

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **1999-1647**
(22) Přihlášeno: **22.10.1997**
(30) Právo přednosti: **11.11.1996 DE 1996/19646392**
(40) Zveřejněno: **11.08.1999**
(Věstník č. 8/1999)
(47) Uděleno: **03.10.2006**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **15.11.2006**
(Věstník č. 11/2006)
(86) PCT číslo: **PCT/EP1997/005820**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1998/020862**

(11) Číslo dokumentu:

297 354

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
A61K 8/39 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01)
A61K 8/81 (2006.01)
A61K 8/90 (2006.01)
A61K 8/92 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

- (56) Relevantní dokumenty:
US 5462749; DE 2432925 A1; WO 91/05540 A1; EP 259749 A1; EP 250187 A2; US 4713239.

(73) Majitel patentu:
LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH,
Neuwied, DE

(72) Původce:
Zerbe Horst Georg, Green Pond, NJ, US
Serino Anthony J., Boonton, NJ, US
Guo Jian-Hwa, Sparta, NJ, US

(74) Zástupce:
Jirotková Ivana Ing. Michal Guttman JUDr. Ing.
Andera Jiří Ing., Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:
**Přípravek pro aplikaci v ústní dutině s filmem
nebo fólií s okamžitou smáčitelností**

(57) Anotace:
Přípravek pro aplikaci v ústní dutině s vrstvou nebo filmem pevně ulpívající(m) na sliznici, kde pevně ulpívající vrstva nebo pevně ulpívající film obsahuje homogenní směs sestávající z vodorozpustného polymeru, směsi neionogenních povrchově aktivních látek, polyalkoholu, kosmeticky nebo farmaceuticky účinné látky a ochucovací nebo aromatické látky. Směs neionogenních povrchově aktivních látek sestává ze dvou složek, přičemž první složkou je polyethoxysorbitanový ester mastné kyseliny nebo blokový kopolymer α -hydro- ω -hydroxypoly(ethoxy)-poly-(propoxy)-poly(ethoxy) a druhou složkou je polyethoxyalkylether nebo polyethoxyderivát ricinového oleje, přičemž poměr mezi první a druhou složkou binární povrchově aktivní směsi je udržován mezi 1:10 a 1:1.

CZ 297354 B6

Přípravek pro aplikaci v ústní dutině s filmem nebo fólií s okamžitou smáčitelností

Oblast techniky

5 Předložený vynález se týká přípravku, který obsahuje farmaceuticky účinné látky a/nebo dech osvěžující látky pro použití v ústní dutině. Nosič obsahuje ve vodě rozpustné polymery obsahující kombinaci určitých látek a má terapeutický a/nebo kosmetický účinek. Film se natírá za použití běžných technologií pro nanášení, vysuší se a vykazuje okamžitou smáčitelnost, následovanou rychlým rozpuštěním/rozkladem při aplikaci v ústní dutině.

10

Dosavadní stav techniky

Podle dosavadního stavu techniky jsou známy na sliznici ulpívající (mukoadhesivní) dávkovací systémy do ústní dutiny, pomocí nichž mají být dávkovány terapeuticky a/nebo kosmeticky účinné látky na ústní sliznici. Patent US 5 047 224 popisuje na ústní sliznici ulpívající nosič pro kontrolované dávkování terapeuticky účinné látky do tkáně sliznice, který obsahuje bezvodou, ale hydratizovatelnou polymerní matici a amorfní oxid křemičitý. Může být případně připojen ve vodě nerozpustný film, aby se vytvořil neadhesivní povrch. Mezinárodní patentová přihláška WO 91/06 270 od stejného původce publikuje třívrstvý film k prodlouženému dávkování aktivní účinné látky v ústní dutině. Stejným způsobem uvádí patent US 4 876 092 plošně působící adhe-
20 sivní přípravek, který obsahuje adhesivní vrstvu, jež obsahuje určité vodorozpustné a ve vodě nerozpustné polymery a ve vodě nerozpustný nosič, který ulpívá na ústní sliznici a při tom dává v ústní dutině účinnou látku.

25 Všechna tato shora uvedená zařízení nejsou zcela ve vodě rozpustná a setrvávají v ústní dutině i po dosažení terapeutického cíle a způsobují pacientovi v ústech jisté potíže, způsobené hlavně nosnou vrstvou, která v ústech zanechává nerozpustný zbytek.

Byla podniknuta řada pokusů zmenšit v ústní dutině tento nedobý pocit, který byl způsoben tuhostí a chybějící flexibilitou nosné vrstvy tak, že se zaváděly měkké nosiče filmu. Patenty EP 0 200 508 a EP 0 381 194 navrhuje používat jako měkké nosiče polyethylenové filmy, polyvinylacetát, kopolymery ethylen-vinylacetát, kovové fólie, látkové nebo papírové lamináty s plastickým filmem a podobné materiály, při čemž přednost se dává materiálům ze syntetických pryskyřic jako jsou polyethylen, homopolymery vinylacetátu a kopolymery ethylen-vinylacetát. Stejně
35 tak se v CA 1263 312 pro měkké nosiče publikuje používání polyolefinů jako polyethylenu a polypropylenu, polyesterů. PVC a také roun. Ty však přesto zanechávají u pacienta podstatné množství zbytků ve vodě nerozpustných filmů nosičů a jsou proto stále ještě příčinou nepříjemného pocitu. K překonání tohoto problému bylo nasnadě řešit vývoj filmů ulpívajících na sliznici, které se rozpadnou úplně anebo se rozpustí ve slinách. Fuchs a Hilmann (DE 24 49 865.5) vyrobili ve vodě rozpustné filmy pro ústní podávání hormonů. Pro vytvoření filmu navrhli používat deriváty celulózy jako je hydroxyethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza nebo methylhydroxypropylcelulóza. V obou patentech DE 36 30 603 a EP 0 219 762 je na vytvoření filmu popisováno použití bobtnatelných polymerů jako je želatina nebo kukuřičný škrob, které se po aplikaci v ústní dutině pomalu rozpadají a přitom uvolňují aktivně působící látku, která je ve filmu obsažena.
40 Podle popisu v EP 0 452 446 mohou být rovněž použity stejné polymery pro vytvoření filmů, které mají sloužit pro zubní péči. Avšak i tyto přípravky rovněž vyvolávají v ústech nedobý pocit působený jejich počáteční tuhostí a prodloužovaným změkčováním. Z toho vyplývá poptávka po takové kompozici pro použití v ústní dutině, která splní požadavek dobrého pocitu v ústech.

Podstata vynálezu

Předložený vynález popisuje způsob a přípravky, pomocí nichž se lze vyhnout nepříjemnému pocitu, a to poskytnutím jednoho/jedné okamžitou smáčitelnost vykazujícího/vykazující filmu/-

vrstvy pro aplikaci na ústní sliznici a u volného filmu dosažením takové pevnosti v tahu, že bez problémů umožňuje nanášení, další zpracování a balení produktu přitažlivého pro spotřebitele.

5 Předložený vynález se týká přípravku pro aplikaci v ústní dutině s rychle se rozpouštějícím/rozpouštějícím filmem/vrstvou, který/á ulpívá v ústní dutině a přitom uvolňuje farmaceuticky nebo kosmeticky účinnou látku a film/vrstva přitom obsahuje jeden nebo více polyalkoholů a jednu nebo více farmaceuticky nebo kosmeticky účinných látek. Volitelně může formulace obsahovat kombinaci určitých změkčovadel nebo povrchově aktivních látek, barviv, sladidel, chuťových přísad, chuť zlepšujících látek nebo jiných korigencí, které u formulací pro aplikaci v ústní dutině mají obvykle použití pro modifikaci chuti. Resultující film se vyznačuje okamžitou smáčitelností, která způsobí, že film bezprostředně po aplikaci na tkáň sliznice změkne, čímž se zabrání delší dobu přetrvávajícímu nepříjemnému pocitu u pacienta, a právě tak se vyznačuje vhodnou pevností v tahu při normálních operacích jako je nanášení, řezání, rozstříhávání a balení.

15 Předložený vynález se tedy týká přípravku pro aplikaci v ústní dutině s filmem nebo fólií, ulpívající na sliznici s okamžitou smáčitelností, kde film nebo fólie zahrnuje homogenní směs sestávající z

- alespoň jednoho vodorozpustného polymeru,
- směsi neionogenních povrchově aktivních látek,
- 20 - alespoň jednoho polyalkoholu,
- alespoň jednoho kosmeticky nebo farmaceuticky účinného prostředku a - popřípadě alespoň jedné aromatické přísady,

přičemž podle vynálezu směs neionogenních povrchově aktivních látek sestává ze dvou složek, kde první složkou je polyethoxysorbitanový ester mastné kyseliny nebo blokový kopolymer α -hydro- ω -hydroxypoly(ethoxy)-poly-(propoxy)-poly(ethoxy) a druhou složkou je polyethoxyalkylether nebo polyethoxyderivát ricinového oleje a poměr mezi první a druhou složkou binární povrchově aktivní směsi je udržován mezi 1:10 a 1:1.

30 Mukoadhesivní film podle předkládaného vynálezu obsahuje jako podstatnou část vodorozpustný polymer nebo kombinaci vodorozpustných polymerů, jedno nebo více změkčovadel nebo povrchově aktivních látek, jeden nebo více polyalkoholů a farmaceuticky nebo kosmeticky účinnou látku. Polymery pro mukoadhesivní film zahrnují hydrofilní a/nebo ve vodě dispergovatelné polymery. Preferovanými polymery jsou ve vodě rozpustné deriváty celulózy. Přednost mají zejména hydroxypropylmethylcelulóza, hydroxyethylcelulóza a hydroxypropylcelulóza samotné nebo ve směsi. Aniž by to omezovalo vynález, lze jako příklady pro další případné polymery následovně uvést: polyvinylpyrrolidon, karboxymethylcelulózu, polyvinylalkohol, alginát sodný, polyethylenglykol, přírodní kaučukovité hmoty jako xanthanovou pryskyřici, tragant, guarovou pryskyřici, akaciovou pryskyřici, arabskou gumu, ve vodě dispergovatelné polyakryláty jako kyselinu polyakrylovou, kopolymery methylmethakrylátu, karboxyvinylkové kopolymery. Koncentrace vodorozpustného polymeru v hotovém filmu může být mezi 20 a 75 % hmotnostními. Preferovaná koncentrace je mezi 50 a 75 % hmotnostními.

45 Povrchově aktivními látkami používanými pro mukoadhesivní film může být jedna nebo více neionogenních povrchově aktivních látek. Při použití kombinace povrchově aktivních látek může být první komponentou polyethoxysorbitanový ester mastné kyseliny nebo blokový kopolymer α -hydro- ω -hydroxypoly(ethoxy)-poly(propoxy)-poly(ethoxy), zatímco druhou komponentou může být polyethoxyalkylether nebo polyethoxyderivát ricinového oleje.

50 HLB hodnota polyethoxysorbitanového esteru mastné kyseliny má být nejlépe mezi 10 a 20, přičemž se zvláště dává přednost rozsahu mezi 13 a 17. Blokovaný kopolymer α -hydro- ω -hydroxypoly(ethoxy)-poly-(propoxy)-poly(ethoxy) má obsahovat nejméně 35 jednotek propoxy, přednost

se dává nejméně 50 jednotkám propoxy. Polyethoxyalkylether by měl mít HLB hodnotu mezi 10 a 20, nejlépe ne méně než 15. Polyethoxyderivát ricinového oleje má mít HLB hodnotu mezi 14 a 16. Aby se dosáhlo požadované okamžité smáčitelnosti, má být poměr mezi první a druhou komponentou binární povrchově aktivní směsi udržován mezi 1:10 a 1:1 a přednost se dává mezi 1:5 a 1:3. Celková koncentrace povrchově aktivních látek v hotovém filmu záleží na vlastnostech ostatních ingrediencí, má však obvykle být mezi 0,1 a 5 % hmotnostními. Polyalkohol je zapotřebí, aby se dosáhl požadovaný stupeň měkkosti. Příklady polyalkoholů zahrnují glycerol, polyethylenglykol, propylenglykol, monoestery glycerolu s mastnými kyselinami nebo jiné, farmaceuticky používané polyalkoholy. Koncentrace polyalkoholu v suché hmotě filmu obvykle obnáší 0,1 až 5 % hmotnostních.

Film se zvláště dobře hodí k podávání široké škály farmaceuticky aktivních účinných látek prostřednictvím membrán sliznic pacienta, zejména prostřednictvím ústních sliznic. Zvláště dobře se hodí terapeuticky účinné látky, u kterých jsou problémy s absorpcí vlivem omezené rozpustnosti, s odbouráváním v gastrointestinálním traktu nebo vlivem extensivního metabolismu. Jako příklady použitelných terapeuticky aktivních látek lze jmenovat: hypnotika, sedativa, antiepileptika, stimulační aminy, psychoneurotropika, svalové neuroblokátory, antispasmodika, antihistaminika, antialergika, kardiotonika, antiaritmika, diuretika, hypotenziva, vasopressory, antitussiva, expektorancia, thyroïdní hormony, sexuální hormony, antidiabetika, přípravky účinné proti nádorům, antibiotika a také chemoterapeutika a narkotika. Do filmu uložené množství účinné látky závisí na jejím druhu a obvykle obnáší mezi 0,01 a 20 % hmotnostními, avšak pokud je to pro docílení požadovaného účinku nutné, může být i vyšší.

Kosmeticky účinné látky zahrnují osvěžovače dechu jako menthol, jiné chuťové, aromatické nebo vonné látky, které se obvykle používají v ústní hygieně, a/nebo účinné látky pro zubní péči a/nebo ústní hygienu, na příklad kvartérní amoniové zásady. Působení chuťových a aromatických látek se zesiluje látkami, které zdůrazňují chuť jako je kyselina vinná, kyselina citronová, vanilin nebo jim podobné. Barviva, která mohou být případně do filmu přimíšena, musí být bezpečná z hlediska toxicity a musí být příslušnými úřady schválena pro použití v kosmetice.

Mukoadhesivní film podle vynálezu může být zhotoven následujícím způsobem:

Polyalkohol, povrchově aktivní látky, změkčovadla a jiné případné složky mimo vodorozpustného(ných) nebo ve vodě dispergovatelného (ných) polymeru(ů) se rozpustí v dostatečném množství kompatibilního rozpouštědla. Příklady kompatibilního rozpouštědla zahrnují vodu, alkoholy nebo jejich směsi. Po vzniku čirého roztoku se pomalu, za stálého míchání a pokud je to nutné za zahřívání, přidává ve vodě dispergovatelný polymer nebo směs ve vodě dispergovatelných polymerů až se vytvoří čirý a homogenní roztok. Ten se nanese na nosič a vysuší na film. Materiál nosiče musí mít takové povrchové napětí, aby umožnilo rovnoměrně rozvrstvit roztok polymeru po celé předpokládané šířce, aniž by se roztok vsákl a tím vzniklo destruktivní spojení mezi nosičem a nanášenou vrstvou.

Mezi příklady pro vhodné materiály nosičů patří nesilikonizované filmy polyethylen-tereftalát, nesilikonizovaný sulfátový „kraft“ papír, sulfátový „kraft“ papír impregnovaný polyethylenem nebo nesilikonizovaný polyethylenový film. Nanesení roztoku na nosný materiál je možné provádět každým běžným zařízením. Speciálně oblíbená nanášecí technika se týká natíracího stroje s válcovou stěrkou. Tloušťka vzniklé filmové vrstvy závisí na koncentraci pevných látek v nanášeném roztoku a také na šířce šterbiny natíracího stroje a může se pohybovat mezi 5 a 200 μm . Sušení se provádí za použití sušárny, sušícího tunelu, vakuové sušičky nebo jiných vhodných sušících zařízení, které negativně neovlivňují působení účinné(ných) látky(látek) nebo chuťových látek. Aby se spolehlivě vyvaroval nepříjemný pocit v ústech, nemá tloušťka filmové vrstvy překročit 70 μm . Pro lepší usnadnění používání může být film nařezán na kousky vhodné velikosti a formy a zabalen. Vynález je názorně popisován v následujících příkladech.

Příklad provedení vynálezu

Příklad 1

5 15 g sorbitolu, 6 g glycerolu, 0,5 g polysorbátu (Tween 80 = polyoxymethylen[20] sorbitan monooleát), 2 g Brij 35 (= polyoxyethylen[23] lauryl ether), 25 g aroma máty citronové, 3 g Aspartamu, 15 g 1-mentholu a 3 g kyseliny citronové bylo při 60 °C ve směsi 250 g vody a 250 g ethanolu mícháno tak dlouho, až vznikl čirý roztok. K roztoku bylo pomalu za míchání přidáváno 30 g hydroxypropylmethylcelulózy, až se vytvořil čirý a homogenní roztok. Vzniklý roztok se 10 potom nechal ochladit na teplotu místnosti a za použití obvyklého nanášecího/sušícího zařízení byl nanesen na vhodný nosný materiál, například na nesilikonizovaný sulfátový „kraft“ papír potažený polyethylenem. Štěrbina pro nanášení a rychlost po dráze musí být nařízeny tak, aby se dosáhlo u suchého filmu tloušťky mezi 20 a 50 μm. Teplota při sušení je závislá na délce sušící pece rychlosti pohybu materiálu a má být nastavena tak, aby se z filmu rozpouštědlo odstranilo 15 úplně nebo alespoň z největší části. Vzniklý film se sejme z nosiče a pro použití se rozdělí na kousky vhodné velikosti a tvaru.

Příklad 2

20 3 g sorbitolu, 1,5 g Kollidonu 30 (dodavatel BASF), 5 g glycerolu, 5 g propylenglykolu, 4 g polysorbátu (Tween 80 = polyoxymethylen[20] sorbitan monooleát), 8 g Brij 35 (= polyoxyethylen[23] lauryl ether), 12 g aroma máty peprné, 0,8 g Aspartamu, bylo při 60 °C za míchání rozpuštěno ve směsi 400 g vody a 400 g ethanolu. K čirému roztoku bylo pomalu za míchání přidáváno 28 g hydroxypropylmethylcelulózy. Po úplném rozpuštění polymeru se roztok ochladil 25 na teplotu místnosti a byl nanesen na nosič za stejných podmínek při nanášení a sušení jako v příkladu 1. Suchý film byl opět rozdělen na kousky vhodné velikosti a tvaru.

Příklad 3

30 15 g sorbitolu, 22,5 g glycerolu, 2,5 g propylenglykolu, 2,5 g Brij 35 (= polyoxyethylen[23] lauryl ether), 2,5 g Poloxameru 407, 3,5 g Cremophoru RH 40, 9,5 g aroma máty klasnaté, 0,5 g Aspartamu, bylo při 60 °C za stálého míchání rozpuštěno ve směsi 250 g vody a 250 g ethanolu. K čirému roztoku bylo pomalu za míchání přidáváno 75 g hydroxypropylcelulózy. Čirý roztok byl jako v příkladu 1 nanesen a vysušen; vysušený film byl opět rozdělen na kousky vhodné 35 velikosti a tvaru.

Příklad 4

40 3,6 g Tween 80 (= polyoxymethylen[20] sorbitan monooleát), 3,6 g glycerolu, 39 g mentholu a 171 g Kollidonu 30 bylo za míchání při teplotě místnosti rozpuštěno v roztoku 600 ml vody a 2800 ml ethanolu. Potom bylo při 50 až 55 °C pomalu po dávkách přidáno 247,5 g hydroxypropylmethylcelulózy; mícháno bylo až do úplného rozpuštění. Po ochlazení směsi bylo za míchání přidáno postupně 90 g aroma máty citronové, následovaných roztokem/suspensí 27,13 g Aspartamu, 18 g kyseliny citronové a 0,17 g FD&C žlutě # 5 ve 120 ml vody. Čirý roztok byl za 45 podmínek popsanych v příkladu 1 nanesen na nosič a vysušen; suchý film byl rozdělen na kousky vhodné velikosti a tvaru pro zamýšlené použití.

Příklad 5

50 165,4 g Kollidonu 30 bylo za míchání při teplotě místnosti rozpuštěno v roztoku 720 ml vody a 2660 ml ethanolu. Potom bylo při 55 až 60 °C přidáno 220,5 g hydroxypropylmethylcelulózy a tak dlouho intenzivně mícháno, až byl roztok čirý a homogenní. Po ochlazení bylo do směsi po

řadě za míchání přidáno 78,75 g ochucovací látky následované směsí 26,88 g salicylátu nikotinu a 31,5 g kapalného karamelu ve 120 ml vody. Čirá, žlutohnědá kapalina byla za podmínek popsaných v příkladu 1 natřena a usušena a suchý film byl rozdělen na kousky vhodného tvaru a velikosti pro podávání nikotinové dávky 1 až 2 mg v jednom kousku.

5

PATENTOVÉ NÁROKY

10

1. Přípravek pro aplikaci v ústní dutině s filmem nebo fólií, ulpívající na sliznici s okamžitou smáčitelností, kde film nebo fólie zahrnuje homogenní směs sestávající z

- alespoň jednoho vodorozpuštného polymeru,

15

- směsi neionogenních povrchově aktivních látek,

- alespoň jednoho polyalkoholu,

- alespoň jednoho kosmeticky nebo farmaceuticky účinného prostředku a

- popřípadě alespoň jedné aromatické přísady,

vyznačující se tím, že směs neionogenních povrchově aktivních látek sestává ze dvou složek, přičemž první složkou je polyethoxysorbitanový ester mastné kyseliny nebo blokový kopolymer α -hydro- ω -hydroxypoly(ethoxy)-poly(propoxy)-poly(ethoxy) a druhou složkou je polyethoxyalkylether nebo polyethoxyderivát ricinového oleje, přičemž poměr mezi první a druhou složkou binární povrchově aktivní směsi je udržován mezi 1:10 a 1:1.

20

25

2. Přípravek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že poměr mezi první a druhou složkou binární směsi je mezi 1:5 a 1:3.

3. Přípravek podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že HLB hodnota polyethoxysorbitanového esteru mastné kyseliny je mezi 10 a 20.

30

4. Přípravek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že HLB hodnota polyethoxyalkylether je mezi 10 a 20.

35

5. Přípravek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že polyethoxyderivát ricinového oleje má HLB hodnotu 14 až 16.

40

6. Přípravek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že blokový kopolymer α -hydro- ω -hydroxypoly(ethoxy)-poly(propoxy)-poly(ethoxy) obsahuje alespoň 35 propoxy jednotek.

45

7. Přípravek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že vodorozpuštný polymer je vybrán ze skupiny sestávající z hydroxypropylmethylcelulózy, hydroxyethylcelulózy, hydroxypropylcelulózy, polyvinylpyrrolidonu, karboxymethylcelulózy, polyvinylalkoholu, alginátu sodného, polyethylenglykolu, xanthanové pryskyřice, tragantu, guarové gummy, akaciové gummy, arabské gummy, polyakrylové kyseliny, methylmethakrylátového kopolymeru, karboxyvinylolových kopolymerů nebo jejich směsí.

50

8. Přípravek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že polyalkohol je vybrán ze skupiny sestávající z glycerolu, polyethylenglykolu, propylenglykolu a monoesterů glycerolu s mastnými kyselinami.

9. Přípravek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že farmaceuticky účinný prostředek je vybrán ze skupiny sestávající z hypnotik, sedativ, antiepileptik, psychostimulačních aminů, psychoneurotropních prostředků, neuromuskulárních blokátorů, antispasmodik, antihistaminik, antialergik, kardiotonik, antiarytmik, diuretik, hypotenziv, 5 vasopresorů, antitusiv, expektorancií, protinádorově účinných látek, thyroïdních hormonů, pohlavních hormonů, antidiabetik, antibiotik, chemoterapeutik nebo narkotik.

10. Přípravek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že kosmeticky účinná látka je vybrána ze skupiny sestávající z osvěžovačů dechu jako je menthol, chuťových, aromatických 10 nebo vonných látek používaných v ústní hygieně a/nebo účinných látek pro zubní péči a ústní hygienu jako jsou kvarterní amoniové zásady.

15

Konec dokumentu
