

P0201307

~~DR. ASBÓTH · DR. BICZI & TÁRSA~~~~ÜGYVÉDI ÉS SZABADALMI IRODA~~~~Dr. Asbóth Domokos~~~~5 Dr. Biczi Éva~~~~Dr. Krajnyák András~~~~Krenner Andrea~~~~Schiller Erika~~~~1013 Budapest, Várpalja utca 3.~~~~☒ H-1535 Budapest, Pf.: 901.~~~~Tel. & fax: (+36 1) 201-80-42; 201-83-30; 214 82-26~~~~E-mail: asbthd@abklaw-patent.hu~~~~Internet: www.abklaw-patent.hu~~~~10~~~~ÍZFEDETT GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK~~~~Ranbaxy Laboratories Ltd., New Delhi, India~~~~Elsőbbségek: 1999.06.11. (867/DEL/99) IN~~~~15 — 2000.06.05. (09/587,535) USA~~~~A nemzetközi bejelentés száma: PCT/IB/00/00765~~~~A nemzetközi közzététel száma: WO 00/76479~~~~A bejelentés napja: 2000.06.07.~~~~Képviselő: DR. ASBÓTH · DR. BICZI & TÁRSA ÜGYVÉDI ÉS SZABADALMI IRODA~~~~20~~

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

~~25~~

KIVONAT

~~30~~

A találmány tárgya ízfedett mátrix készítmény, amely egy keserű ízű hatóanyagból és két belső polimer - egy metakrilsav kopolimer és egy ftalát polimer - kombinációjából áll. A találmány a fenti készítmény előállítására is vonatkozik, amely szerint a gyógyszer-hatóanyagot, a metakrilsav kopolimert és a ftalát polimert oldószerben

~~35~~ feloldják és a készítményt az oldatból kinyerik.

2001 AUG 14.

P0201307



DR. ASBÓTH · DR. BICZI & TÁRSA

ÜGYVÉDI ÉS SZABADALMI IRODA



Dr. Asbóth Domokos

5 Dr. Biczi Éva

Dr. Krajnyák András

Krenner Andrea

Schiller Erika

1013 Budapest, Váralja utca 3.

☒ H-1535 Budapest, Pf.: 901.

Tel. & fax: (+ 36 1) 201-80-42; 201-83-30; 214-82-26

E-mail: asbothd@abklaw-patent.hu

Internet: www.abklaw-patent.hu

10

15

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

20

ÍZFEDETT GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK

25

Ranbaxy Laboratories Ltd., New Delhi, India

A feltalálók: MUKHERJI, Gour, Haryana, India

Goel, Sandhya, Delhi, India

ARORA, Vinod, Kumar, New Delhi, India

Elsőbbségei: 1999.06.11.(867/DEL/99) IN

30

2000.06.05. (09/587,535) USA

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/IB/00/00765

A nemzetközi közzététel száma: WO 00/76479

A bejelentés napja: 2000.06.07.

Képviselő: DR. ASBÓTH · DR. BICZI & TÁRSA ÜGYVÉDI ÉS SZABADALMI IRODA

35

40

A TALÁLMÁNY TÁRGYA

45

A jelen találmány tárgyát olyan keserű gyógyszer-hatóanyagok számára előállított ízfedett gyógyszerkészítmények képezik, amelyek két belső polimer kombinációjából állnak, úgymint metakrilsav kopolimer és ftalát polimer. A találmány tárgyát képezi továbbá az ilyen gyógyszerkészítmények előállításának módszere.

A TALÁL MÁNY HÁTTERE

A gyógyszerbeadás megkönnyítése és biztonsága érdekében orális adagoláshoz a legtöbb gyógyszert tablettaként vagy kapszulaként formulálják. Azonban az olyan
 5 szélsőséges korú betegek, mint a gyerekek vagy az idősebb emberek gyakran nehezen tudják lenyelni a szilárd dózisformájú orális készítményeket. Ezen betegek számára a gyógyszereket gyakran folyékony dózisformában készítik, mint például oldatok, emulziók vagy szuszpenziók. Ezek a dózisformák általában lehetővé teszik, hogy a gyógyszerhatóanyag érezhető hatást fejtessen ki az ízlelő bimbókra, amely problémát
 10 jelenthet, ha a gyógyszer (vagy annak hatóanyaga) kellemetlen ízű vagy különösen keserű.

A hagyományosan használt ízfedő módszerek, mint például az édesítő szerek, aminosavak és ízesítő szerek használata gyakran sikertelen az erősen keserű
 15 gyógyszerek ízének elfedésére, ezért egyéb módszerek kidolgozására folyamatosan szükség van az ilyen gyógyszerek hatásos ízfedésének elérése érdekében. A különösen keserű gyógyszer-hatóanyagokat, mint a kinin, a ciprofloxacín, clarithromycin, cefuroxim-axetil, gyermekgyógyászati célra is jól elfogadható ízzel kell formulálni és ezt a szokásos módszerekkel nem mindig lehet megoldani.

A szakirodalomban vannak adatok a kationcserélő gyanták (mint például
 20 poliszulfonsav és polikarbonsav polimerek) amin-típusú gyógyszerek adszorpciójával és elhúzódo felszabadulásával történő ízfedésre, illetve ennek korlátozott alkalmazhatóságáról, de ez a módszer nem alkalmas nagyon keserű gyógyszerek ízének elfedésére. Egy másik ízfedő módszer, amelyről beszámolnak a keserű gyógyszerek filmbevonása. Ez a módszer önmagában hatékonynak bizonyul a közepesen keserű
 25 gyógyszerek vagy az olyan termékek esetén, ahol a filmbevont részecskéket vizes készítményként formulálják a beadás előtt vagy azokat nem vizes közegben formulálják. Ennek a módszernek a hátrányai, hogy a finom részecskék bevonása általában technológiai szempontból nagyon igényes és a bevont szemcsék könnyen sérülnek rágás és nyomás következtében.

30 A lipid alapú mikrokapszulálás egy másik módszer, amelyet gyógyszerek ízfedésére alkalmaznak. Ez a módszer a finom szemcsék előállításához nagyon

komplikált olvasztásos granulálást igényel és káros hatást fejthet ki hőérzékeny molekulákra vagy hátrányosan korlátozza a gyógyszer kioldódást. A 4 865 851 számú USA szabadalmi leírásban a cefuroxim-axetil szemcsés formában történő összefüggő bevonását írják le lipiddel vagy lipidek keverékével.

5 A 4 808 411 számú USA szabadalmi leírás egy olyan ízfedett készítményt ismertet le, mely 95% erythromycint vagy annak valamely származékát és 5- 75% carbomert (karboxi-vinil-polimert) tartalmaz. A leírás szerint a gyógyszert és a carbomert mind az erythromycin vegyület amin csoportja és a carbomer karbonil csoportja közötti ionos kölcsönhatás mind a carbomer gélszerű tulajdonságai tartják
10 össze. Ezt a komplexet bevonással tovább ízfedik. Habár ennek a komplexálási módszernek az alkalmazása, lehetőség szerint bevonással együtt, az ízfedés egy hasznos módszerévé fejlődött, a komplexáló ágens megfelelő kiválasztása kritikus lépés, hogy az ízfedés következtében a gyógyszer kioldódás ne legyen veszélyeztetve.

Az 5 286 489 számú USA szabadalmi leírás egy olyan porózus
15 gyógyszer-polimer mátrixot ír le, amely hatásos a gyógyszer ízének elfedésére és amely egy vagy több keserű ízű hatóanyag és metil-metakrilát kopolimer összekeverésével keletkezik, úgy hogy az aktív hatóanyag és a kopolimer súlyaránya legalább 1:1 legyen. Az ebben a szabadalmi leírásban közölt példák egyike sem értékeli ezen polimerek hatását a gyógyszernek a mátrixból történő kioldódására. Tapasztalatunk szerint, habár a
20 fenti leírás kitanítása alapján készített gyógyszer-polimer mátrix jó ízfedést biztosít, de ugyanakkor olyan mértékben visszatartja a gyógyszer kioldódását a mátrixból, amely elfogadhatatlan lenne egy szokásos közepes kioldódású készítmény számára. Ezen szabadalmi leírás kitanítását követve, csak a cefuroxim-axetil 42%-a szabadul föl a mátrixból 45 percen belül olyan közegben, melynek a pH-ja nagyobb mint 4,0. Az így
25 definiált leírt mátrix ezért nem alkalmas olyan gyógyszerek esetén, amelyek abszorbeálódnak 4,0-nél nagyobb pH-n. A gyógyszerkioldódás növelésére egy belső ftalát polimert adnak a mátrixhoz anélkül, hogy az ízfedést jelentősen befolyásolnák.

A WO 98/18454 számú szabadalmi bejelentés leír egy olyan belső bevonó készítményt, amely egy lúgoldható akril latex polimer és egy cellulóz polimer
30 ammónium vagy alkáli sója vizes oldatának keveréke. Azonban ez az irodalom csupán egy bevonatot ír le és nem egy polimer mátrixot, amelyre esetünkben szükség van.

A fentiek alapján - különböző okok miatt - az eddig ismertetett irodalmak egyike sem alkalmas a kívánt cél megvalósítására.

5 A TALÁLMA NY RÉSZLETES LEÍRÁSA

A jelen találmány szerinti ízfedett gyógyszerkészítmény egy keserű ízű hatóanyag-komponensből és két belső polimerből áll, ahol a belső polimerekként egy metakrilsav kopolimer és egy ftalát polimer szerepel. Keserű vagy kellemetlen ízű
10 gyógyszerek lehetnek például, nem korlátozva csak azokra, makrolid antibiotikumok, úgymint erythromycin és clarithromycin, flourkinolinok és mások. Különösen előnyösen alkalmazható találmányunk ciprofloxacín és norfloxacín, cefalosporinok, úgymint cefuroxim és ceftriaxon, tetraciklusos antibiotikumok, úgymint chloramphenicol, chlopromazin és mások esetében. A jelen találmányban mind a maga a
15 gyógyszerhatóanyag, mind annak gyógyászatilag elfogadható sója vagy észtere használható.

A jelen találmány szerint az alkalmazott metakrilsav kopolimer lehet metilmetakrilsav észter kopolimer, mint például Eudragit™ S és Eudragit™ L (Rohm Pharma védjeggyel forgalmazott), valamint etil-akrilát és metakrilsav kopolimer, mint
20 például Eudragit™ L-100-55 (Rohm Pharma védjeggyel forgalmazott). A ftalát polimerek lehetnek cellulóz-acetát-ftalát, etil-vinil-ftalát, polivinil-acetát-ftalát és hidroxil-alkil-cellulóz-ftalát. A két belső polimer, a metakrilsav polimer és a ftalát polimer kombinációja optimális ízfedést és gyógyszer kioldódási tulajdonságokat eredményez. A metakrilsav kopolimer és a ftalát polimer tömegaránya 1:9-től 9:1-ig
25 változhat, a hatóanyag keserűségétől és annak tervezett kioldódásától függően. A találmány szerinti készítményben legelőnyösebb, ha a két polimer tömegarányát 1:1-nek választjuk.

Egy előnyös változatban az optimális ízfedő hatás eléréséhez a teljes polimer-hatóanyag arányt legalább 1:4-mértékűnek kell választani.

30 A jelen találmány szerint az előzőekben leírt ízfedő mátrixot úgy készítjük, hogy a keserű ízű hatóanyagot, a metakrilsav kopolimert és a ftalát polimert egy oldószerrendszerben oldjuk, esetleg melegítéssel és aztán kinyerjük a hatóanyagot és a két

polimert tartalmazó mátrixot azok oldatából. A választott oldószer-rendszer olyan, amelyben mind a hatóanyag mind a polimerek vagy oldhatóak vagy duzzaszthatóak. Előnyösen alkalmazható oldószerek; például víz, ketonok, úgymint acetone, alkoholok, úgymint etanol, észterek, úgymint etil-acetát és ezek keverékei. A mátrixot önmagában ismert módszerekkel nyerjük ki, amelyek lehetnek vákuum bepárlás, tálcás szárítás, porlasztás és dob- vagy zónás szárítás. Az oldószer eltávolítására előnyösen alkalmazott módszer a porlasztás. Az így képződött „szilárd oldatok” a gyógyszert finoman diszpergált állapotban tartják a polimereken belül, megakadályozva, hogy a keserű ízű gyógyszer az ízlelő bimbókkal érintkezzen.

A porlasztásos módszer erősen porózus anyagot szolgáltat, melyet még tovább lehet szemcsékké (granulákká) tömöríteni, hogy növeljük az ízfedő hatást. Az így kapott szemcsék porozitása nemcsak a kioldódás szempontjából fontos, hanem az ízfedő hatás mértékét is meghatározza.

További segédanyagokat ugyancsak használhatunk annak érdekében, hogy a tömörített szemcsékből a gyógyszer kioldódást tovább szabályozzuk. Ezek a segédanyagok (channeling ágensek) segítenek felnyitni a szemcséket az adott közegben. Ilyen segédanyagok lehetnek például a szétesést elősegítő anyagok, úgymint croscarmellose nátrium, crospovidone és nátrium keményítő glikolát, hígító anyagok, úgymint laktóz, mannit, nátrium-klorid, talkum, polivinil-pirrolidon, gélesítő anyagok, úgymint carbopol és xanthan gumi és mások.

A kapott ízfedett szemcséket összekeverhetjük ízesítő anyagokkal, mint például természetes vagy mesterséges ízesítőkkal, citrom vagy borkősavval, édesítő szerekkel, mint például szacharinnal és aszpartámmal és más gyógyászatilag alkalmazható kötőanyagokkal, melyeket önmagában ismert módon formulálunk, rágható vagy diszpergálódó tablettákban, szárított szirupokban, szuszpenziókban, ostyában vagy bármely más orális adagolásra alkalmas módon.

További ízfedést érhetünk el a terméken a szemcse-részecske bevonás használatával. A bevonó készítmény állhat pH-függő vagy pH-tól független polimerekből attól függően, hogy milyen tulajdonságokkal rendelkező terméket kívánunk előállítani. Ilyen bevonó készítményeket ír le a PCT/IB99/01735 számú szabadalmi bejelentésünk. Ezeknek a készítményeknek az az előnye, hogy hatásosan

elfedik a hatóanyag megmaradt keserűségét anélkül, hogy jelentősen befolyásolnák annak kioldódási profilját. Egyéb bevonó polimerek, mint például cellulóz polimerek és metakrilsav kopolimerek szintén használhatók az ízfedő hatás javítására.

Az alábbiakban bemutatott példák szemléltetik készítményünk előállítását, azok hatásosságát, mind az ízfedés, mind a hatóanyag mátrixból történő optimális kioldódás tekintetében.

1. Példa

2 g cefuroxim-axetil és 2 g polimer (0,7: 0,3 EudragitTM L100-55: hidroxipropil-metilcellulóz-ftalát) keverékét oldjuk 20 ml acetonban, mely 5% vizet tartalmaz. A kapott keveréket tálcán szárítjuk és méret szerint osztályozzuk, hogy BSS 44/85 mesh méretű részecskéket kapjunk. Ezek a szemcsék megfelelő ízfedést mutatnak és a hatóanyag 95% kioldódott a mátrixból 45 percen belül 6,8-as pH-jú foszfát-pufferben.

2. Példa

20 g cefuroxim-axetil és 40 g teljes polimer (1,2:0,8 EudragitTM L-100-55 és hidroxipropil-metilcellulóz-ftalát) keverékét oldjuk 112 ml aceton és 16 ml víz elegyében. Az oldószert tálcás szárítón távolítjuk el vákuumban 40 °C-on 12 óra alatt. A szárított masszát őröljük, hogy BSS 44/84 mesh méretű frakciót kapjunk. Az így kapott szemcsék megfelelő ízfedést mutatnak és a hatóanyag 100 %-ban kioldódott 45 percen belül 6,8-as pH-jú foszfát-pufferben.

3. Példa

60 g cefuroxim-axetil és 60 g teljes polimer (1:1 EudragitTM L-100-55 és hidroxipropil-metilcellulóz-ftalát) keverékét oldjuk keverés mellett 875 ml aceton és 125 ml víz elegyében 35-40 °C-on. Az oldószert porlasztással távolítjuk el. A porlasztva szárított anyagot tovább szárítjuk 12 órán át vákuumban 40 °C-on, így egy pelyhes amorf anyagot kapunk. Ezt a porlasztva szárított anyagot őröljük, így megfelelő részecske méretű (BSS 44/85 mesh) és elfogadható ízű szemcséket kapunk. Az így kapott szemcsék esetén a hatóanyag 100 %-ban kioldódik a mátrixból 45 percen belül,

6,8-as pH-jú foszfát- pufferben. Ezek a szemcsék, tehát, ideális tulajdonságokkal rendelkeznek mind ízfedés szempontjából, mind a hatóanyag mátrixból való kioldódása szempontjából.

5 4. Példa

75 g clarithromycin és 75 g polimer (1:1 hidroxipropil-metilcellulóz-ftalát és Eudragit™ L-100-55) keverékét oldjuk keverés mellett 110 ml aceton és 15 ml víz elegyében 45-50 °C-on. Az oldószert Büchi-féle bepárló készüléken lepároljuk és az
 10 így kapott sűrű viszkózus anyagot tálcán szárítjuk 60 °C-on, így egy pelyhes, részlegesen ízfedett anyagot kapunk. Az így kapott anyagot őrljük, így megfelelő részecskeméretű (BSS 44/85 mesh) részlegesen ízfedett szemcséket kapunk.

A kapott szemcséket a PCT/IB99/01735 számú szabadalmi bejelentésünkben ismertetett bevonó készítménnyel vonjuk be, a leírásban ismertetett körülmények között.
 15 Így, egy olyan anyagot kapunk, amely mentes a keserű íztől és alkalmas arra, hogy orális adagolású szuszpenziókban használják. Az így kapott, bevont szemcsékből a hatóanyag 84 %-a oldódik ki 60 percen belül 6,8-as pH-jú foszfát pufferben.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK:

- 5 1. Ízfedett mátrix készítmény, azzal jellemezve, hogy egy keserű ízű hatóanyagból és két belső polimer - egy metakrilsav kopolimer és egy ftalát polimer - kombinációjából áll.
- 10 2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a keserű ízű hatóanyagot a makrolid antibiotikumok, fluórkinolinok és cefalosporinok csoportjából választjuk.
- 15 3. Az 1. és 2. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a keserű ízű hatóanyagot a következő csoportból választjuk: erythromycin, clarithromycin, ciprofloxacin, norfloxacin, cefuroxim, ceftriaxon, chloramphenicol, chlorpromazin és ezek gyógyszeratilag alkalmazható sói vagy észterei.
4. Az 1. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a metakrilsav kopolimert metilmetakrilsav észter kopolimerek, etil-akrilát kopolimerek, valamint metakrilsav kopolimerek csoportjából választjuk.
- 20 5. Az 1. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a ftalát polimert a következő csoportból választjuk: cellulózacetát-ftalát, etilvinil-ftalát, polivinil-acetát-ftalát és hidroxil-alkil-cellulóz-ftalát.
6. Az 1. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a metakrilsav kopolimer és a ftalát polimer aránya 1:9 és 9:1 közötti.
- 25 7. Az 1. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a polimer és a hatóanyag egyesített tömegaránya legalább 1:4.
8. Az 1. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a készítmény granulált formájú.
9. A 8. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a granulátumok segédanyagát a következő csoportból választjuk: croscarmellose nátrium, crospovidone, nátrium-keményítő-glikolát, laktóz, mannit, nátrium-klorid, talkum, polivinil-pirrolidon, carbomer és xanthan gumi.
- 30 10. A 9. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a granula-szemcsék bevonatot tartalmaznak.

11. A 9. és 10. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a szemcsék cukrot vagy mesterséges édesítő szereket és/vagy ízesítő szereket tartalmaznak.
12. A 9. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy az ízfedett szemcsék száraz szirup, szuszpenzió, önmagában ismert módon formulált, rágható, diszpergálódó tabletták vagy bármely más orális adagolásra megfelelő formában vannak.
13. Ízfedett mátrix készítmény, azzal jellemezve, hogy egy keserű ízű hatóanyagból, metil-metakrilsavészter kopolimerből és hidroxipropil-metil-cellulóz-ftalátból áll.
14. Eljárás ízfedett mátrix készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy a keserű ízű hatóanyagot, a metakrilsav kopolimert és a ftalát polimert szerves oldószerben oldjuk és az ízfedett mátrixot az oldatból kinyerjük.
15. A 14. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az oldás víz jelenlétében történik.
16. A 14. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a keserű ízű hatóanyagot a makrolid antibiotikumok, fluor-kinolinok és cefalosporinok csoportjából választjuk.
17. A 14. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a keserű ízű hatóanyagot a következő csoportból választjuk: erythromycin, clarithromycin, ciprofloxacin, norfloxacin, cefuroxim, ceftriaxon, chloramphenicol, chlorpromazin és ezek gyógyászatilag alkalmazható sói vagy észterei.
18. A 14. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a metakrilsav kopolimert metilmetakrilsav észter kopolimerek, etil-akrilát kopolimerek, valamint metakrilsav kopolimerjeinek csoportjából választjuk.
19. A 14. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a ftalát polimert a következő csoportból választjuk: cellulóz-acetát-ftalát, etilvinil-ftalát, polivinilacetát-ftalát és hidroxialkil-cellulózftalát.
20. A 14. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a metakrilsav kopolimer és a ftalát polimer arányát 1:9 és 9:1 közötti értékre állítjuk be.
21. A 14. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a polimer és a hatóanyag tömegarányát legalább 1:4 értékre állítjuk be.

22. A 14. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy alkalmazott szerves oldószerként ketonokat, alkoholokat, észtereket vagy ezek keverékeit, vízzel vagy víz nélkül alkalmazzuk.
23. A 14. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a mátrixot bepárlással, vákuum bepárlással, tálcás szárítással, porlasztással, dob- vagy zónás szárítással alakítjuk ki.
24. A 23. igénypont szerinti szárítási eljárás, azzal jellemezve, hogy a terméket szemcse/granula formává tömörítjük.
25. A 23.-24. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a tömörített szemcséket bevonjuk.
26. A 23.- 25. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szemcséket cukorral vagy mesterséges édesítő és/vagy ízesítő anyagokkal keverjük.
27. A 14. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az ízfedett szemcséket száraz szirupként, szuszpenzióként önmagában ismert módon rágható vagy diszpergálódó tablettákká formuláljuk.
28. Eljárás ízfedett mátrix készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy egy keserű ízű hatóanyagot metil-metakrilsavészter kopolimerrel és hidroxipropil-metilcellulóz-ftalátot keverve, a hatóanyagot és a két polimert acetóban oldjuk, majd a kapott ízfedett mátrixot az oldatból kinyerjük.
29. A 28. igénypont szerinti eljárás cefuroxim-axetil hatóanyag-tartalmú készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy a mátrixot porlasztással nyerjük ki.
30. A 28. igénypont szerinti eljárás clarithromicin hatóanyag-tartalmú készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként clarithromicint választunk.
31. Ízfedett mátrix készítmény, azzal jellemezve, hogy egy keserű ízű hatóanyag és két polimer – egy metakrilsav kopolimer és egy ftalát polimer - keverékéből áll, és amelyből a hatóanyag több, mint 60 %-a 6,8-as pH-értéken egy órán belül kioldódik.

A bejelentő helyett a meghatalmazott:

2008.04.06. 14.14.14.
13796
31112

DR. ASBÓTH DR. BICZI & TÁRSA
ÜGYVÉDI ÉS SZABADALMI IRODA
1535 Budapest, PÉ: 901.

(Dr. ASBÓTH Domokos)