

192/97

235 1 1

77528

A

VIZES HABZÓ KÉSZÍTMÉNY

K I V O N A T

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Gyógyszerészeti termék, amely egy nyomás alatti tartályból áll, amely egy rektálisan vagy vaginálisan adagolható vizes habzó készítményt és egy elkülönített hajtóanyagot tartalmaz, a készítmény összetétele a következő:

(a) fő alkotórészként víz,

(b) 0,5-3,5 tömeg% habzást elősegítő szer vízzel nem elegendő cseppfolyósított gáz formájában,

(c) legalább egy habstabilizáló és emulgeáló felületaktív anyag, és

(d) vízdoldható polimer;

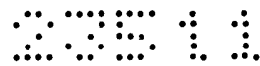
ahol a készítmény késleltetett habzó hatású az említett nyomásálló tartályból való kijuttatás után, és a készítmény a végső hab térfogatát több, mint 1 másodperccel a kijuttatás után éri el.

A készítményt rektálisan vagy vaginálisan adagolható gyógyszer előállítására lehet felhasználni.

Jelölés: —

4

192/97



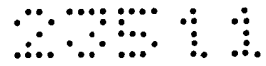
A

VIZES HABZÓ KÉSZÍTMÉNY KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány olyan vizes habzó készítményre vonatkozik, amely alkalmas ismert aeroszol leadó rendszerek leadására. Közlebről a találmány olyan habzó készítményekre vonatkozik, amelyek a leadás után késleltetve habzanak, és amelyek különösen alkalmasak gyógyszerészeti hatóanyagok rektális vagy vaginális adagolására.

Ismert vizes habok alkalmazása gyógyszerek rektális adagolása céljából. Ilyen habokat ismertetnek például az EP-A-0468555. számú dokumentumban (Giuliani S.p.A.), az EP-A-0395329. számú dokumentumban (SmithKline & French), és az FR-A-2647344. számú dokumentumban (Physiopharm). Az említett dokumentumokban ismertetetett készítményeket úgy állították elő, hogy ugyanazt az anyagot vagy anyagkeveréket (nevezetesen egy vagy több klórozott fluorozott szénhidrogént) alkalmaznak mind habzó anyagként, mind hajtógázként a készítménynek egy hagyományos aeroszol palackból történő kifecskendezéséhez. Az említett ismert készítmények azonnal habzanak az aeroszol tartályból történő kifecskendezéskor.

A szakirodalom intravaginális fogamzásgátló készítményeket is ismertet. Az US-P-4.588,581. számú (Schmolka) szabadalmi leírás folyékony fogamzásgátló készítményt ismertet, amelyet egy nyomással rendelkező aeroszol tartályból permeteznek, és amelyről leírják, hogy az élő szövetrel érintkezve géllé alakul. A készítmény bizonyos arányban vizet, hajtógázt, egy nem hajtógázként működő illékony oldószert, egy spermaműködést gátló hatóanyagot és felületaktív anyagként egy polietoxi-polibutoxi-kopolimert tartalmaz.



A találmány célja olyan vizes habzó készítmény kidolgozása, amely egy nyomással rendelkező tartályból való kifecskendezés után késleltetve habzik. A késleltetett habzó hatással rendelkező gyógyszerkészítmények különösen alkalmasak rektális vagy vaginális alkalmazásra. A két fő előny, amely az olyan habzó hatással jár, amely nem azonnali, hanem késleltetett, a következő: (1) sokkal kisebb a valószínűsége annak, hogy a készítmény adagolása székelési vagy kilökési reflexet vált ki, és (2) jobb szétszóródási hatás érhető el, amelynek eredménye, hogy a hatóanyag nagyobb biohasznosulású lesz.

A leírásban "azonnali habzás"-on azt értjük, hogy a hab eléri teljes végső térfogatát a szóban forgó tartályból történő kifecskendezést követő egy másodpercnél kevesebb idő alatt. "Késleltetett habzás"-ról akkor beszélünk, ha a hab térfogatának növekedése a végső térfogatig több, mint egy másodperc alatt történik. A késleltetett habzás azonban bekövetkezhet akár több perc alatt is. A kezdeti habzó hatás ilyenkor részleges vagy elhanyagolható.

Ismertek késleltetett habzású nem vizes habzó készítmények (lásd például a WO-A-91/11991. számú dokumentumot (Kabi Pharmacia)). A dokumentum tanítása szerint a vizet ki kell zárni a késleltetett habzású készítményből. A leírásból arra lehet következtetni, hogy késleltetett habzó hatást nem lehet vizes habokkal elérni. Az említett dokumentumban ismertetett habzó készítmény egy folyékony poláros poliolt vagy poliolt-keveréket tartalmazó hordozóanyagként, ezek közül előnyösnek a kis molekulatömegű (300-800) polietilén-glikolokat említik. Az ilyen polietilén-glikolok könnyen felszívódnak és gyorsan kiválasztódnak. Azonban bár ezeket alacsony toxicitásúnak tekinthetjük (lásd Donovan és munkatársai, *Pharmaceutical Research* 7(8). 863-868 (1990)), ezek mégis tartalmazhat-

nak nemkívánatos visszamaradó monoetilén-glikolt, dietilén-glikolt és etilén-oxidot. A víz azért előnyös, mert biztonságosabb vivőanyag, továbbá lényegesen olcsóbb is. A WO-A-91/11991. számú dokumentumban ismertetett nem vizes habzó készítmény egyéb lényeges komponensei legalább egy habzás-stabilizáló és emulgeáló felületaktív anyag, egy gyógyszerészeti hatóanyag, valamint egy megfelelő hajtógáz.

A találmány azon a meglepő felismerésünkön alapul, hogy megfelelő anyag kombináció alkalmazásával előállítható olyan vizes habzó készítmény, amely késleltetve habzik.

A találmány tárgya tehát egyrészt vizes habzó készítmény, amely egy nyomással műödő tartályból történő kifecskendezés után késleltetve habzik, amely készítmény a következő komponenseket tartalmazza:

- (a) fő komponensként vizet,
- (b) habzást elősegítő szert, vízzel nem elegyedő cseppfolyósított gáz formájában,
- (c) legalább egy habstabilizáló és emulgeáló felületaktív anyagot, és
- (d) vízoldható polimert.

Amint már említettük, a készítmény különösen jól alkalmazható gyógyszerek rektális vagy vaginális alkalmazására. Orvosi felhasználási célra a készítmény egy gyógyszerészeti hatóanyagot is tartalmaz. Kívánt esetben a készítmény tartalmazhat egy mukoadhézív komponenst is. Hagyományos gyógyszerkészítményekben szokásos adalékok ugyancsak adott esetben jelen lehetnek.

A találmány szerinti vizes habzó készítmények lényeges előnyökkel rendelkeznek az ismert késleltetett habzású nem vizes készítményekkel szemben. Először is amikor gyógyszerek rektális vagy

vaginális adagolására alkalmazzuk, a vizes hab lehetővé teszi a készítményben mukoadhézív (nyálkahártyához tapadó) polimerek alkalmazását, amelyek általában vízdoldhatók vagy vízben diszpergálhatók. Ezek a mukoadhézív polimerek lényegesen megnövelik a rektális-vaginális retenciós időt, így a hab és ezáltal a hatóanyag helyi hatását növelik, és így megnövelik a gyógyszer biohasznosulását. Az ilyen mukoadhézív polimerek közül példaként a karboxi-metil-cellulózt és a karbomereket említjük. Érdeemes megjegyezni, hogy a polietilén-glikol (amelyet a WO-A-91/11991. számú dokumentumban ismertetett készítményben alkalmaznak) mukoadhézív ereje lényegesen alacsonyabb. Ezen kívül sem a karboxi-metil-cellulóz, sem a karbomer nem oldható polietilén-glikolokban; valójában a karbomer a polietilén-glikollal reakcióba lép és kemény, merev komplexeket képez.

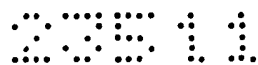
A fentiekben a kívül a gyártási eljárás is egyszerűbb vizes habzó készítmények esetén, mivel a vivőanyag és a felületaktív anyag összekeverése nem igényel melegítést, majd ezt követő hűtést, ami pedig a késleltetett habzással rendelkező nem vizes habzó készítmények előállításánál szükséges.

A találmány szerinti habzó készítményeknél a víz a többi komponens számára a vivőanyag. A találmány szerinti készítmények előnyösen 57-97 tömeg%, még előnyösebben 65-95 tömeg% vizet tartalmaznak. Egy további poláros folyadék jelenléte (vagyis poláros folyadékok vízdoldható vagy vízzel elegyedő folyékony keveréke) a vízzel együtt elfogadható, feltéve, ha a készítmény kívánt habzási tulajdonságai nem károsodnak. A vízzel keverhető poláros folyadékok közül példaként megemlíjük a glicerint, a propilén-glikolt és a polietilén-glikolokat.

A készítményben a habzást elősegítő szer előnyösen egy ún. cseppfolyósított gáz, vagyis olyan gáz, amely viszonylag alacsony nyomáson és szobahőmérsékleten cseppfolyósítható. A megfelelő habzást elősegítő szerek a propán, a bután, az izobután, a pentán és az említett alkánok keverékei. Ezek a habzást elősegítő szerek vízzel nem elegyednek, és cseppfolyósodnak, amikor a találmány szerinti készítménybe bekeverve nyomás alá helyezzük ezeket. Amint az I. táblázatból látható, az említett anyagok viszonylag magas forráspontúak és viszonylag alacsony gőznyomásúak az egyéb habzást elősegítő szerként szokásosan használt gázokhoz, például oxigénhez, nitrogénhez, szén-dioxidhoz és nitrogén-monoxidhoz képest. Környezetvédelmi okokból előnyös a klórozott-fluorozott szénhidrogének, mint habzást elősegítő szerek alkalmazásának mellőzése. Azonban a közelmúltban kifejlesztett környezetbarát hajtógázok, például az 1,1,1,2-tetrafluor-etán (134a/P) és az 1,1,1,2,3,3,3-heptafluor-propán (HFA 227) megfelelnek habzást elősegítő szerként a találmány szerint.

I. táblázat

Habzást elősegítő szer	Gőznyomás 21 °C-on (kPa)	Forráspont (°C)
propán	855	-43,0
izobután	317	-12,7
bután	221	-0,5
pentán	56	+36,1
134a/P	590	-26,0
HFA 227	403	-16,0



A találmány szerinti készítmények általában legfeljebb 10 tömeg% habzást elősegítő szert, előnyösen 0,5-7,0 tömeg%, még előnyösebben 1,0-3,5 tömeg% habzást elősegítő szert tartalmaznak.

A találmány szerinti készítményben alkalmazott felületaktív anyag vagy felületaktív anyag keverék olyan lehet, amely a víz és a habzást elősegítő szer között megfelelő emulgeáló hatást fejt ki. Előnyösek az anionos és nemionos felületaktív anyagok, például a következők: polietoxi-szorbitán-észterek, polietoxi-zsírsav-észterek, alkil-fenoxi-etanolok, zsírsav-észterek, alkanol-amidok és alkil-szulfátok, például nátrium-lauril-szulfát. Különösen előnyösek a polietoxi-szorbitán-észterek, amelyek folyékony nemionos felületaktív anyagok, ilyenek például a Polysorbate 80 (20 etoxi egységet tartalmazó szorbitán-monooleát, CAS 9005-65-6), vagy a Polysorbate 20 (20 etoxi egységet tartalmazó szorbitán-monolaurát, CAS-9005-64-5).

A találmány szerinti készítmények általában legfeljebb 3 tömeg%, előnyösen 0,1-2 tömeg% felületaktív anyagot tartalmaznak.

A találmány szerinti készítményben a vízzoldható polimer pontos fajtája nem kritikus, azt tapasztaltuk azonban, hogy az olyan vízzoldható poliszacharidok, amelyek nem tartalmaznak vagy nagyon kevés poláros csoportot (például karboxilátot, szulfátot vagy foszfátot) tartalmaznak, jól alkalmazhatók.

A vízzoldható polimereket előnyösen a következők közül választjuk: xantángumi, agar, guargumi, hidroxietil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, hidroxipropilmetil-cellulóz és metil-cellulóz. A legelőnyösebb a xantángumi.

A találmány szerinti készítmények általában legfeljebb 5 tömeg%, előnyösen 0,1-3 tömeg% vízzoldható polimert tartalmaznak.

Amint már említettük, a találmány szerinti készítmények felhasználhatók gyógyszerhatóanyagok kijuttatására. Mivel a készítmé-

nyek vizesek, az ilyen hatóanyagoktól elvárjuk, hogy vízzel szemben ne legyenek érzékenyek.

A találmány tárgya tehát továbbá vizes habzó gyógyszerkészítmény, amely nyomással ellátott tartályból történő kifecskendezés után késleltetve habzik, amely készítmény a következő gyógyszerészetileg alkalmazható komponenseket tartalmazza:

(a) fő komponensként vizet,

(b) habzást elősegítő szert vízzel nem elegyedő cseppfolyósított gáz formájában,

(c) legalább egy habzást stabilizáló és emulgeáló felületaktív anyagot,

(d) vízdoldható polimert,

(e) hatékony mennyiségű hatóanyagot, és

(f) kívánt esetben egy mukoadhézív szert és/vagy egy vagy több szokásos gyógyszerészeti segédanyagot.

A találmány tárgya továbbá egy fentiekben definiált találmány szerinti készítmény gyógyászati alkalmazásra.

A találmány szerinti készítmények különösen jól alkalmazhatók gyógyhatású anyagok rektális és vaginális adagolására.

Azon klinikai állapotok közül, amelyek gyógyhatású anyagok rektális adagolásával kezelhetők, a következőket említjük: székrekedés, bélevakuáció, gyulladósos bélbetegségek (fekélyes colitis, Crohn-féle betegség), irritábilis bélszindróma és anorektális rendellenességek. A nemkívánatos gyomor-bélrendszeri mellékhatások, például azok, amelyeket gyermek fájdalomcsillapítók adagolása okozhat, ugyancsak megelőzhetők megfelelő gyógyszerek rektális adagolásával.

A találmány további tárgya eljárás vastagbél vagy alsó gyomor-bélrendszeri állapotok kezelésére embernél vagy állatnál, amely

abból áll, hogy egy találmány szerinti gyógyszerkészítményt rektálisan adagolunk.

Azon klinikai állapotok közül, amelyek gyógyhatású anyagok vaginális adagolásával kezelhetők vagy megelőzhetők, a következőket említjük: szexuálisan terjedő betegségek (rövidítve STD-k), vagyis gombás, protozoás, baktériumos vagy vírusos megbetegedések szexuális terjedése. A találmány használható ezen kívül fogamzásgátlóként is, úgy, hogy a habzó készítmény egy komponenseként spermicid anyagot alkalmazunk.

A találmány további tárgya eljárás szexuálisan terjedő betegségek terjesztésének megakadályozására, amely abból áll, hogy egy fentiekben definiált találmány szerinti készítményt vaginálisan adagolunk.

A találmány szerinti készítményekkel tapasztalható késleltett habzást azt eredményezi, hogy a készítmény jobban szét tud szóródni, mint az ismert vizes habzó készítmények. Ez különösen a disztálisan lokalizált vastagbélbetegségek kezelésénél, vagy az STD-k megelőzésére történő intravaginális alkalmazásnál fontos.

A találmány további tárgya a találmány szerinti készítmények alkalmazása olyan gyógyszerek előállítására, amelyek a vastagbél vagy az alsó gyomor-bélrendszer megbetegedésének kezelésére szolgálnak.

A találmány további tárgya a találmány szerinti készítmények alkalmazása olyan gyógyszerek előállítására, amelyek gombás, protozoás, baktériumos vagy vírusos megbetegedések szexuális terjesztésének megakadályozására szolgálnak.

Vannak olyan hatóanyagok, amelyeket rektálisan kell alkalmazni, vagy azért, mert közvetlenül a vastagbélre hatnak, vagy azért, mert a májban átalakulnak, vagy a gyomornedv savassága

miatt vagy a gyomor-bélrendszeri enzimek hatására elbomlanak. Vannak más olyan hatóanyagok, amelyeket előnyösen lehet rektálisan adagolni. A gyomor-bélrendszer kezelésére szolgáló hatóanyagok közül példaként, de nem kizárólag néhányat a következőkben megemlíünk: vízzoldható bizmut és poliakrilát komplex, például bizmut-karbomer komplex (amely a WO-A-92/01457. számú dokumentumból ismert); hashajtók, például tömeggel ható hashajtók, például metil-cellulóz vagy pszillium, stimuláló hashajtók, például Na^+/K^+ ATPase blokkolók, ricinusolaj, antrakinon, bizakodil vagy Na^+ -pikoszulfát, vagy ozmotikus hashajtók, például magnézium-szulfát, magnézium-citrát, laktulóz, laktóz és szorbit; hasmenés elleni szerek, például kodein, defenoxilát vagy loperamid; gyulladásgátló szerek, például 4- vagy 5-amino-szalicilsav (amely 4-ASA illetve 5-ASA néven ismert), prednizolon nátrium-metaszulfobenzoát, hidrokortizon, budeszonid, ciklosporin, beklometazon-dipropionát, halolajak, azatioprin és 6-merkaptó-purin; lokális és szinergikus fájdalomcsillapítók, például morfin; és szisztémikus hatásra szolgáló anyagok, például inzulin, peptidek és enzimek, amelyek nagymértékben átalakulnak a májon való első áthaladáskor, vagy amelyek elbomlanak a gyomor-bélrendszeri enzimek hatására.

Azon hatóanyagok közül, amelyek az STD-k megelőző kezelésére használhatók, néhány példát az alábbiakban említünk: poliszulfatált poliszacharidok, például karragenánok és módosított heparin antikoaguláns hatás nélkül, amelyekről kimutatták, hogy gátolják a herpes vírust és a HIV-fertőzéseket in vitro; epesav-származékok, amelyek aktivitást mutatnak kifejlődött vírusokkal és chlamydiával szemben; spermicid hatóanyagok, például nonoxil-9 (amely a HIV csökkent átvitelével jár, ha közepes mennyiségben alkalmazzzák), és benzalkónium-klorid; rövidszénláncú zsírsavak metil-



- észterei, amelyek a grám-negatív baktériumok és kifejlődött vírusok membránjait rombolják, peptid antibiotikumok, például defenzinek és protegrinek, amelyekről ismert, hogy a kifejlődött vírusokat és protozoákat, valamint baktériumokat megtámadják; vagy a haloperoxidáz, amelyről ismert, hogy szelektíven gátolja a szexuálisan átvitt folyadékokban jelenlévő patogén mikrobákat.

Az alkalmazott hatóanyag pontos mennyisége számos tényező függvénye, függ például a hatóanyag minőségétől, valamint attól az állapottól, amelyet kezelni kívánunk. Általában azonban a hatóanyag tartalom a készítményben 0,001 és 25 tömeg% közötti.

Amikor a találmány szerinti készítménybe kívánatos mukoadhézív komponenst is adagolni, akkor erre a célra ismert mukoadhézív polimereket, például egy a következők közül választott polimert alkalmazunk: nátrium-karboxi-metil-cellulóz, poliakrilsav, például karbomer, tragantmézga, polietilén-oxid, nátrium-alginát, oldható keményítő, zselatin, pektin, polivinil-pirrolidon, polietilén-glikol, polivinil-alkohol. A mukoadhézív anyagok közül előnyös a karbomer, például amely Carbopol 934 P néven van kereskedelmi forgalomban.

A találmány szerinti készítményben felhasználható mukoadhézív anyagok mennyisége rendszerint legfeljebb 3 tömeg%, előnyösen 0,1-1,5 tömeg%.

A találmány szerinti készítményben adott esetben alkalmazható egyéb adalékok közül azokat említjük, amelyeket rendszeresen használnak gyógyszerkészítményekben vagy habkészítményekben, ilyenek például a szuszpendálószeresek, diszpergálószeresek, antioxidánsok, konzerválószeresek és habkeményítő szeresek. Ezek rendszerint legfeljebb 5 tömeg%-ban, előnyösen 0-2 tömeg%-ban szerepelnek a készítmény összetételében.

A találmány szerinti habzó készítményt szokásos eljárással állítjuk elő, amelyek a nyomással rendelkező tartályokban alkalmazható készítmények előállítására ismertek. Például a gyártást a következőképpen végezhetjük:

Először diszpergáljuk a vízoldható polimert a vízben egy nagy sebességű homogenizáló berendezésben. Ha szükséges, a mukoadhézív szert szintén így diszpergáljuk. Az adott esetben jelenlévő egyéb adalékokat, például a habkeményítő szereket, szuszpendálószerkeket, diszpergálószerkeket, antioxidánsokat, konzerválószerkeket, szintén ebben a lépésben adagolhatjuk. Ezután megfelelő savval vagy lúggal beállíthatjuk a kívánt értékre a diszperzió pH-ját. Gyógyszerészeti alkalmazhoz $7,0 \pm 0,2$ körüli semleges pH kívánatos. Például tehát ha az előző eljárási lépésben kapott diszperzió pH-ja túl alacsony, a semlegesítést elvégezhetjük 10 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid oldattal. Bizonyos esetekben a hatóanyag hatékonysága érdekében vagy a szisztémikus felszívódás csökkentésére savas vagy lúgos pH szükséges. Például az 5-ASA-hoz 4-5 közötti pH a kívánatos.

Ezután a keverékbe diszpergálhatjuk a gyógyszerészeti hatóanyagot és a felületaktív anyagot. Az így kapott koncentrátumot egy nyomásálló keverőtartályba töltjük, ahol összekeverjük a habképző anyaggal. A kapott keveréket adagoló és töltőberendezésbe juttatjuk, ahonnan a végső csomagoló eszköz, például nyomásálló aeroszol palack töltésére használjuk.

Habok rektális alkalmazásához háromféle aeroszol tartály ismeretes, ezek használhatók a találmány szerinti készítményhez. Az három típusú aeroszol tartály a következő: a hagyományos "monoblokk" rendszer; az ún. "zsák-a-palackban" (bag-in-can) rendszer, valamint az ún. "pisztolyos palack" (can with piston) rendszer. Ezek-

hez általában hajtógáz alkalmazása szükséges. A találmány szerint a "zsák-a-palackban" vagy a "pisztolyos palack" rendszerhez különálló hajtógáz szükséges. A "monoblokk" rendszerhez ajánlatos kevés hajtógáz hozzáadása a palackba a habzó készítménnyel együtt. A megfelelő hajtógázok közül megemlítjük a nitrogént. A hajtógáz tömege általában 2-10 tömeg% a készítmény összes tömegére vonatkoztatva, például 20 g készítményhez 0,4-2 g közötti nitrogén adagolható az aeroszol palackba.

A találmány további tárgya olyan termék, amely egy találmány szerinti készítmény kijuttatására alkalmas és a gyógyszerkészítményt tartalmazó nyomásos aeroszol palackból és adott esetben egy hajtógázból áll.

A fentiekben ismertetett készítmény komponensei valamilyen nyien gyógyszerészetileg alkalmazhatók. Amint említettük, a komponenseket olyan arányban keverjük, hogy késleltetett habzást érjünk el, vagyis kezdetben az aeroszol tartályból egy folyadékáramot juttatunk ki, amely először szabadon folyó, később azonban szabályozott sebességgel habot képez. A habképzés sebessége pedig az (a), (b), (c) és (d) fentiekben definiált alapkomponensek arányától függ. A találmány szerinti előnyös készítményekben a hab végső térfogata 10-20-szorosa a kezdeti folyadék térfogatnak, vagyis a készítmény expanziós aránya 10 és 20 közötti.

A találmány a jobb megértés érdekében néhány példával illusztráljuk, de nem kívánjuk ezekre korlátozni. Bizonyos számú különböző összetételű készítménynél különböző tulajdonságokat vizsgáltunk: a habzási sebességet, a (folyékony) készítmény kezdeti térfogatát, a hab végső térfogatát, az expanziós arányt, valamint azt az időt, amely a készítménynek a végső habtérfogat 50 %-ára történő expanziójához szükséges. Az említett tulajdonságokat 37 °C-on

mértük. Habzást elősegítő szerként n-butánt alkalmaztunk. A habzási sebességet úgy határoztuk meg, hogy a habzó készítményt egy előmelegített és 37 °C-on tartott osztott hengerbe adagoltuk. A habzási sebességet úgy definiáljuk, hogy az az arány a végső habtérfogat 50 %-a (ml-ben), és azon idő (másodpercben) között, amely ahhoz szükséges, hogy a készítmény a tartályból való kifecskendezés után elérje ezt az 50 %-os térfogatot. A habzási sebesség egysége tehát ml/sec. A habzó készítmény kezdeti térfogatát úgy határozhatjuk meg, hogy a tömegét elosztjuk a 37 °C-on mért sűrűségével. (A készítmények sűrűsége általában közel van az egységhez.) Az expanziós arányt úgy definiáljuk, hogy az a hab végső térfogata és a megfelelő habzó készítmény kezdeti térfogata közötti arány. A viszkozitást Brookfield viszkoziméterrel (DV-II típus) mértük 64-es orsó alkalmazásával 1,5 ford/perc-cel 20 °C-on.

1. példa

2 g xantángumit (vízoldható polimer) 98 g vízben diszpergálunk. Ezután a viszkózus keverékbe 1 g Polysorbate 80-at (felületaktív anyag) diszpergálunk. Egy nyomásálló tartályban 2,5 g n-butánt összekeverünk a diszperzióval, majd a kapott keveréket nyomásálló palackba (zsák-a-palackban típusú) töltjük.

Amikor a palackból a habzó készítményt kiengedjük, fehér habot kapunk, amelynek habzási sebessége 5,2 ml/sec. 22,5 g készítmény 37 °C-on végül 290 ml habot eredményez. Az expanziós arány tehát 12,9. A végső habtérfogat 50 %-ának megfelelő térfogatot 28 másodperc alatt érjük el.

Összehasonlításként öt egyéb olyan készítményt állítunk elő, amely megfelel a fenti példának, de egy komponens hiányzik belőle. Az A) összehasonlító készítményből a vízoldható polimert hagyjuk ki,

a B) összehasonlító készítményből a habzást elősegítő szert (cseppfolyósított gáz) hagyjuk ki, a C) összehasonlító készítményben a cseppfolyósított gázt egy klórozott-fluorozott szénhidrogén gázzal helyettesítjük, a D) összehasonlító készítményben nitrogénnel (egy nem cseppfolyósított gázzal) helyettesítjük, végül az E) összehasonlító készítményből a felületaktív anyagot hagyjuk ki.

Az A) összehasonlító készítmény azonnali cseppfolyósított habot eredményezett, amelynek nem volt tartálya. A C) és D) összehasonlító készítmény ugyancsak azonnali habot eredményezett. A B) és E) összehasonlító készítménnyel egyáltalán nem kaptunk habot, ez azt illusztrálja, hogy az (a)-(d) komponens mindegyike elengedhetetlen a találmány szerinti készítmény késleltetett habzó hatása eléréséhez.

2. példa

Gyógyszerkészítményt állítunk elő, hatóanyagként prednizonon-nátrium-metaszulfobenzoátot alkalmazunk, a II. táblázatban feltüntetett összetétellel. Összehasonlításként megadjuk az 1. példa szerinti alapkészítmény összetételét is.

II. táblázat

	1. példa szerinti alap-készítmény		aktív készítmény	
	tömeg (g)	% tömeg%	tömeg (g)	% tömeg%
H ₂ O	98,0	94,70	93,85	90,70
Xantángumi	2,0	1,90	2,0	1,90
Polysorbate 80	1,0	0,95	1,0	0,95
Konzerválószer	-		0,17	0,16
Szójalecitin	-		0,20	0,19
Carbopol 974P	-		0,60	0,58
NaOH (10 t%-os)	-		2,55	2,40
Prednizolon-nárium-metaszulfo-benzoát	-		0,625	0,60
n-bután	2,5	2,40	2,5	2,40
Összesen:	103,5	100,0	103,5	100,00

Az aktív készítményt ún. "zsák-a-palackban" típusú palackba töltjük. Amikor a palackból kiengedjük, a készítményből fehér habot kapunk, amelynek habzási sebessége 5 ml/sec 37 °C-on. 22 g készítményből 275 ml habot kapunk. Az expanziós arány tehát 12,5. A végső habtérfogat 50 %-át 27 másodperc alatt érjük el. Az eredményekből látható, hogy az (a)-(d) alapkivonatok domináns hatással vannak a találmány szerinti habzó gyógyszerkészítmény habzási viselkedésére.

3-8. példa

Hat készítményt állítunk elő annak érdekében, hogy megvizsgáljuk a vízoldható polimer arányának és típusának hatását a készítmény készített habzási tulajdonságaira. A készítmények össze-

tételét a III. táblázatban adjuk meg. A 3-5. példában vízdoldható polimerként xantángumit, míg a 6-8. példában karbomert alkalmazunk.

Amint az a 3-5. példában látható, a habzás sebessége azonos 1 és 2 tömeg% xantángumi között (23000-49000 centipoise viszkozitásnál). 3 tömeg%-nál (97000 centipoise-nál) a habzás sebessége lényegesen csökken. A 2 tömeg% körüli xantángumi koncentráció tehát optimálisnak látszik, mivel késleltetett habzó hatást eredményez (55,2 ml/sec habzási sebességgel), és ugyanakkor viszonylag nagy az expanziós arány is (12,9). Ha kis habzási sebességet kívánunk elérni, a xantángumi koncentrációt 2 tömeg% fölötti értékre is növelhetjük. Az várható azonban, hogy 3 tömeg% fölött a habzási sebesség rendkívül kicsi lesz.

A 6-8. példából látható, hogy a habzási sebesség azonos 0,4 és 0,6 tömeg% karbomer alkalmazásánál (amely koncentrációknál a viszkozitás 130000 illetve 180000 centipoise a fenti sorrendben). 0,2 tömeg% koncentrációnál a habzási sebesség valamivel növekszik, 18,7 ml/sec-ről 25 ml/sec-re nő. Előnyösnek tűnik a 0,2 tömeg%-os koncentráció, mivel a három példa közül ezzel kapjuk a legmagasabb expanziós arányt.

A xantángumit az ún. "semleges" vízdoldható polimerek közé sorolhatjuk, míg a karbomer egy ún. "polielektrolit" vízdoldható polimer. Az 5. és 8. példa szerinti készítményeknél, amelyek hasonló viszkozitásúak, látható, hogy az első, amely 1 tömeg% xantángumit tartalmaz, lassabb habzási sebességet mutat, mint a második, amely 0,2 tömeg% karbomert tartalmaz. Úgy látszik tehát, hogy a xantángumi hatékonyabban késlelteti a habzást.

III. táblázat

	3. példa	4. példa	5. példa	6. példa	7. példa	8. példa
	Összetétel tömeg%-ban					
Xantángumi	3	2	1	-	-	-
Karbomer (nátriumsó)	-	-	-	0,6	0,4	0,2
Felületaktív anyag (Polysorbate 80)	1	1	1	1	1	1
habzást elősegítő szer	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
H ₂ O	93,5	94,5	95,5	95,9	96,1	96,3
Viszkozitás (cps)	97x10 ³	49x10 ³	23x10 ³	180x10 ³	130x10 ³	28x10 ³
Habzás sebessége (ml/sec)	1,4	5,2	5,2	18,7	18,7	25,0
Expansziós arány	9,4	12,9	9,6	10,0	10,0	10,7
Végző habtérfogat 50%-ának eléréséhez szükséges idő (sec)	72	28	22	6	5,3	4,7

9-14. példa

A példák célja annak bemutatása, hogy a találmány szerinti készítményekben a felületaktív anyag koncentráció változtatásának mi a hatása. A példákban felületaktív anyagként a Polysorbate 80-at használjuk. A 9-11. példában vízoldható polimerként xantángumit, míg a 12-14. példában karbomer nátriumsót használunk. A példák szerinti készítmények összetételét és tulajdonságait a IV. táblázatban adjuk meg.

A 9-11. példánál látható, hogy az alapkészítmény habzási sebessége csökkenthető, ha csökkentjük a felületaktív anyag koncentrációját. Az expanziós arány szintén valamelyest csökken, bár az 1-2 tömeg% xantánguminál elérhető 10 körüli expanziós arány elfogadható.

Amikor vízoldható polimerként karbomert használunk, a felületaktív anyag tartalom csökkentésének viszonylag kisebb hatása van a habzási sebességre, amint az a 12-14. példából látható. Az expanziós arány ugyancsak kevéssé változik 0,5 és 3 tömeg% közötti felületaktív anyag koncentráció tartományban. Az ilyen készítményekben tehát költség okokból általában előnyös a 0,5 tömeg% körüli felületaktív anyag tartalom.

IV. táblázat

	9. példa	10. példa	11. példa	12. példa	13. példa	14. példa
	Összetétel tömeg%-ban					
Xantángumi	3	3	3	-	-	-
Karbomer (nátriumsó)	-	-	-	0,6	0,6	0,6
Felületaktív anyag	2	1	0,5	2	1	0,5
Habzást elősegítő szer	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
H ₂ O	92,5	93,5	94	94,9	95,9	96,4
Viszkozitás (cps)	97x10 ³	97x10 ³	97x10 ³	180x10 ³	180x10 ³	180x10 ³
Habzás sebessége (ml/sec)	3,8	1,4	1,1	18,7	18,7	12,5
Expanziós arány	11	9,4	8,5	9,7	10	10
Végző habtérfogat 50%-ának eléréséhez szükséges idő (sec)	35	72	75	6	6	5



15-20. példa

Hat készítményt állítunk elő annak érdekében, hogy megvizsgáljuk a habzást elősegítő szer hatását a készítmény habzási tulajdonságaira. Vízzoldható polimerként xantángumit vagy karbomer nátriumsót használunk. A példákban szereplő készítményeket és tulajdonságaikat az V. táblázatban adjuk meg.

A 15-17. példából látható, hogy ha a habzást elősegítő szer mennyiségét 3,5 tömeg%-ról 1,5 tömeg%-ra csökkentjük, akkor csökken a habzási sebesség és az expanziós arány. A 18-20. példából hasonló tendenciát figyelhetünk meg. Vízzoldható polimerként akár 3 tömeg% xantángumit, akár 0,6 tömeg% karbomer nátriumsót használunk, a habzásgátló szerből 2,5 és 3,5 tömeg% közötti mennyiség elegendőnek látszik a készítmény kielégítő expanziós arányának eléréséhez.

V. táblázat

	15. példa	16. példa	17. példa	18. példa	19. példa	20. példa
				Összetétel tömeg%-ban		
Xantángumi	3	3	3	-	-	-
Karbomer (nátriumsó)	-	-	-	0,6	0,6	0,6
Felületaktív anyag Polysorbate 80	1	1	1	1	1	1
Habzást elősegítő szer	3,5	2,5	1,5	3,5	2,5	1,5
H ₂ O	92,5	93,5	94,5	94,9	95,9	96,4
Viszkozitás (cps)	97x10 ³	97x10 ³	97x10 ³	180x10 ³	180x10 ³	180x10 ³
Habzás sebessége (ml/sec)	4,3	1,4	0,6	30	18,7	2
Expanziós arány	14	9,4	6,7	14,3	10	5,5
Végző habtérfogat 50%-ának eléréséhez szükséges idő (sec)	41	72	125	5	6,4	26,5

21. példa

Ebben a példában vízoldható polimerként xantángumit és karbomer nátriumsót kombinálva használunk. A készítmény összetételét a VI. táblázatban adjuk meg, ahol összehasonlításként feltüntetjük az 5. és 8. példa adatait is.

VI. táblázat

	5. példa	8. példa	21. példa (keverék)
Összetétel tömeg%-ban			
Xantángumi	1	-	1
Karbomer (nátriumsó)	-	0,2	0,2
Felületaktív anyag Polysorbate 80	1	1	1
Habzást elősegítő szer	2,5	2,5	2,5
H ₂ O	95,5	96,3	95,3
Viszkozitás (cps)	23×10^3	28×10^3	28×10^3
Habzás sebessége (ml/sec)	5,2	25	5,8
Expanziós arány	9,6	10,7	9,9
Végző habtérfogat 50%-ának eléréséhez szükséges idő (sec)	22	4,7	17,4

Amint azt a 3-8. példánál megjegyeztük, a xantángumi jobban késlelteti a habzást, mint a karbomer. Ha a két polimert összekeverjük, a viszkozitás lényegében változatlan marad, de a keverékben megmarad a xantángumi erősebb habkésleltető hatása. Amint a VI. táblázatból látható, a három példánál az expanziós arány nagyon hasonló, de a 21., vagyis a polimer keveréket tartalmazó példánál a

habzási sebesség hasonló az 5. példánál tapasztalt habzási sebességhez. Ezzel szemben a 8. példa szerinti készítménynél, ahol a viszkozitás, valamint az expanziós arány hasonló a másik két készítményéhez, a habzási sebesség csaknem ötször nagyobb.

Amint már említettük, a karbomer mukoadhézív anyagként is használható. Következésképpen ha a találmány szerinti habzó készítmény mukoadhézívként karbomert tartalmaz, akkor megfelelő mennyiségű xantángumival lehetséges a habzási sebesség kívánt értékre történő beállítása. Ezt a korábbi 2. példából is láthatjuk.

22-25. példa

Négy készítményt állítunk elő annak érdekében, hogy megvizsgáljuk a felületaktív anyag minősége és mennyisége változtatásának a hatását. A készítmények összetételét és a tulajdonságaikat a VII. táblázatba adjuk meg. A nátrium-lauril-szulfát anionos felületaktív anyag, a Polysorbate 80 pedig nemionos felületaktív anyag.

2 tömeg% koncentráció esetén a két fajta felületaktív anyag ekvivalens hatást fejt ki, az anionos felületaktív anyag kicsit alacsonyabb habzási sebességet eredményez (lásd 22. példa). Ha az ionos nátrium-lauril-szulfát koncentrációt 2-ről 0,5 tömeg%-ra csökkentjük, a habzási sebesség csökken, de az expanziós arány hasonló (lásd 24. példa). Hasonló tendenciát tapasztalunk a 23. és 25. példa esetében is.

Ha az anionos és a nemionos felületaktív anyagot 50:50 tömegarányban alkalmazzuk (lásd 25. példa), akkor azt tapasztaljuk, hogy a habzási sebesség kicsit magasabb, mint annál a példánál, ahol csak 1 tömeg% csak nemionos felületaktív anyagot alkalmazunk (lásd 5. példa). Az említett keverék alkalmazásával azonban az expanziós arány lényegesen nagyobb, mint az 5. példa szerinti ké-

szítménnyel kapott expanziós arány. Tehát egy nemionos felületaktív anyag helyett anionos felületaktív anyag is alkalmazható a találmány szerinti készítményben. Az anionos felületaktív anyagokat széleskörűen alkalmazzák ismert habkészítményekben, bár gyakran előnyben részesítik a nemionos felületaktív anyagokat, mivel ezek nem rendelkeznek töltéssel, és ezért kevésbé valószínű, hogy a többi komponenssel inkompatibilisek.

VII. táblázat

	22. példa	23. példa	24. példa	25. példa	5. példa
	Összetétel tömeg%-ban				
Xantángumi	1	1	1	1	1
Karbomer (nátriumsó)	2	-	0,5	0,5	-
Felületaktív anyag Poly-sorbate 80	-	2	-	0,5	1
Habzást elősegítő szer	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
H ₂ O	94,5	94,5	96,0	95,5	95,5
Viszkozitás (cps)	23x10 ³	23x10 ³	23x10 ³	23x10 ³	23x10 ³
Habzás sebessége (ml/sec)	9,5	10,0	5,0	7,0	5,2
Expanziós arány	11,6	11,5	11,6	11,3	9,6
Végső habtérfogat 50%-ának eléréséhez szükséges idő (sec)	13,0	11,5	25,0	17,0	22,0

26. példa

Olyan készítményt állítunk elő, amelynek viszonylag alacsony a viszkozitása. A készítmény összetételét és tulajdonságait az alábbiakban adjuk meg.



	26. példa Összetétel tömeg%-ban
Xantángumi	0,5
Polysorbate 80	1,0
n-bután	2,5
H ₂ O	96,0
Viszkozitás (cps)	10 x 10 ³
Habzási sebesség (ml/sec)	13,6
Expanziós arány	10,9
Végző habtérfogat 50%-ának eléréséhez szükséges idő (sec)	10

A példából látható, hogy késleltetebb habzást viszonylag alacsony viszkozitású készítménnyel is el lehet érni.

27. példa

Az 1-26. példa szerinti készítmények valamennyien megfelelő keménységű habot eredményeznek, vagyis olyat, amely 37 °C-on csak néhány óra alatt esik össze. Bizonyos körülmények között azonban kívánatos lehet egy még keményebb hab előállítás. Ezért olyan készítményt állítunk elő, amely keményítőszer is tartalmaz.

	27. példa Összetétel tömeg%-ban
Xantángumi	0,5
Polysorbate 80	1,0
n-bután	3,0
emulgeáló viasz (keményítőszer)	0,5
H ₂ O	96,0
Viszkozitás (cps)	10 x 10 ³
Habzási sebesség (ml/sec)	25
Expanziós arány	13
Végso habterfogat 50%-ának eléréséhez szükséges idő (sec)	6

A készítményből előállított hab még 10 óra vagy annál hosszabb idő alatt sem esik össze 37 °C-on.

28. példa

Az 1-27. példa szerinti készítményeknél hidrofil habokat kapunk. Előfordulhat azonban, hogy a gyógyszerészeti hatóanyag könnyebben diszpergálható hidrofób készítményben. Ezért egy készített habzású ilyen készítményt is megadunk.



	28. példa Összetétel tömeg%-ban
Xantángumi	0,2
Karbomer (nátriumsó)	0,5
Hard Fat NF (hidrofóbizáló szer)	4,5
Polysorbate 80	1,0
n-bután	2,0
emulgeáló viasz (keményítőszer)	2,0
H ₂ O	89,8
Viszkozitás (cps)	41 x 10 ³
Habzási sebesség (ml/sec)	5,0
Expanziós arány	8,0
Végző habtérfogat 50%-ának eléré- séhez szükséges idő (sec)	20,0

29. összehasonlító és 30. példa

A példákkal illusztráljuk in vitro a késleltetett habzású készítmény és egy azonnal habzó készítmény viselkedését. Ebből a célból vastagbél modellt használunk.

A vastagbél modellt úgy készítettük el, hogy egy 29 mm átmérőjű, 1 m hosszú lágy dialíziscsövet behelyeztünk egy 80 mm átmérőjű és 1 m hosszú átlátszó műanyag hüvelybe.

A teljes rendszert 37 °C-os vízfürdőbe merítettük. A dialíziscsövet egyik végénél egy kör alakú műanyag adapteren keresztül a műanyag hüvelyhez rögzítettük és mindkettőt erősen a vízfürdő falán lévő nyíláshoz kapcsoltuk. A nyílás egy műanyag csappal volt ellátva, amely lehetővé tette, hogy a rendszert a habzó készítmény alkalmazása után a környezettől elzárjuk. A dialíziscső másik végét

szintén egy kör alakú műanyag adapteren keresztül a műanyag hüvelyhez rögzítettük, majd összekötöttük a környezettel egy flexibilis csővel. Egy kis keringető szivattyúval vizet áramoltattunk gyengén a lágy, flexibilis dialíziscső (amely a vastagbelet jelképezi) és a műanyag hüvely között, ezáltal a vastagbél perisztaltikus mozgását szimuláltuk. A habzó készítményt a dialíziscsőbe adagoltuk, a vízfürdő falán lévő nyíláshoz kapcsolódó belsején keresztül.

A hab elterjedésének mértékét a dialíziscsőben belül különböző időpontokban mértük. A különböző habok elterjedése ebben a modellkísérletben jól megfelelt az ugyanazon habkészítmény önkéntesekben gamma-szcintigráfias eljárással meghatározott in vivo elterjedésével.

A 29. és 30. példa szerinti készítmény összetétele az alábbi volt:

	29. példa	30. példa
Összetétel tömeg%-ban		
Xantángumi	-	3
Karbomer (nátriumsó)	0,2	-
Emulgeáló viasz	0,5	0,5
Felületaktív anyag (Polysorbate 20)	2,0	2,0
habzást elősegítő szer	2,5 (CFC-k)	2,5 (n-bután)
H ₂ O	94,8	92,0
Viszkozitás (cps)	30 x 10 ³	100 x 10 ³
Habzás sebessége	azonnali	1,4 ml/sec
Expanziós arány	10,0	10,0

Mindkét habkészítményből 23 grammot adagolunk a vastagbél modellbe, mindkét esetben ez 230 ml habtérfogatnak felel meg

(amelyet a korábban ismertetett osztott hengeres módszerrel 37 °C-on mértünk).

A 29. példa szerinti készítménynél azonnal habot kapunk, a dialíziscső 35 cm hosszúságban azonnal megtelik habbal. A hab végül 90 perc után 48 cm-ig terjed és nem terjed tovább.

A 30. példa szerinti készítménnyel kezdetben a készítménnyel (amely gélnak látszik) a dialíziscsőnek csak 10 cm-nyi része telik meg. A gél ezután elkezd habzani és a hab lassan terjed a cső 35 cm-es darabjáig (amelyet 8 perccel az alkalmazás után ér el). A hab ezután továbbterjed és 90 perc után 55 cm-ig jut a dialíziscsőben.

Ez a két példa illusztrálja, hogy a késleltetett habzó hatás azért előnyösebb az azonnali habzó hatásnál, mert az előbbi kezdetben kisebb térfogatot foglal el gél formájában, lassan alakul habbá, amely azután elfoglalja ugyanazt a térfogatot, mint a megfelelő "azonnali" hab, de ezután tovább terjed, mint az utóbbi.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Gyógyszerészeti termék, amely egy nyomás alatti tartályból áll, amely egy rektálisan vagy vaginálisan adagolható vizes habzó készítményt és egy elkülönített hajtóanyagot tartalmaz, a készítmény összetétele a következő:

(a) fő alkotórészként víz,

(b) 0,5-3,5 tömeg% habzást elősegítő szer vízzel nem elegendő cseppfolyósított gáz formájában,

(c) legalább egy habstabilizáló és emulgeáló felületaktív anyag, és

(d) vízdoldható polimer;

ahol a készítmény késleltetett habzó hatású az említett nyomásálló tartályból való kijuttatás után, és a készítmény a végső hab térfogatát több, mint 1 másodperccel a kijuttatás után éri el.

2. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerészeti termék, ahol a nyomásálló tartály egy zsák-a-palackban tartály.

3. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerészeti termék, ahol a nyomásálló tartály egy pisztolyos palack.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerészeti termék, amely 57-97 tömeg% vizet tartalmaz.

5. A 4. igénypont szerinti gyógyszerészeti termék, amely 65-95 tömeg% vizet tartalmaz.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerészeti termék, amely 1,0-3,5 tömeg% habzást elősegítő szert tartalmaz.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerészeti termék, amelyben a habzást elősegítő szer propán, bután, izobután,

pentán, 1,1,1,2-tetrafluor-etán (134a/P), 1,1,1,2,3,3,3-heptafluor-propán (HFA 227) vagy ezek keveréke.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerészeti termék, amely 0,1-2 tömeg% habstabilizáló és emulgeáló felületaktív anyagot tartalmaz.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerészeti termék, amelyben a habstabilizáló és emulgeáló felületaktív anyag egy a következők közül választott anyag: polietoxi-szorbitán-észterek, polietoxi-zsírsav-észterek, alkil-fenoxi-etanolok, zsírsav-észterek, alkanol-amidok és alkil-szulfátok.

10. A 9. igénypont szerinti gyógyszerészeti termék, amelyben a habstabilizáló és emulgeáló felületaktív anyag polietoxi-szorbitán-észter.

11. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerészeti termék, amely 0,1-3 tömeg% vízdoldható polimert tartalmaz.

12. A 11. igénypont szerinti gyógyszerészeti termék, amelyben a vízdoldható polimer egy vízdoldható poliszacharid.

13. A 12. igénypont szerinti gyógyszerészeti termék, amelyben a poliszacharid egy a következők közül választott anyag xantángumi, agar, guargumi, hidroxietil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, hidroxipropilmetil-cellulóz és metil-cellulóz.

14. A 13. igénypont szerinti gyógyszerészeti termék, amelyben a vízdoldható polimer xantángumi.

15. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerészeti termék, ahol a készítmény tartalmaz még:

(a) hatékony mennyiségű gyógyszerészeti hatóanyagot, és

(b) kívánt esetben egy mukoadhézív szert és/vagy egy vagy több hagyományos gyógyszerészeti adalékot.

16. A 15. igénypont szerinti gyógyszerészeti termék, amelyben a hatóanyag a készítmény összes tömegére vonatkoztatva 0,001-25 tömeg%-ban van jelen.

17. A 15. vagy 16. igénypont szerinti gyógyszerészeti termék, ahol a hatóanyag vízoldható bizmut-poliakrilát komplex.

18. A 17. igénypont szerinti gyógyszerészeti termék, amelyben a hatóanyag vízben oldható bizmut-karbomer komplex.

19. A 15. vagy 16. igénypont szerinti gyógyszerészeti termék, amelyben a hatóanyag valamely gyulladásgátló szer.

20. A 19. igénypont szerinti gyógyszerészeti termék, amelyben a gyulladásgátló szer 4- vagy 5-amino-szalicilsav.

21. A 15. igénypont szerinti gyógyszerészeti termék, amelyben a mukoadhézív szer 0.1-1,5 tömeg%-ban van jelen.

22. A 21. igénypont szerinti gyógyszerészeti termék, amelyben a mukoadhézív szer egy a következők közül választott anyag: nátrium-karboxi-metil-cellulóz, poliakrilsav, például karbomer, tragant-mézga, polietilén-oxid, nátrium-alginát, oldható keményítő, zselatin, pektin, polivinil-pirrolidon, polietilén-glikol, polivinil-alkohol.


23. A 22. igénypont szerinti gyógyszerészeti termék, amelyben a mukoadhézív szer karbomer.

24. Az 1-23. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerészeti termék, amelynek expanziós aránya 10 és 20 közötti.

25. Az 1-24. igénypontok bármelyike szerinti, nyomásálló tartállyal használható készítmény alkalmazása rektálisan adagolható, vastagbél vagy alsó gyomor-bélrendszer betegségeinek kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

26. A 25. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a gyógyszer fekélyes colitis vagy Crohn-féle betegség kezelésére használható.


27. Az 1-24. igénypontok bármelyike szerinti, nyomásálló tartállyal használható készítmény alkalmazása rektálisan vagy vaginálisan adagolható gombás, protozoa, baktériumos vagy vírusos megbetegedések szexuális terjesztésének megakadályozására szolgáló gyógyszer előállítására.

Alább velük


A meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.


 Baranyi Éva
 szabadalmi ügyvivő