0542
Locust Bean Gum	0,0700	0,7000	0,2837	0,1844	0,1982	0,0633
Carrageenan	0,3000	3,0000	1,2159	0,7904	0,8495	0,2711
Pullulan	16,0000	160,0000	64,8493	42,1520	45,3065	14,4610
Kálium-szorbát	0,0600	0,6000	0,2432	0,1581	0,1699	0,0542
Acesulfame káliumsó	0,5000	5,0000	2,0265	1,3173	1,4158	0,4519
Aspartame NF	1,4000	14,0000	5,6743	3,6883	3,9643	1,2653
Tisztított víz	75,3264	753,2640				68,0819
Physcool	0,1000	1,0000	0,4053	0,2635	0,2832	0,0904
Mentol	1,0000	10,0000	4,0531	2,6345	2,8317	0,9038
Citromsav (pH = 6,0-ra állítva)	0,0700	0,7000	0,2837	0,1844	0,1982	0,0633
Meggyíz (Givudan)	0,1500	1,5000	0,6080	0,3952	0,4247	0,1356

Peppermint íz	0,5000	5,0000	2,0265	1,3173	1,4138	0,4519
Monoammónium- glicirrizinát (MAG)	0,0100	0,1000	0,0405	0,0263	0,0283	0,0090
Polysorbate 80 NF	0,3500	3,5000	1,4186	0,9221	0,9911	0,3163
Atmos 300	0,3500	3,5000	1,4186	0,9221	0,9911	0,3163
Glicerin	3,0000	30,000	12,1592	7,9035	8,4950	2,7114
Olivaolaj	0,5000	5,0000	2,0265	1,3175	1,4158	0,4519
FD&C zöld 3	0,0026	0,0260	0,0105	0,0069	0,0074	0,0024
Titán-dioxid	0,2500	2,5000	1,0133	0,6586	0,7079	0,2260
Összes w/o aktív		0,0000	100,0000	65,000		
Összes aktívval	100,0000	1106,4239		93,0374	100,0000	100,0000

* feltételezzük, hogy az összes víz elpárolgott

Az aktív film szemcsés és keserű.

3. Példa

A 3. táblázatban felsorolt alkotókat összehasonlító film biztosításához az 1. példa szerint készítettük el.

3. Táblázat

Anyag	tömeg% sarzs-ban	g/sarzs	tömeg%*	mg/dó- zis*	tömeg% aktív film*	tömeg% aktuális sarzs
Bevont		94,7292		25,0000	27,7778	8,6532
Dextromethorphan (53,5 % DM)						
Xantán gumi	0,0600	0,6000	0,2436	0,1583	0,1759	0,0548
Locust Bean Gum	0,0700	0,7000	0,2842	0,1847	0,2053	0,0639
Carrageenan	0,3000	3,0000	1,2180	0,7917	0,8797	0,2740
Pullulan	16,0000	160,0000	64,9625	42,2256	46,9174	14,6155
Kálium-szorbát	0,0600	0,6000	0,2436	0,1583	0,1759	0,0548

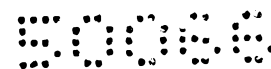
Acesulfame	0,5000	5,0000	2,0301	1,3196	1,4662	0,4567
káliumsó						
Aspartame NF	1,4000	14,0000	5,6842	3,6947	4,1053	1,2789
Tisztított víz	75,3704	753,7040				68,8484
Physcool	0,1000	1,0000	0,4060	0,2639	0,2932	0,0913
Mentol	1,0000	10,0000	4,0602	2,6391	2,9323	0,9135
Citromsav	0,0270	0,2700	0,1096	0,0713	0,0792	0,0247
Meggyíz (Givudan)	0,1500	1,5000	0,6090	0,3959	0,4399	0,1370
Peppermint íz	0,5000	5,0000	2,0301	1,3196	1,4662	0,4567
Monoammónium- glicirrizinát (MAG)	0,0100	0,1000	0,0406	0,0264	0,0293	0,0091
Polysorbate 80 NF	0,3500	3,5000	1,4211	0,9237	1,0263	0,3197
Atmos 300	0,3500	3,5000	1,4211	0,9237	1,0263	0,3197
Glicerin	3,0000	30,000	12,1805	7,9173	8,7970	2,7404
Olivaolaj	0,5000	5,0000	2,0301	1,3196	1,4662	0,4567
FD&C zöld 3	0,0026	0,0260	0,0106	0,0069	0,0076	0,0024
Titán-dioxid	0,2500	2,5000	1,0150	0,6598	0,7331	0,2248
Összes w/o aktív		0,0000	100,0000	65,000		
Összes aktívval	100,0000	1094,7292		90,0000	100,0000	100,0000

* feltételezzük, hogy az összes víz elpárolgott

Az aktív film nagyon vékony, kék és szemcsés. A keseríz és a zsibbadtság minimális, de az íz nem teljesen megfelelő.

4. Példa

A 4. táblázatban felsorolt alkotókat összehasonlító film biztosításához az 1. példa szerint készítettük el azzal az eltéréssel, hogy az F. lépésben nem-bevont dextromethophan hidrobromidot és AMBERLITE gyantát adtunk az E. termékhez külön alkotóként.



4. Táblázat

Anyag	tömeg% sarzs-ban	g/sarzs	tömeg%*	mg/dó- zis*	tömeg% aktív film*	tömeg% aktuális sarzs
Dextromethorphan		17,0326		15,0000	15,7563	5,0951
Amberlite IRP69		17,2597		15,2000	15,9664	5,1630
Xantán gumi	0,0600	0,1800	0,2439	0,1585	0,1665	0,0538
Locust Bean Gum	0,0700	0,2100	0,2845	0,1849	0,1943	0,0628
Carrageenan	0,3000	0,9000	1,2194	0,7926	0,8326	0,2692
Pullulan	16,0000	48,0000	65,0338	42,2720	44,4033	14,3587
Kálium-szorbát	0,0600	0,1800	0,2439	0,1585	0,1665	0,0538
Acesulfame káliumsó	0,5000	1,5000	2,0323	1,3210	1,3876	0,4487
Aspartame NF	1,4000	4,2000	5,6905	3,6988	3,8853	1,2564
Tisztított víz	75,3974	226,1922				67,6630
Physcool	0,1000	0,3000	0,4065	0,2642	0,2775	0,0897
Mentol	1,0000	3,0000	4,0646	2,6420	2,7752	0,8974
Citromsav	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Meggyíz (Givudan)	0,1500	0,4500	0,6097	0,3963	0,4163	0,1346
Peppermint íz	0,5000	1,5000	2,0323	1,3210	1,3876	0,4487
Monoammónium- glicirrizinát (MAG)	0,0100	0,0300	0,0406	0,0264	0,0278	0,0090
Polysorbate 80 NF	0,3500	1,0500	1,4226	0,9247	0,9713	0,3141
Atmos 300	0,3500	1,0500	1,4226	0,9247	0,9713	0,3141
Glicerin	3,0000	9,0000	12,1939	7,9260	8,3256	2,6923
Olivaolaj	0,5000	1,5000	2,0323	1,3210	1,3876	0,4487
FD&C zöld 3	0,0026	0,0078	0,0106	0,0069	0,0072	0,0023
Titán-dioxid	0,2500	7,5000	1,0162	0,6605	0,6938	0,2244
Összes w/o aktív		0,0000	100,0000	65,000		
Összes aktívval	100,0000	334,2922		95,2000	100,0000	100,0000

* feltételezve, hogy az összes víz elpárolgott

Az aktív film kielégítő megjelenést és ízt ad.

5. példa

Az 5. táblázatban felsorolt alkotórészeket egyesítettük és a találmány szerinti köhögés elleni filmet a következőkben leírtaknak megfelelően állítottuk elő:

- A. A vizet 75 °C-ra melegítettük. A nem-bevont dextromethorphan-hidrobromidot keveréssel a vízben feloldottuk, mi-közben a hőmérsékletet 75 °C-on tartottuk. Ezután a AMBERLITE gyantát vízzel összekevertük, majd 4-5 óráig 70-80 °C-on tartottuk. A melegítést ab-bahagytuk, a vízveszteséget pótoltuk, és kálium-szorbá-tot és az édesítőket hozzáadtuk, majd az összetételhez adva keveréssel létrehoztuk az A. terméket.
- B. A filmképző alkotókat (például xantán gumi, szentjános-kenyészr gumi, carrageenan és pullulán) külön tartályban összekevertük, így megkaptuk a B. terméket.
- C. A B. terméket lassan hozzáadtuk az A. termékhez gyors keverés közben, majd egy éjszakán át kisebb sebes-séggel kevertettük, így megkaptuk a C. terméket.
- D. A mentolt alkoholba keverve feloldottuk egy különálló tartályban. A Physcoolt ezután ezzel keverve feloldottuk. A MAG-ot a Polysorbate 80-at, az Atmos 300-at és az ízesítőket keverés közben hozzáadtuk, az egyenletes D. termék kialakításához mindezeket kevertettük.

E. A D. terméket, a glicerint és a mannitolt a C. termékhez adtuk alapos keverés közben, így megkaptuk az E. terméket.

Az E. terméket szobahőmérsékleten a kívánt vastagságban filmképzéshez mintába kiöntöttük. A filmet meleg levegővel szárítottuk, és az íz teszteléséhez a kívánt méretűre levágtuk (amit például a dózis és a szájerzet diktált). A filmből 9,7 cm²-es dózisegységeket alakítottunk ki, melyek vastagsága $0,23 \pm 0,05$ mm és tömege 70 ± 3 mg.

A placebo filmet az előzőekkel összhangban alakítottuk ki például az aktív film ízének és kinézetének jobb értékeléséhez.

5. Táblázat

Anyag	tömeg% sarzs- ben	g/sarzs	mg/dó- zis*	tömeg% film	tömeg% aktuális sarzs
Dextromethorphan HBr		11,4615	15,0000	21,4286	9,2666
Amberlite IRP69		12,2256	16,0000	22,8571	9,8843
Xantán gumi	0,0600	0,0600	0,0944	0,1348	0,0485
Locust Bean Gum	0,0700	0,0700	0,1101	0,1573	0,0566
Carrageenan	0,3000	0,3000	0,4718	0,6740	0,2425
Pullulan	16,0000	16,0000	25,1613	35,9447	12,9359
Kálium-szorbát	0,0600	0,0600	0,0944	0,1348	0,0485
Acesulfame	0,5000	0,5000	0,7853	1,1233	0,4042



káliumsó

Aspartame NF	1,4000	1,4000	2,2016	3,1452	1,1319
Tisztított víz	70,2000	70,2000			56,7561
Alkohol USP	5,0000	5,0000			4,0425
Physcool	0,1000	0,1000	0,1573	0,2247	0,0808
Mentol	1,5000	1,5000	2,3589	3,3698	1,2127
Peppermint íz	0,1000	0,1000	0,1573	0,2247	0,0808
Raspberry íz	0,5000	0,5000	0,7863	1,1233	0,4042
(Givudan)					
Monoammónium	0,0100	0,0100	0,0157	0,0225	0,0081
-glicirrizinát					
(MAG)					
Polysorbate 80	0,3500	0,3500	0,5504	0,7863	0,2830
NF					
Atmos 300	0,3500	0,3500	0,5504	0,7863	0,2830
Glicerín	1,5000	1,5000	2,3589	3,3698	1,2127
Mannito USP	2,0000	2,0000	3,1452	4,4931	1,6170
Összes w/o aktív		100,0000	39,0000		

Az aktív film kielégítő megjelenést és ízt ad.

6. Példa

A 6. táblázatban felsorolt alkotókat összehasonlító film biztosításához az 5. példa szerint készítettük el.

6. Táblázat



Anyag	tömeg% sarzs-ban	g/sarzs	mg/dó- zis*	tömeg% film	tömeg% aktuális sarzs
Dextromethorphan HBr		11,6538	15,0000	21,4286	9,3919
Amberlite IRP69		12,4308	16,0000	22,8571	10,0180
Xantán gumi	0,0600	0,0600	0,0925	0,1321	0,0484
Locust Bean Gum	0,0700	0,0700	0,1079	0,1542	0,0564
Carrageenan	0,3000	0,3000	0,4625	0,6606	0,2418
Pullulan	16,0000	16,0000	24,6640	35,2343	12,8944
Kálium-szorbát	0,0600	0,0600	0,0925	0,1321	0,0484
Acesulfame káliumsó	0,5000	0,5000	0,7708	1,1011	0,4030
Aspartame NF	1,4000	1,4000	2,1581	3,0830	1,1283
Tisztított víz	69,7000	69,7000			56,1713
Alkohol USP	5,0000	5,0000			4,0295
Physcool	0,1000	0,1000	0,1542	0,2202	0,0806
Mentol	2,0000	2,0000	3,0830	4,4043	1,6118
Peppermint íz	0,1000	0,1000	0,1542	0,2202	0,0806
Raspberry (Givudan)	íz 0,5000	0,5000	0,7708	1,1011	0,4030
Monoammónium- glicirrizinát (MAG)	0,0100	0,0100	0,0154	0,0220	0,0081
Polysorbate 80 NF	0,3500	0,3500	0,5395	0,7708	0,2821
Atmos 300	0,3500	0,3500	0,5395	0,7708	0,2821
Glicerín	1,5000	1,5000	2,3123	3,3032	1,2089
Mannito USP	2,0000	2,0000	3,0830	4,4043	1,6118
Összes w/o aktív		0,0000	39,0000		
Összes aktívval	100,0000	124,0846	70,0000	100,0000	100,0000

* feltételezve, hogy az összes víz elpárolgott

Az aktív film kielégítő megjelenést és ízt ad.

7. Példa

A 7. táblázatban felsorolt alkotókat összehasonlító film biztosításához az 5. példa szerint készítettük el. A filmből 2,5 X 3,18 cm-es dózisegységeket alakítottunk ki, melyek vastagsága $0,23 \pm 0,05$ mm és tömege $63,6 \pm 3$ mg.

7. Táblázat

Anyag	tömeg% sarzs-ban	g/sarzs	mg/dó- zis*	tömeg% film	tömeg% aktuális sarzs
Dextromethor- phan HBr		1,3567	15,0000	23,5981	9,3918
Amberlite IRP69		1,4472	16,0000	25,1713	10,0180
Xantán gumi	0,0600	0,0700	0,0772	0,1215	0,0484
Locust Bean Gum	0,0700	0,0081	0,0901	0,1417	0,0564
Carrageenan	0,3000	0,0349	0,3661	0,6075	0,2418
Pullulan	16,0000	1,8627	20,5941	32,3988	12,8944
Kálium-szorbát	0,0600	0,0070	0,0772	0,1215	0,0484
Acesulfame káliumsó	0,5000	0,0582	0,6436	1,0125	0,4030
Aspartame NF	1,4000	0,1630	1,8020	2,8349	1,1283
Tisztított víz	69,7000	8,1145			56,1714
Alkohol USP	5,0000	0,5821			4,0295



Physcool	0,1000	0,0116	0,1287	0,2025	0,0806
Mentol	2,0000	0,2328	2,5743	4,0498	1,6118
Peppermint íz	0,1000	0,0116	0,1287	0,2025	0,0806
Raspberry íz	0,5000	0,0582	0,6436	1,0125	0,4030
(Givudan)					
Monoammónium	0,0100	0,0012	0,0129	0,0202	0,0081
-glicirrizinát					
(MAG)					
Polysorbate 80	0,3500	0,0407	0,4505	0,7087	0,2821
NF					
Atmos 300	0,3500	0,0407	0,4505	0,7087	0,2821
Glicerín	1,5000	0,1746	1,9307	3,0373	1,2089
Mannito USP	2,0000	0,2328	2,5743	4,0498	1,6118
Összes w/o		11,6420	32,5644		
aktív+ gyanta					
Összes aktívval +	100,0000	14,4459	63,5644	100,0000	100,0000
gyanta					

* feltételezve, hogy az összes víz és alkohol elpárolgott

Az aktív film kielégítő megjelenést és ízt ad.

Bár a találmányt részletesen leírtuk és specifikus példáira hivatkoztunk, a szakirodalomban jártas szakemberek számára nyilvánvaló, hogy különböző változtatások és módosítások anélkül tehetők, hogy a találmány szellemétől és oltalmi körétől eltérnénk.



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Fogyasztatható film, melyet a fogyasztó szájába tapad és feloldódik, amikor is a szóban forgó film legalább egy vízben oldódó polimert, legalább egy gyógyszerészetileg aktív szert és legalább egy ízelfedő szert tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti fogyasztatható film, ahol a szóban forgó legalább egy vízben oldódó polimert a következő csoportból választjuk ki: pullulán, hidroxipropilmetil-cellulóz, hidroxietil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, polivinil-pirrolidon, karboximetil-cellulóz, polivinil-alkohol, nátrium-alginát, polietilén-glikol, xantán gumi, tragacanth gumi, guar gumi, gumiarábikum, poliakrilsav, metilmetakrilát kopolimer, karboxivinil polimer, amilóz, magas amilóz tartalmú keményítő, hidroxipropilezett magas amilóz tartalmú keményítő, dextrin, pektin, kitin, kitozán, leván, elsinan, kollagén, zselatin, zein, glutén, szója fehérje izolátum, tejsavó fehérje izolátum, kazein és ezek keverékei.

3. A 2. igénypont szerinti fogyasztatható film, amelyben a szóban forgó legalább egy vízben oldódó polimer a pullulán.

4. Az 1. igénypont szerinti fogyasztatható film, amelyhez a legalább egy gyógyszerészetileg aktív szert a következő csoportból választjuk ki: antimikrobiális szerek, nem-szteroid gyulladásgátlók, köhögés elnyomó anyagok, vérbőség elleni szerek, anti-hisztaminok, köptetők, hasmenés elleni szerek, H₂-antagonisták, protonpumpa inhibitorok, központi idegrendszerre ható szerek, érzéstelenítők és ezek keverékei.



5. A 4. igénypont szerinti fogyasztható film, amelyhez az antimikrobiális szert a következő csoportból választjuk ki: triclosan, cetil-piridium-klorid, domifen-bromid, négyértékű ammóniumsók, cinkvegyületek, sanguinarine, fluoridok, alexidin, oktonidin, EDTA és ezek keverékei.

6. A 4. igénypont szerinti fogyasztható film, amelyhez a nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszert a következő csoportból választjuk ki: aszpirin, acetaminophen, ibuprofen, ketoprofen, diflunisal, fenoprofen kalcium, naproxen, tolmetin nátrium, indometacin és ezek keverékei.

7. A 4. igénypont szerinti fogyasztható film, amelyhez a köhögés elleni szert a következő csoportból választjuk ki: benzonatate, caramiphen edisylate, menthol, dextromethorphan hidrobromid, chlophedianol hidroklorid és ezek keverékei.

8. A 4. igénypont szerinti fogyasztható film, amelyhez a vérbőség csökkentő szert a következő csoportból választjuk ki: pseudoephedrine hidroklorid, phenylephrine, phenylpropanolamine, pseudoephedrine szulfát és ezek keverékei.

9. A 4. igénypont szerinti fogyasztható film, amelyhez az anti-hisztamint a következő csoportból választjuk ki: brompheniramine maleát, chlorpheniramine maleát, carbinoxamine maleát, clemastine fumarát, dexchlorpheniramine maleát, diphenhydramine hidroklorid, diphenylpyraline hidroklorid, azatadine maleát, diphenhydramine citrát, doxylamine szukcinát, promethazine hidroklorid, pyrilamine maleát, tripeleminamine citrát,



triprolidine hidroklorid, acrivastine, loratadine, brompheniramine, dexbrompheniramine és ezek keverékei.

10. A 4. igénypont szerinti fogyasztható film, amelyhez a köptetőt a következő csoportból választjuk ki: guaifenesin, ipekakuána, kálium-jodid, terpinhidrát, és ezek keverékei.

11. A 4. igénypont szerinti fogyasztható film, amelyhez a hasmenés elleni szer a loperamide.

12. A 4. igénypont szerinti fogyasztható film, amelyhez a H_2 -antagonistát a következő csoportból választjuk ki: famotidine, ranitidine és ezek keverékei.

13. A 4. igénypont szerinti fogyasztható film, amelyhez a protonpumpa inhibitort a következő csoportból választjuk ki: omeprazole, lansoprazole és ezek keverékei.

14. Az 1. igénypont szerinti fogyasztható film, amelyben a legalább egy ízt elfedő szer egy ioncserélő gyanta.

15. A 14. igénypont szerinti fogyasztható film, amelyben az ioncserélő gyanta szulfonált polimer, mely divinilbenzollal keresztkötött polisztirol.

16. A 14. igénypont szerinti fogyasztható film, amelyben az ioncserélő gyanta szulfonált polimer, mely 8 % divinilbenzollal keresztkötött polisztirol, melynek ioncserélő kapacitása a száraz gyanta grammjára számítva körülbelül 4,5-5,5 meq (H^+ -forma).

17. A 16. igénypont szerinti fogyasztható film, amelyben az ioncserélő gyanta szabálytalan részecskékből áll, ahol a részecskék körülbelül 47-149 mikrométeresek.

18. A 16. igénypont szerinti fogyasztható film, amelyben az ioncserélő gyanta gömbrészecskékből áll, ahol a részecskék körülbelül 45-150 mikrométeresek.

19. A 14. igénypont szerinti fogyasztható film, amelyben az ioncserélő gyanta, mely 8 % divinilbenzollal keresztkötött polisztirolból áll és négyértékű ammóniumcsoporttal funkcionalizált; és ahol a szóban forgó ioncserélő gyanta kapacitása normálisan hozzávetőleg a 3-4 meq/g száraz gyanta tartományban található.

20. Az 1. igénypont szerinti fogyasztható film, amelyben a legalább egy ízelfedő szer a magnézium-triszilikát.

21. Az 1. igénypont szerinti fogyasztható film, amelyben a legalább egy vízben oldódó szer a pollulán, a legalább egy gyógyszerészetileg aktív szer a dextromethorphan, és a legalább egy ízelfedő szer szulfonált polimer ioncserélő gyanta, mely divinilbenzollal keresztkötött polisztirol.

22. A 21. igénypont szerinti fogyasztható film, amelyben a szóban forgó pollulán a szóban forgó filmre viszonyítva körülbelül 40-80 tömeg%, a szóban forgó dextromethorphan a szóban forgó filmre viszonyítva körülbelül 5-40 tömeg%, a szóban forgó szulfonált polimer ioncserélő gyanta a szóban forgó filmre viszonyítva körülbelül 5-40 tömeg%, és a dextromethorphan szóban forgó szulfonált ioncserélő gyantához való viszonya 1:3-3:1.

23. A 22. igénypont szerinti fogyasztható film, amelyben a szóban forgó pollulán a szóban forgó filmben körülbelül 2-6 mg/cm², a szóban forgó dextromethorphan a szóban forgó filmben körülbelül 1,4-2 mg/cm², a szóban forgó szulfonált polimer

ioncserelő gyanta a szóban forgó filmben körülbelül 1,4-2 mg/cm².

24. A 22. igénypont szerinti fogyasztható film, amely a fentiekén kívül a következőket tartalmazza:

legalább egy körülbelül 0,01-5 tömeg% stabilizáló szer,
legalább egy körülbelül 0,001-0,1 tömeg% színezőszer,
körülbelül 0,1-70 tömeg% víz,
legalább egy körülbelül 0,1-15 tömeg% édesítőszer,
legalább egy körülbelül 0,1-15 tömeg% ízanyag,
legalább egy körülbelül 0,1-4 tömeg% hűtőszer;
legalább egy körülbelül 0,1-5 tömeg% felületaktív szer,
körülbelül 0,1-12 tömeg% triglicerid;
körülbelül 0,001-5 tömeg% konzerváló anyag,
körülbelül 0,1-5 tömeg% polietilén-oxid vegyület; és
körülbelül 1-20 tömeg% propilén-glikol.

25. Eljárás az 1. igénypont szerinti fogyasztható film előállítására, azzal jellemezve, hogy a következő lépéseket tartalmazza:

a vízben oldódó alkotórészek feloldása vízben a vizes oldat kialakításához;

legalább egy vízben oldódó filmképző és legalább egy stabilizáló szer összekeverése a filmképző keverék létrehozásához;

a szóban forgó filmképző elegy és a szóban forgó vizes oldat kombinálása a hidratált gél előállításához;

az olajok keverése az olajos elegyhez;

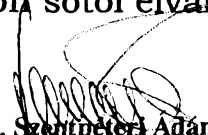
a szóban forgó olajos elegy hozzáadása a szóban forgó hidratált polimer gélhez, és az egységes gél kialakításához keverése;

az egységes gél szubsztrátra hordása; és

a kiöntött gél szárítása a szóban forgó film biztosításához.

26. A 25. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó vizes oldatba vagy a szóban forgó egységes gélbe legalább egy gyógyszerészetileg aktív szer és legalább egy ízelfedő szer beépülését foglalja magában.

27. A 25. igénypont szerinti eljárása, azzal jellemezve, hogy legalább egy ízelfedő anyag ioncserélő gyanta, és a szóban forgó gyógyszerészetileg aktív szert a szóban forgó ioncserélő gyantára anélkül visszük fel, hogy az ioncserélt gyógyszerészetileg aktív szert a nem ioncserélt szertől és az ellenion sótól elválasztanánk.


ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099


2003 JAN 30.