

K I V O N A T

Rágható antacid készítmények

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, CINCINNATI, Ohio,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1992. 03. 13.

Elsőbbsége: 1991. 04. 04. (680,498)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US92/01982

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/17161

A találmány tárgyát olyan, egységnyi adagolási formákban előállított, sajtolt és rágható gyógyszerkészítmények képezik, amelyek valamilyen előgranulált antacid hatóanyagot és granulált mannitot tartalmaznak; ezen alkotórészeket száraz keveréssel homogenizálják, majd közvetlen sajtolással alakítják egységnyi adagolási formájú készítményekké.

2971/97



S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
1061 Budapest, Bécsiútház u. 10.
Tel: 153-5151, Fax: 153-3664

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

58.072/BE

65753

A

NSTO^S: A61K 9/20

A61K 9/16

A61K 47/00

Rágható antacid készítmények, és eljárás ezek előállítására

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, CINCINNATI, Ohio,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltalálók:

UPSON James Grigg, SPRINGDALE,

RUSSELL Carmelita Macklin, CINCINNATI,

COURT Paul Randolph, CINCINNATI,

Ohio, AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1992. 03. 13.

Elsőbbsége: 1991. 04. 04. (680,498)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US92/01982

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/17161

A találmány tárgyát olyan, egységnyi adagolási formákban előállított, sajtolt gyógyszerkészítmények képezik, melyek alkalmasak arra, hogy rágható formában kerüljenek alkalmazásra; ezen készítmények egy előgranulált antacid hatóanyagot és granulált mannitot tartalmaznak, amely alkotórészeket szárazon bensőségesen összekeverték, majd közvetlen sajtolással egységnyi adagolási formákká alakították.

A gyomor-bélrendszeri panaszok kezelésére használható, antacid hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerkészítményeket széles körben alkalmazzák. Aktív hatóanyagaik különbözőek lehetnek, és még nagyobb mértékben különböznek ízük, állaguk, sőt adagolási formájuk tekintetében.

Annak ellenére, hogy kiterjedt kutatások folynak rágható antacid gyógyszerkészítmények kifejlesztése érdekében, a jelenleg a kereskedelemben kapható termékek nem elégítik ki a fogyasztók esztétikai szempontból elfogadható készítmények iránti igényeit. A forgalomban lévő termékek esetében különösen előnytelen a jelenleg kapható termékekre jellemző homokszerű és/vagy krétaszerű állag és a különböző mértékben tapasztalható íz/utóíz. Továbbra is szükség van tehát olyan, egységnyi adagolási formában előállított antacid készítményekre, melyek rághatóak és előnyösebbek az esztétikai tulajdonságaik. Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy előnyös esztétikai tulajdonságú, rágható antacid készítmények olyan granulált száraz keverék egyszerű, közvetlen sajtolásával állíthatók elő, amely száraz keverék granulált mannitot és előgranulált antacid

hatóanyagot tartalmaz.

A találmány tárgya tehát előnyös esztétikai tulajdonságú rágható antacid készítmények előállítására. A találmány tárgya továbbá olyan, egységnyi adagolási formák előállítására az antacid készítményekből, melyek rághatóak és előnyösebb a szerkezetük (például kevésbé daraszerűek és/vagy kevésbé krétaszerűek), jobb az ízük és az utóízük, jobbak a szétesési tulajdonságaik (gyorsabban esnek szét), és/vagy gyorsabban ürülnek ki a szájból, és egyéb, a rágható antacid készítmények esetében kívánatos tulajdonságaik is jobbak. A találmány tárgya továbbá egyszerű és hatékony eljárás biztosítása előnyös esztétikai tulajdonságú, rágható antacid készítmények előállítására, azal jellemezve, hogy ezen eljárás során a granulált mannit és az előgranulált antacid hatóanyag száraz keverékének közvetlen sajtolása történik.

A találmány fent említett és további tárgyai könnyen érthetővé válnak az alábbiakban közölt, részletes ismertetés révén.

A leírásban alkalmazott valamennyi százalék és arány tömegre vonatkoztatva értendő, és az összes mérést 25 °C hőmérsékleten végeztük, hacsak más értéket meg nem adtunk.

A találmány tárgyát olyan, egységnyi adagolási formákban előállított, sajtolt gyógyszerkészítmények képezik, melyek (a) előgranulált antacid hatóanyagokat és (b) granulált mannit tartalmaznak, és a találmány szerinti készítmények előállítása oly módon történik, hogy a fenti összetevőket szárazon összekeverjük, és a keveréket közvetlen sajtolásnak vetjük alá, egységnyi adagolási formák előállítására céljából.

A találmány eljárást biztosít továbbá olyan, sajtolt készítmények egységnyi adagolási formákban történő előállítására, melyek alkalmasak a szétrágással történő elfogyasztásra. Az eljárás az alábbi lépésekből áll: (a) az előgranulált antacid szert és a granulált mannitot tartalmazó készítményt szárazon összekeverjük; és (b) a keletkezett keveréket közvetlen sajtolással rágható egységnyi adagolási formákká alakítjuk.

A találmány szerinti készítmények egy, az alábbiakban ismertetett, előgranulált antacid hatóanyagot és granulált mannitot tartalmaznak, rágható egységnyi adagolási formájú készítményekké sajtolva.

A találmány szerinti készítményekben előnyösen alkalmazható, granulált mannit a kereskedelemben kapható. Forgalmazói közül megemlíthetjük például az ICI Americas, Inc., Wilmington, Delaware céget. A granulált mannit részecskénagysága előnyösen kisebb, mint körülbelül 1,8 mm. Jellemző módon a találmány szerinti gyógyszerkészítmények körülbelül 25 tömeg% és körülbelül 75 tömeg% — előnyösen körülbelül 30 % és 70 %, legelőnyösebben pedig körülbelül 40 % és 60 tömeg% — közötti mennyiségű granulált mannitot tartalmaznak, a sajtolt egységnyi adagolási forma tömegére számítva.

Az "előgranulált antacid hatóanyag" kifejezést a leírásban abban az értelemben használjuk, azaz olyan antacid hatóanyagokat jelent, melyeket zselatinnal és/vagy egyszerű cukrokkal (például glükózzal és/vagy dextrózzal) granulálunk.

A találmány értelmében az "antacid hatóanyagok" kifejezés nem csupán azokat, a (lenyelhető) gyógyszerészeti hatóanyagokat jelenti, melyeket általában úgy jellemezhetünk, hogy előnyös hatást fejtenek ki a gyomorsav semlegesítése révén, hanem azokat az egyéb, szintén lenyelhető gyógyszerészeti hatóanyagokat is, melyek hatékonyan alkalmazhatók a gyomor-bélrendszer kezelésére; ilyenek lehetnek például a bizmutot tartalmazó szerek és a H_2 -receptorblokkoló szekréciógátló szerek, melyek olyan negatív esztétikai tulajdonságokkal jellemezhetőek, melyeket a találmány szerinti gyógyszerkészítményekben előnyösen megváltoztatunk. Előnyösnek tekinthetők azok az antacid szerek, melyek semlegesíteni képesek a gyomorsavat, éspedig az alábbi csoport tagjai: alumínium-karbonát, alumínium-hidroxid, alumínium-foszfát, alumínium-hidroxi-karbonát, dihidroxi-alumínium-nátrium-karbonát, alumínium-magnézium-glicinát, dihidroxi-alumínium-amino-acetát, dihidroxi-alumínium-amino-ecetsav, kalcium-karbonát, kalcium-foszfát, alumínium-magnézium-hidratált-szulfátok, magnézium-aluminát, magnézium-alumínium-szilikátok, magnézium-karbonát, magnézium-glicinát, magnézium-hidroxid, magnézium-oxid, magnézium-triszilikát, szukralfát és a fentiek keverékei. Bizmut-tartalmú szerek közé sorolhatók például az alábbiak: bizmut-szubszalicilát, bizmut-aluminát, bizmut-citrát, bizmut-szubicitrát, bizmut-nitrát, bizmut-szubkarbonát, bizmut-szubgallát és a fentiek keverékei. Különösen előnyös bizmutsó a bizmut-szubszalicilát. A H_2 -receptorblokkoló szekréciógátló szerekre példaként említhetjük a ranitidint és a cimetidint. A találmány szerint előnyösen alkalmazható antacid

szerek az alábbiak: alumínium-hidroxid, magnézium-hidroxid, dihidroxi-alumínium-nátrium-karbonát, kalcium-karbonát, valamint a fenti szerek keverékei. A legelőnyösebb közülük a kalcium-karbonát.

Az előgranulált antacid szerek beszerezhetők a kereskedelemben, például a Wittaker Clark & Daniels, Philadelphia, Pennsylvania cég termékeként. Az előnyös előgranulált antacid szerek több, mint körülbelül 50 tömeg%-nyi, előnyösen több, mint körülbelül 75 %-nyi, legelőnyösebben pedig körülbelül 90 %-nyi — vagy több — antacid hatóanyagot tartalmaznak, az előgranulált szer tömegére számítva. Az előnyös előgranulált antacid hatóanyagok továbbá a granuláló szer körülbelül 50 %-ánál kevesebbet tesznek ki — a granuláló szer lehet zselatin, valamilyen egyszerű cukor vagy a fentiek keveréke; előnyösen kevesebb, mint körülbelül 25 %, még előnyösebben pedig körülbelül 10 % vagy kevesebb az előgranulált szereknek a granuláló szerhez viszonyított aránya. Az "egyszerű cukrok" kifejezést a leírásban olyan értelemben használjuk, hogy a monoszacharidokat, diszacharidokat és olyan hasonló, alacsony molekulatömegű szacharidokat jelent, melyek biztonságosan és hatékonyan alkalmazhatók szájon át (lenyelhető formában) embereknel és amelyek — önmagukban vagy zselatinnal együtt — hatékonyak granulált antacid szerek esetében. A legelőnyösebb az olyan előgranulált kalcium-karbonát, mely körülbelül 80 % és körülbelül 95 % közötti — előnyösen körülbelül 90 % és körülbelül 95 % közötti — kalcium-karbonátot, körülbelül 0,1 % és 5 % közötti — előnyösen körülbelül 0,1 % és 1 %

közötti — zselatint és körülbelül 1 % és 20 % közötti — előnyösen körülbelül 1 % és 9 % közötti — mennyiségű glükózt tartalmaz. Az ilyenfajta előgranulált anyag szintén kapható a kereskedelemben, mint a Wittaker Clark & Daniels, Philadelphia, PA cég terméke.

Jellemző módon a találmány szerinti gyógyszerkészítmények körülbelül 25 % és 75 % közötti mennyiségű előgranulált antacid hatóanyagot tartalmaznak a gyógyszerkészítmény tömegére számítva, előnyösen körülbelül 30 % és 70 % közötti mennyiséget, legelőnyösebben pedig körülbelül 35 - 50 tömeg%-nyit.

A találmány szerinti készítmények előnyösen tartalmaznak továbbá olyan segédanyagokat is, melyek előnyösen alkalmazhatók a találmány szerinti, rágható egységnyi adagolási formákban. A leírásban a segédanyag kifejezés egy vagy több olyan, kompatibilis szilárd vagy folyékony töltő anyagra vagy kapszulázó anyagra vonatkozik, melyek alkalmasak embereknek szájon át való beadásra. A "kompatibilis" kifejezést olyan értelemben használjuk a leírásban, hogy az a találmány szerinti készítmények összetevői képesek arra, hogy keveredjenek az aktív antacid szerrel és egymással, éspedig oly módon, hogy nem lép fel olyan kölcsönhatás, amely lényegesen csökkentené a készítmény gyógyszerészeti hatékonyságát a szokásos alkalmazási körülmények között. Természetesen a segédanyagoknak megfelelően magas tisztaságfokúaknak és elegendő alacsony toxicitásúaknak kell lenniük ahhoz, hogy előnyösen alkalmazhatóak legyenek emberek kezelésére.

A találmány szerinti előnyös gyógyszerkészítmények tartalmaznak továbbá segédanyagként — vagy annak egy részeként — bizonyos mennyiségű 3-(1-mentoxi)-propán-1,2-diólt ("MPD"), mely hatékonyan hűsíti a garatot. Ezt az anyagot részletesen Amano és munkatársai ismertetik a 4,459,425 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban, melyet teljes egészében referenciaként tekintünk. Az NPD kapható a kereskedelemben, a Takasago Perfumery Co., Ltd., Tokyo, Japan terméké-
ként.

Példák az olyan egyéb anyagokra, melyek segédanyagként alkalmazhatók: cukrok, például laktóz, glükóz és szacharóz; keményítők, például kukorica- vagy burgonya-keményítő; cellulóz és származékai, például nátrium-(karboxi-metil)-cellulóz, etil-cellulóz, cellulóz-acetát; porított tragantmézga; maláta; zselatin; talkum; sztearinsav; magnézium-sztearát; kalcium-szulfát; növényi olajok, például földimogyoró-olaj, gyapotmag-olaj, szezámolaj, olívaolaj, kukoricaolaj és kakaócserje-olaj; poliolok, például propilén-glikol, glicerin, szorbit, mannit és poli(etilén-glikol); agar, és alginsav; valamint egyéb, nem-toxikus, gyógyszerkészítményekben felhasználható kompatibilis anyagok. Alkalmazhatók még nedvesítő szerek és síkosító anyagok, például nátrium-lauril-szulfát, valamint színező anyagok, ízesítő szerek, édesítő szerek (beleértve a tápértékkel nem rendelkező édesítő szereket, például az aszpartámot és a szacharint), hűsítő szerek, tablettázó anyagok, stabilizáló szerek, antioxidánsok és tartósító szerek. A találmány szerinti készítményekben felhasználhatók még egyéb

kompatibilis gyógyszerészeti adalékanyagok és hatóanyagok is [például a nem-szteroid gyulladásgátló (NSAI) szerek; fájdalomcsillapítók; izomrelaxánsok]. Meg kell jegyezni azt is, hogy az MPD mellett egyéb hűsítő hatású anyagok is bevihetők szükség esetén a segédanyagok közé, például a mentol és N-etil-p-mentán-3-karboxamid ("WS-3", a Sterling Drugs gyártmánya).

A találmány szerinti készítmény gyógyszerészetileg aktív hatóanyagával együtt alkalmazott segédanyagainak kiválasztását alapvetően meghatározza a készítmények adagolási formája. Az előnyös adagolási formákat olyan, rágható tablettákká sajtolják, melyek az antacid hatású szer biztonságos és hatékony mennyiségét tartalmazzák. A szakterületen jól ismertek az orális adagolásra használható egységnyi adagolási formák előállítására alkalmas segédanyagok. Kiválasztásuk olyan másodlagos megfontolások függvénye, mint az íz, a költség, a tárolhatósági időtartam, melyek nem döntő jelentőségűek a találmány céljai szempontjából, és ezt a kiválasztást nehézség nélkül elvégezhetik a szakterületen jártas személyek.

A találmány szerinti készítményekben felhasznált segédanyagok olyan koncentrációban kerülnek alkalmazásra, amely elegendően nagy ahhoz, hogy biztosíthassa a praktikus méret/dózis arányt. Jellemző módon a segédanyagok a találmány szerinti gyógyszerkészítmények tömegének körülbelül 1 %-a és körülbelül 50 %-a közötti mennyiségben, előnyösen körülbelül 1 % és 40 % között, legelőnyösebben körülbelül 1 % és 25 % közötti mennyi-

ségben fordulnak elő. Az MPD továbbá körülbelül 0,01 % és 0,50 tömeg% közötti — előnyösen körülbelül 0,02 % és 0,20 % közötti, legelőnyösebben pedig körülbelül 0,04 % és 0,10 % közötti — mennyiségben fordul elő, a találmány szerinti gyógyszerkészítmény tömegéhez viszonyítva.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozó eljárás az alábbi lépésekből áll: (a) az előgranulált antacid szert és a granulált mannitot tartalmazó készítmény száraz összekeverése; és (b) a keletkezett keverék közvetlen sajtolása rágásra alkalmas egységnyi adagolási formává. Előnyösen az adott esetben alkalmazható segédanyagokat szárazon keverjük bele a készítménybe az (a) lépés folyamán, de egyes kötőanyagok — vagy valamennyi — az előgranulált antacid és/vagy a granulált mannit részeként is hozzáadhatók, vagy pedig a készítmény sajtolása után is, azaz a sajtolt egységnyi adagolási forma bevonásával. Az előnyös adagolási formákat legalább körülbelül 6-os keménységi egységig sajtoljuk ("S.C." - Strong Cobb Units), előnyösen körülbelül 6 S.C. és körülbelül 15 S.C. közöttire.

Az alábbi példáink segítségével a továbbiakban részletesebben szemléltetjük a találmány szerinti készítmény kiviteli alakjait. Ezen példákat csak a szemléltetés céljából adtuk meg, nem törekedve a találmány korlátozására, hiszen számos olyan variáció lehetséges, mely nem tér el a találmány szellemétől és céljától.

1. példa:

A találmány szerinti lenyelhető, rágható antacid tablettá formájában előállított gyógyszerkészítmény előállítására az alábbiak szerint történik:

<u>Összetevők</u>	<u>Tömeg%</u>
Granulált kalcium-karbonát ¹⁾	42,87 %
Magnézium-sztearát	2,50 %
Színezék pettyek	0,75 %
Ízanyagok	0,78 %
MPD ²⁾	0,07 %
WS-3 ³⁾	0,05 %
Aszpartám	0,198 %
Szacharin-nátriumsó	0,102 %
Mannit ⁴⁾	Q.S.

1) Granulált kalcium-karbonát, mely 93,3 % kalcium-karbonátot, 6,3 % glükózt és 0,4 % zselatint tartalmaz; gyártója a Whittaker Clark & Daniels, Philadelphia, Pa. cég.

2) 3-(1-mentoxi)-propán-1,2-diol, a Takasago Perfumery Co., Ltd., Tokyo, Japan cég terméke.

3) N-etil-p-mentán-3-karboxamid, a Sterling Drugs terméke.

4) Granulált mannit, az ICI Americas Inc., Wilmington, Delaware cég terméke.

A fenti összetevőket szárazon összekeverjük egy keverő-

berendezés segítségével mindaddig, amíg homogén keverékké válik, majd közvetlenül sajtoljuk egy tablettázó gépben, körülbelül 8,5 S.C. keménység eléréséig, egyenként 1,25 g súlyú, rágható antacid tablettákká (tablettánként 500 mg kalcium-karbonát).

A fenti tablettákból egy vagy kettő elfogyasztása gyomorégésben, savtúltengés okozta emésztési zavarban és a fenti tünetekkel összefüggő gyomorbántalmakban szenvedő egyének esetében hatékonyan enyhíti az említett, a gasztrointesztinális traktus felső részét érintő panaszokat.

Szabadalmi igénypontok

1. Egységnyi adagolási formában előállított, sajtolt, rágható gyógyszerkészítmények, melyek az alábbi összetevőket tartalmazzák:

(a) előgranulált antacid szer; és

(b) granulált mannit;

azzal jellemezve, hogy a készítmények előállítása oly módon történik, hogy az előgranulált antacid szert és a granulált mannitot szárazon összekeverjük, és ezt a keveréket közvetlen sajtolással egységnyi adagolási formává alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti, sajtolt készítmények, azzal jellemezve, hogy az előgranulált antacid szerben lévő antacid hatóanyagot az alábbi — gyomorsav-semlegesítő tulajdonságú — szerek közül választjuk: bizmut-tartalmú szerek, H_2 -receptor-blokkoló szekréciógátló szerek és ezek keverékei.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti, sajtolt készítmények, azzal jellemezve, hogy az antacid szert az alábbi anyagok közül választjuk: alumínium-karbonát, alumínium-hidroxid, alumínium-foszfát, alumínium-hidroxi-karbonát, dihidroxi-alumínium-nátrium-karbonát, alumínium-magnézium-glicinát, dihidroxi-alumínium-amino-acetát, dihidroxi-alumínium-amino-ecetsav, kalcium-karbonát, kalcium-foszfát, alumínium-magnézium-hidratált foszfátok, magnézium-aluminát, magnézium-alumino-szilikátok, magnézium-karbonát, magnézium-glicinát, magnézium-hidroxid, magnézium-oxid, magnézium-triszilikát, szukralfát, bizmut-

-szubszalicilát, bizmut-aluminát, bizmut-citrát, bizmut-szubcitrát, bizmut-nitrát, bizmut-szubkarbonát, bizmut-szubgalát, ranitidin, cimetidin és a fentiek keverékei.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti sajtolt gyógyszerkészítmények, azzal jellemezve, hogy az előgranulált antacid szeret zselatinnal, és legalább egy egyszerű cukorral granuláljuk.

5. A 4. igénypont szerinti sajtolt gyógyszerkészítmények, azzal jellemezve, hogy az egyszerű cukrot a glükóz és a dextróz közül választjuk, vagy ezek valamilyen keverékét alkalmazzuk.

6. Egységnyi adagolási formában előállított, sajtolt rágható gyógyszerkészítmények, mely az alábbi összetevőket tartalmazza:
 (a) 25 % és 75 % közötti mennyiségű előgranulált antacid hatóanyagot, mely legalább egy, az alábbiak közül választott antacid hatóanyagot tartalmaz: alumínium-karbonát, alumínium-hidroxiid, alumínium-foszfát, alumínium-hidroxi-karbonát, dihidroxi-alumínium-nátrium-karbonát, alumínium-magnézium-glicinát, dihidroxi-alumínium-amino-acetát, dihidroxi-alumínium-amino-ecetsav, kalcium-karbonát, kalcium-foszfát, alumínium-magnézium-hidratált szulfátok, magnézium-aluminát, magnézium-alumínium-szilikátok, magnézium-karbonátok, magnézium-glicinát, magnézium-hidroxiid, magnézium-oxid, magnézium-triszilikát, szukralfát és a fentiek keverékei, ahol az előgranulált antacid szer zselatinnal és legalább egy egyszerű cukorral van granulálva; és

(b) 25 % és 75 % közötti mennyiségű granulált mannitot; azzal jellemezve, hogy a készítmény előállításakor az előgranulált antacid hatóanyagot és a granulált mannitot szárazon összekeverjük, majd ezt a keveréket közvetlen sajtolással egységnyi adagolási formává alakítjuk át.

7. A 6. igénypont szerinti, sajtolt gyógyszerkészítmények, azzal jellemezve, hogy az alkalmazott antacid szer a kalcium-karbonát, és az egyszerű cukrot a glükóz, a dextróz, illetve ezek keverékei közül választjuk ki.

8. Sajtolt, rágható antacid tabletták, melyek az alábbi összetevőket tartalmazzák:

- (a) 35 % és 50 % közötti mennyiségű előgranulált antacid hatóanyagot, amely 80 % és 95 %-nyi kalcium-karbonátot, 0,1 % és 5 % közötti mennyiségű zselatint és 1 % és 20 % közötti mennyiségű glükózt tartalmaz;
- (b) 40 % és 60 % közötti mennyiségű granulált mannitot; és
- (c) 1 % és 25 % közötti mennyiségű segédanyagot, amelyet az alábbiak közül választunk: nedvesítő szerek, síkosító anyagok, ízanyagok, tablettázó szerek, stabilizáló szerek, antioxidánsok, tartósító szerek, édesítő szerek, színezékek és a fentiek keverékei;

azzal jellemezve, hogy a sajtolt tabletták előállításakor az előgranulált antacid szert és a granulált mannitot szárazon összekeverjük, majd ezt a keveréket közvetlen sajtolással egységnyi adagolási formává alakítjuk át.



9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti, sajtolt, rágható antacid tablettás készítmény, azzal jellemezve, hogy 0,01 % és 0,50 % közötti mennyiségű 3-(1-mentoxi)-propán-1,2-diol-t tartalmaz.

10. Eljárás az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti, sajtolt készítmény előállítására, amely az alábbi lépésekből áll:

- (a) az előgranulált antacid hatóanyag és a granulált mannit száraz összekeverése; és
- (b) a keletkezett keverék közvetlen sajtolása rágható egységnyi adagolási formává.

A meghatalmazott
Béliczay László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmiroda tagja
H-1061 Budapest, Balizs utca 10.
Telefon: 152-3623, fax: 152-3664

rajz nélkül
Burok. Készítésük.