

P02 01765

Maszkírozott ízű folyékony gyógyszerkészítmények**KIVONAT****KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány tárgya orális adagolású folyékony készítmény, amely gyógyszer hatóanyag részecskéket tartalmaz folyékony szuszpenzióban, amelynek pH értéke nagyobb, mint 6, az említett mindegyik részecske egy gyógyszer hatóanyag magot tartalmaz, adott esetben inert gyógyszerészeti adjuvánssal együtt; a mag egy ízmaszkírozó polimer keverék hatásos mennyiségével van bevonva, amely keverék a következőket tartalmazza: (a) dimetilaminoetil-metakrilát és semleges metakrilsav-észter (MM/MAE) és (b) egy cellulóz-észter, vizes hordozóban, és a polimer keverékben a cellulóz-észter és MM/MAE közötti tömegaránya kb. 40:60 és kb. 90:10 közötti érték.

2001 AUG 14

AKR/2001
31431

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Maszkírozott ízű folyékony gyógyszerkészítmények

A találmány orális adagolású folyékony gyógyszerkészítményekre vonatkozik, amelyek hatásosan maszkírozzák a gyógyszerek kellemetlen ízét vagy a tápadalékok keserű vagy egyébként nem kívánatos ízét. Közelebbről, a találmány fordított enterális polimer bevonattal ellátott dózisok folyékony szuszpenziójára vonatkozik, amely elfedi (maszkírozza) a hatóanyag kellemetlen ízét. A folyékony készítmény anélkül nyelhető le, hogy keserű ízt éreznénk a szánkban, de a bevonatos szer azonnal biohosszúható a gyomorban lévő pH hatására.

A gyógyszereket betegeknek a legkülönbözőbb formában lehet adagolni, ezek közül a legáltalánosabb az orális adagolás. Az orális adagolásnál a gyógyszereket adagolhatjuk folyékony oldatok, emulziók vagy szuszpenziók vagy szilárd formák, így kapszulák vagy tabletták formájában. Csecsemők, gyerekek vagy idősebb személyek vagy számos más beteg nem tudja lenyelni a teljes tablettát vagy kapszulát. Ezért olyan esetekben, amikor az adagolásra szánt dózisok nem alakíthatók ki igen kis tabletták vagy kapszulák formájában, előnyös, ha a gyógyszert folyékony vagy rágható formában adagoljuk.

Számos hatóanyag, így például az antibiotikumok erőteljes, kellemetlen ízűek. Ha a gyógyszert lenyelésre szánt tablettá vagy kapszula formájában alakítjuk ki, a hatóanyag íze nem

probléma, mivel a kapszula a hatóanyagot megvédi a szájjal való érintkezéstől, a tablettá pedig ellátható olyan bevonattal, amely védi a hatóanyag szájjal való érintkezését azon rövid ideig, amíg a tablettá jelen van a szájban. Ezzel szemben, a hatóanyag kellemetlen ízének elfedése igen fontos kérdés folyékony vagy rágható gyógyszerkészítmények esetében. Az ilyen folyékony vagy rágható dózis formák megfelelő íze kritikus faktor a beteg szempontjából.

Sok esetben a folyékony vagy rágható készítményekben a hatóanyag kellemetlen ízét túlkompenzálhatjuk úgy, hogy ízanyagokat és édesítőt adunk az íz és ízletesség javítására. Azonban, olyan esetekben, ha a gyógyszer különösen erős vagy keserű ízű, ami eset fennáll a legtöbb antibiotikumánál, a csak ízesítő vagy édesítő anyagok adagolása nem elegendő az íz és az ízletesség fokozására. Ennek megfelelően számos íz maszkírozó bevonó készítményt alkalmaztak már eddig is a folyékony szuszpenziók és rágható tabletták esetében.

Az US 5 599 556 számú szabadalmi leírásban folyékony készítményt ismertetnek, amelynél a hatóanyagot egyetlen külső polimer bevonattal látták el, amely egy prolamin gabona mag protein és amely bevonat még plasztifikálószeret tartalmaz. A bevonat úgy van kialakítva, hogy gyorsan lebomlik, ha a szájat elhagyta.

Az US 5 489 436 számú szabadalmi leírásban egy bevonattal ellátott gyógyszerből álló rágható tablettát ismertetnek, ahol a bevonat egy "fordított enterális bevonat", ami úgy van kialakítva, hogy a gyomor alacsonyabb pH értékénél oldódik, de relatíve vízben oldhatatlan a száj magasabb pH értékén. A bevo-

nat dimetilaminometakrilát és egy semleges metakrilsav-észter, valamint egy cellulóz-észter polimer keveréke.

A fentiekben említett, orális adagolású készítmények íz maszkírozására szolgáló fordított enterális bevonatot rágható tablettákkal kapcsolatban ismertették és nincs említés ennek alkalmazására folyékony készítményekben, ahol az szükséges, hogy az ízt maszkírozó bevonat megmaradjon a vizes közegben hosszabb ideig. Ily módon szükség van olyan ízmaszkírozó készítményekre, amelyek alkalmasak vizes folyékony szuszpenziókban való felhasználásra és ott stabilak és megtartják ízmaszkírozó tulajdonságukat ezen vizes környezetben hosszabb időn át, ugyanakkor azonnali biohosszaférhetőséget biztosítanak a lenyelés és bevitel után.

A találmány orális adagolású folyékony készítményre vonatkozik, amely egy gyógyszerészeti hatóanyagot tartalmaz egy ízmaszkírozó anyag hatásos mennyiségével bevonva, amely egy következőkből álló polimer keverék: (a) dimetilaminoetil-metakrilát és semleges metakrilsav-észter (MM/MAE) és (b) egy cellulóz-észter, vizes hordozóban, ahol a cellulóz-észter polimer tömegaránya az MM/MAE-hez kb. 40:60 és kb. 90:10 közötti érték, előnyösen kb. 60:40. A folyékony készítménynél "fordított enterális bevonatot" alkalmazunk, ami a gyomor savas pH-jánál általában 1-4 közötti értéken oldható, de relatíve oldhatatlan a száj nem-savas pH-ján. A bevonat biztosítja a hatóanyag gyors felszabadulását és abszorpcióját, ami általában szükséges a folyékony dózis formák esetében.

Egy előnyös kiviteli formánál az ízmaszkírozott folyékony készítményekben alkalmazható hatóanyagok antibiotikumok,

különösen levofloxacin, ofloxacin és ezzel rokon kinolin antibiotikumok, továbbá más egyéb antibiotikumok, amelyek kellemetlen ízűek és orális folyékony készítmények formájában vannak kialakítva, ilyenek a cefalosporinok, makrolid antibiotikumok, penicillinek, stb. További hatóanyagok, amelyek előnyösen alkalmazhatók a találmány szerinti folyékony készítményekben, közé tartoznak az analgetikumok, például tramadol vagy kodein, gyulladásgátló anyagok, így például ibuprofen, naproxen és más egyéb, NSAID-k. Egyéb alkalmazható hatóanyagok közé tartoznak még a gasztrointesztinális hatóanyagok, antihisztaminok, dekongesztánsok, antidepresszánsok, antipszichotikumok, vírusellenes szerek, oncolitikumok, vakcinák, antiepileptikumok (például topiramát), asztmaellenes szerek, antispazmodikumok, stb.

A találmány értelmében a hatóanyag részecskéket általában permetezéssel vonjuk be a polimer bevonattal, akár közvetlenül, akár granulálás után, majd az így bevont részecskéket elkeverjük más gyógyszerészetileg elfogadható adalékokkal, így például édesítőszerekkel, ízanyagokkal, stb. egy orális adagolásra alkalmas vizes hordozóban.

A találmány vonatkozik továbbá a gyógyszerek izmaszkírozási eljárására is orális adagolású folyékony készítményekben, amelynél a találmány szerinti készítményt alkalmazzuk.

A találmány közelebbről orális adagolású, izmaszkírozott, folyékony készítményekre vonatkozik, amely egy kellemetlen ízű gyógyszer hatóanyagot tartalmaz, amely egy fordított enterális bevonattal van bevonva. A fordított enterális bevo-

tok azok, amelyek nem vízdoldhatóak, nem-savas pH értéknél, mint ami a szájbán jelen van, de oldhatóak a gyomor savas pH értékén. A bevonatok egy védőréteget alakítanak ki, ami elfedi a hatóanyag kellemetlen ízét a szájbán, mivel ott az oldhatósága gyenge, de könnyen oldható a gyomorban és így módon ott a hatóanyag azonnali felszabadulását biztosítja. A fordított enterális bevonattal kapszulázott hatóanyagok így módon hatásosan és stabilan elfedik a hatóanyag ízét.

A találmány értelmében tehát orális bevételre alkalmas folyékony készítményt biztosítunk, amely egy részecske formájú gyógyszer hatóanyagot tartalmaz folyékony szuszpenzióban, amelynek pH értéke nagyobb, mint 6 és amely részecskék mindegyike egy a gyógyszer hatóanyagból és adott esetben ezzel elkevert inert gyógyszerészeti adjuvánsból álló magot tartalmaz; a magot egy ízmaszkírozó anyag hatásos mennyiségével vonjuk be, amely a következőkből álló polimer keverék: (a) dimetilaminoetil-metakrilát és semleges metakrilsav-észter (MM/MAE) és (b) egy cellulóz-észter, vizes hordozóban, ahol a cellulóz-észter polimer tömegaránya az MM/MAE-hez kb. 60:40 és kb. 70:30 közötti érték, előnyösen 60:40. Egy előnyös kiviteli formánál a készítményt száraz poranyagból állítjuk elő, amelyet vízzel elkeverve alakítunk a találmány szerinti folyékony készítménnyé.

A bevonatként felhasznált polimer keveréket és a bevonási eljárást részletesen az US 5 489 436 számú szabadalmi leírásban ismertetik. Általában a cellulóz-acetát komponenst, amelynek oldhatósága pH-tól független és az MM/MAE komponenst, amelynek oldhatósága pH függő, elkeverjük olyan arányban,

amely a kívánt diffúziós jellemzőket biztosítja. A bevonat diffúziója és oldhatósága függ a két komponens arányától és a bevonni kívánt hatóanyag fizikokémiai tulajdonságaitól. A találmány szerinti folyékony készítményeknél azt találtuk, hogy a CE:MM/MAE optimális aránya, különösen ha a hatóanyag a kinolin antibiotikum levofloxacin, kb. 60:40 és 70:30 közötti arány. Ezzel az aránnyal biztosíthatók a kívánt diffúziós jellemzők, azaz a megfelelő izmaszkírozó hatás, addig amíg a készítmény a szájban van, majd egy azonnali dezintegráció és a hatóanyag diffúziója, amikor az a savas pH tulajdonságú gyomorba kerül. Az így kapott diffúziós jellemzők biztosítják a hatóanyag megfelelő azonnali biohosszáférhetőségét, ami általában szükséges a folyadék készítményeknél.

Ha szükséges, a hatóanyag részecskéket először a bevonat felvitele előtt granuláljuk, különösen akkor, ha a részecskék nem szabályos formájúak és méretűek. Előnyösen, a bevonni kívánt részecskék mérete kb. 3 és 500 μm közötti érték. A bevonóanyag optimális vastagsága függ a hatóanyag fizikokémiai jellemzőitől és általában kb. 40% és 120% film formában. A bevonat különösen előnyös mennyisége kb. 50-120 tömeg% bevonat a kapszulázott hatóanyag részecskék tömegére számolva. Levofloxacin esetén az előnyös bevonat érték kb. 90% és 120% közötti érték, még előnyösebben kb. 111% a részecskék kezdeti tömegére számolva.

A polimer bevonat összetevőit az US 5 489 436 számú szabadalmi leírásban ismertetik. Különböző cellulóz-észterek alkalmazhatók a polimer bevonatban. Az előnyös cellulóz-észterek közé tartozik a cellulóz-acetát, cellulóz-acetát-butirát

és cellulóz-triacetát, ezek közül különösen előnyös a cellulóz-acetát. Az előnyös MM/MAE egy polimer keverék, amelyet Eudragit® E-100 márkaneven forgalmaznak, gyártó Rohm Pharma. Ez dimetilaminoetil-metakrilát és semleges metakril-sav-észter kopolimerje, amelynek átlagos molekulatömege 150 000. Adott esetben más adalékokat, így például poli(vinil-pirrolidon)-t vagy 2-vinil-piridin(V)/sztirol(S) kopolimert is adagolhatunk a polimer keverék bevonathoz.

A készítmény előállítását végezhetjük különböző bevonási eljárásokkal, amelyek a szakterületen ismertek, ilyenek a fluidágyas bevonás, a szokásos felülről történő permetezési bevonás vagy nedves granulálási eljárás. Előnyösen fluidágyas bevonást alkalmazunk, ezt Wurster oszloppal végezzük. Ennél az eljárásnál a bevonni kívánt hatóanyag részecskéket a készülékben szuszpendáljuk, ez levegővel egy felfelé irányuló áramot alkot, amiben a részecskék mozognak. Az áram egy finom méretre atomizált bevonóanyagot tartalmazó szakaszon halad keresztül, amikor is a részecskék bevonódnak, majd a bevonatos részecskék keresztül jutnak felfelé irányban a Wurster oszlopon, majd felfelé haladva ellenáramban átjutnak egy fluidizált meleg gázáramon, amikor is megszáradnak. Ezután a részecskék a felfelé irányuló áramba kerülhetnek egy további bevonat kialakítására.

Általában a polimer bevonóanyagot egy szerves oldószerben oldva oldat formájában alkalmazzuk a fluidágyas bevonási eljárásnál. Erre a célra a legkülönbözőbb szerves oldószereket alkalmazhatjuk, előnyösen acetont vagy aceton és metanol elegyét használjuk. Az oldószert a szárítási folyamatban távolítjuk

el és így az nincs jelen a végső készítményben A polimer összkoncentrációja a bevonó oldatban széles határok között változhat, általában kb. 5-20, előnyösen 12 tömeg%.

A kapott szárított bevonatos részecskéket ezután elkeverjük más gyógyszerészetileg elfogadható adjuvánsokkal, ezek lehetnek például ízanyagok, édesítők, sűrítőszer, színezőanyagok, stb., így nyerjük a találmány szerinti orális adagolású folyékony készítményt. Ízanyagként például gyümölcsíz, mentát, édesgyökeret vagy rágógumiízeket alkalmazunk. Az édesítőszer lehet például szacharóz vagy egy poliol (például maltit vagy szorbit) és/vagy intenzív édesítők, így például szacharin, aszpartamát vagy aceszulfam K. A készítmény formája lehet folyadék vagy poranyag, amelyet vízzel kever el a gyógyszerész a kiadást megelőzően.

A készítménybe befoglalhatunk lúgosítószert is, hogy a szuszpenzióban megtartsuk a fordított enterális ízmaszkírozó bevonat integritását. A találmány szerinti megoldásnál felhasználható lúgosító szerek olyanok, amelyek vizes közegben lúgos kémhatásúak és képesek a vizes szuszpenzió pH-ját 5 feletti értékre növelni és ott tartani. A lúgosító szerek lehetnek például a következők: alkálifém-hidroxidok, -foszfátok, -karbonátok és hidrogén-karbonátok; magnézium-hidroxid; magnézium-oxid; magnézium-foszfátok; magnézium-karbonát; magnézium-hidroxid-karbonát; magnézium-glicinát; magnézium-szilikátok; magnézium-alumínium-szilikátok; alkálikus agyagok; így bentonit; zeolitok; kalcium-oxid; kalcium-hidroxid; kalcium-foszfát; magaldrát; hidrotalkit; dihidroxi-alumínium-nátrium-karbonát; ammónium-hidroxid; ammónium-hidrogén-

-karbonát; ammónium-karbonát; etanolamin; dietanolamin; trietanolamin; tetranátrium-etiléndiamintetracetesav, ennek hidrátjai, stb. Levofloxacin esetén előnyös a nátrium-hidrogén-karbonát. Egy vagy több ilyen lúgosítószer alkalmazhatunk olyan mennyiségben, hogy a szuszpenzió pH-ját 5 feletti értékre emeljük.

Mint említettük, a találmány szerinti ízmaszkírozó készítmény a folyékony készítmények egy egyedi követelményét elégtí ki. A találmány értelmében olyan készítményt biztosítunk, amely stabil, azaz az ízmaszkírozó hatás megmarad az eredeti vizes közegben a vízzel való elkeverést követően a kezelési időtartam alatt (antibiotikumok esetében 7-14 nap) úgy, hogy a megfelelő ízmaszkírozó hatást biztosítsa a termék bevételekor.

A találmányt és annak előnyeit részletesebben a következő példákban ismertetjük, a közölt példák azonban csupán illusztráció célját szolgálják és semmiképpen nem korlátozóak.

1. példa

Ízmaszkírozott levofloxacint tartalmazó készítmény orális adagolásra

A hatóanyag magrészecskéi bevonására polimer oldatot állítunk elő polimer és aceton alkalmazásával, az összetételt az 1. táblázatban adjuk meg.

1. táblázat

Bevonatos levofloxacin szemcsék összetétele

Komponensek	tömeg%
Levofloxacin	9,836
Eudragit E100	4,328
Cellulóz-acetát, NF (CA 398-10)	6,492
Aceton, NF*	79,344
Összesen:	100,0

*Az acetont a műveletek alatt eltávolítjuk, ez a végtermékben nem jelentkezik

A bevonást Glatt GPCG-3 fluidágyas készülékben véghez-
 zük 7" Wurster Insert alkalmazásával. A cellulóz-acetát és
 Eudragit E100 közötti polimer arány az izmaszkírozó bevonat-
 ban két adagban való felvitelre 60:40, illetve 70:30 az 1. ill. 2.
 adagban. A tényleges bevonat mennyisége a hatásossági vizsgá-
 lat alapján meghatározva 111%, illetve 93%, a kezdeti értékre.
 A bevonat paramétereit és a szitaanalízis értékeket a két adag-
 nál a 2. és 3. táblázatban foglaljuk össze.

2. táblázat

Bevonatos levofloxacin szemcsék előállítása két adagban, a bevonást Glatt GPCG3 készülékkel és 7"

Wurster Insert alkalmazásával végezve

Hőmérséklet a permetezés során				Fluidizáció	Fúvóka	Atomizálás	Szétválasztás	Permetezés	Permetezés	Szárítás	Termék	Kihozatal		
Adag	Méret (kg)	Bemenet (°C)	Termék (°C)	Kimenet (°C)	Levegő		Méret (mm)	Levegő (bar)	Magasság (inch)	Sebesség (g/perc)	Idő (perc)	Száritás hőmérsék- lete (%)		
					retesz (%)									
1	1,2	62-64	25-40	26-31	12		1,2	3	1	16,8-25,7	183	30	30-42°C	88,5
2	1,1	57-64	30-33	26-32	12		1,2	3	1	16,6-26,3	159	30	30-36°C	87,4

3. táblázat

Bevonatos levofloxacin szitaanalízise

Adag	1	2
Mesh méretek	(%)	(%)
>40	0,44	0,43
40-60	5,61	2,81
60-80	18,36	14,68
80-100	14,81	15,01
100-140	35,29	44,14
140-200	19,59	16,73
<200	5,91	6,20
Összesen	100,0	100,0

A levofloxacin részecskéket a bevonat felvitele után a következő 4. táblázatban összefoglalt adjuvánsokkal keverjük el, így gyermekgyógyászati alkalmazásra szolgáló orális adagolású folyékony készítményt állítunk elő.

4. táblázat

Levofloxacin por készítmény összetétele, vízzel való elkeverés után 125 és 250 mg/5 ml

Komponensek	g/5 ml	g/5 ml
Levofloxacin	0,125 ^a	0,250 ^a
Eudragit E100	0,05 ^a	0,10 ^a
Cellulóz-acetát, NF (CA 398-10)	0,075 ^a	0,15 ^a
Nátrium-hidrogén-karbonát, USP	0,02	0,02
Mikrokristályos cellulóz + karboximetil-cellulóz, NF (Avicel RC591)	0,275	0,275

Szacharóz, NF (Baker's Special Granulated)	2,5	2,5
N&A rágógumiíz	0,001	---
N&A gyümölcsíz	---	0,0075
FD&C Red #40	0,00015	0,002
Víz, szükség szerint	5,0 ml ^b	5,0 ml ^b

^a A kezdeti 100% elméleti bevonatra számolva. A tényleges mennyiség függ a bevonatos levofloxacin szemcsék vizsgálati hatásosságától.

^b Víz mennyiség, amelyet a gyógyszerész adagol a gyógyszer kiadás előtt.

2. példa

Orális adagolású, folyékony, ízmaszkírozott

levofloxacin készítmény kioldódási vizsgálata

Az 1. példa szerint előállított, fordított enterális bevonattal ellátott levofloxacin részecskéket vizsgálunk kioldódási készülékben. A kioldódási vizsgálatokat pH 1,2, 3 és 7,5 értéknél végeztük két adag, az 1. példa szerint előállított bevonatos levofloxacin szemcséken. A kapott eredményeket az 5. táblázatban foglaljuk össze, ezekből kitűnik, hogy igen kis mennyiségű hatóanyag szabadul fel 7,5 pH-nál, míg a felszabadulás gyors, pH=1,2 értéknél.

5. táblázat
Ízmaszkírozott készítmények kioldódása

Adag száma	Elméleti bevonat (% kezdeti)	Dózis forma	Kioldódási közeg (900 ml)	pH	Dózis/ tartály (mg)	Százalékos kioldódás mértéke					
						10 perc	20 perc	30 perc	45 perc	60 perc	90 perc
1	88 (111% tényleges)	Bevonatos levo szemcsék (250 mg levo ekv.)	0,1N HCl 900 ml + 0,1% Tween 20	1,2	250	93,75	95,07	95,07	95,25	95,70	94,53
1	88 (111% tényleges)	Bevonatos levo szemcsék (250 mg levo ekv.)	0,05M KH ₂ PO ₄ / citromsav puffer 900 ml + 0,1% Tween 20	3,0	250	47,72	80,77	94,02	98,84	99,59	99,74
1	88 (111% tényleges)	Bevonatos levo szemcsék (250 mg levo ekv.)	0,05M KH ₂ PO ₄ / NaOH puffer 900 ml + 0,1% Tween 20	7,5	250	2,81	3,23	3,42	3,68	3,92	4,28
2	76 (93% tényleges)	Bevonatos levo szemcsék (250 mg levo ekv.)	0,1N HCl 900 ml + 0,1% Tween 20	1,2	250	90,64	99,43	100,83	99,77	100,64	99,40
2	76 (93% tényleges)	Bevonatos levo szemcsék (250 mg levo ekv.)	0,05M KH ₂ PO ₄ / citromsav puffer 900 ml + 0,1% Tween 20	3,0	250	18,66	27,32	35,38	46,98	56,94	75,98
2	76 (93% tényleges)	Bevonatos levo szemcsék (250 mg levo ekv.)	0,05M KH ₂ PO ₄ / NaOH puffer 900 ml + 0,1% Tween 20	7,5	250	3,22	3,71	4,06	4,81	5,30	6,20

Az adatok csak információra szolgálnak.

Szabadalmi igénypontok

1. Orális adagolású folyékony készítmény, amely gyógyszer hatóanyag részecskéket tartalmaz folyékony szuszpenzióban, amelynek pH értéke nagyobb, mint 6, az említett mindegyik részecske egy gyógyszer hatóanyag magot tartalmaz, adott esetben inert gyógyszerészeti adjuvánssal együtt; a mag egy ízmaszkírozó polimer keverék hatásos mennyiségével van bevonva, amely keverék a következőket tartalmazza: (a) dimetilaminoetil-metakrilát és semleges metakrilsav-észter (MM/MAE) és (b) egy cellulóz-észter, vizes hordozóban, és a polimer keverékben a cellulóz-észter és MM/MAE közötti tömegarány kb. 40:60 és kb. 90:10 közötti érték.

2. Az 1. igénypont szerinti orális adagolású folyékony készítmény, amelyben a részecskéken a bevonat mennyisége kb. 40-120 tömeg% bevonat a bevonatos hatóanyag részecskék tömegére számolva.

3. Az 1. igénypont szerinti orális adagolású folyékony készítmény, amelyben a polimerben a cellulóz-észter és MM/MAE közötti tömegarány kb. 60:40.

4. Az 1. igénypont szerinti orális adagolású folyékony készítmény, amelyben a cellulóz-észter, cellulóz-acetát, cellulóz-acetát-butirát vagy cellulóz-triacetát.

5. Az 1. igénypont szerinti orális adagolású folyékony készítmény, amelyben a hatóanyag valamely antibiotikum, analgetikum, gyulladásgátló szer, gasztrointesztinális szer, antihisztamin, dekongesztáns, antidepresszáns, antipszichotikum, vírusellenes szer, oncolitikum, vakcina, antiepileptikum, asztmaellenes szer vagy antispazmodikum.

6. Az 1. igénypont szerinti orális adagolású folyékony készítmény, amelyben a bevonatos hatóanyag részecskék egy vagy több gyógyszerészeti adjuvánssal vannak elkeverve.

7. Az 1. igénypont szerinti orális adagolású folyékony készítmény, amelyben a bevonatos hatóanyag részecskék egy lúgosítószerrel vannak elkeverve.

8. Orális adagolású folyékony készítmény, amelyben a hatóanyag levofloxacin.

9. A 6. igénypont szerinti orális adagolású folyékony készítmény, amelyben a cellulóz-észter cellulóz-acetát és az MM/MAE polimer Eudragit 100 és a cellulóz-acetát és Eudragit 100 közötti arány 60:40 és 70:30 közötti érték.

10. A 8. igénypont szerinti orális adagolású folyékony készítmény, amelyben a polimer tömegarány kb. 60/40.

11. A 8. igénypont szerinti orális adagolású folyékony készítmény, amelyben a bevonat mennyisége kb. 90-120% a részecskék kezdeti tömegére számolva.

12. A 8. igénypont szerinti orális adagolású folyékony készítmény, amelyben a bevonat mennyisége 111% a részecskék kezdeti tömegére számolva.

13. A 8. igénypont szerinti orális adagolású folyékony készítmény, amelyben a bevonatos levofloxacin részecskék egy vagy több, gyógyszerészetileg elfogadható adjuvánssal vannak elkeverve.

14. A 8. igénypont szerinti orális adagolású folyékony készítmény, amelyben a bevonatos levofloxacin részecskék lúgosító szerrel vannak elkeverve.



15. A 14. igénypont szerinti orális adagolású folyékony készítmény, amelyben a lúgosítószer nátrium-hidrogén-karbonát.

16. A 13. igénypont szerinti orális adagolású folyékony készítmény, amelyben az adjuváns valamely ízesítőanyag, édesítőszer, sűrítőszer vagy színezőanyag.

17. A 13. igénypont szerinti orális adagolású folyékony készítmény, amelynek összetétele a következő:

Komponensek	g/5 ml	g/5 ml
Levofloxacin	0,125 ^a	0,250 ^a
Eudragit E100	0,05 ^a	0,10 ^a
Cellulóz-acetát, NF	0,075 ^a	0,15 ^a
Nátrium-hidrogén-karbonát, USP	0,02	0,02
Mikrokristályos cellulóz + karboxi- metil-cellulóz, NF (Avicel RC591)	0,275	0,275
Szacharóz, NF (Baker's Special Granulated)	2,5	2,5
N&A rágógumiíz	0,001	---
N&A gyümölcsíz	---	0,0075
FD&C Red #40	0,00015	0,002
Víz, szükség szerint	5,0 ml	5,0 ml

2001 AUG 14
J. B. R. K. Kft.
J. B. R. K. Kft.

A meghatalmazott:
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Olchváry Gézané
szabadalmi ügyvivő