

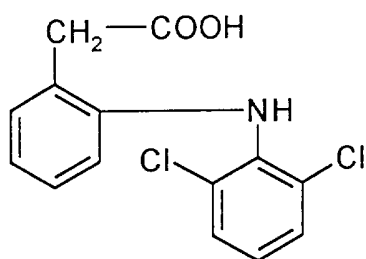
- (11) Patento numeris: **4530** (51) Int. Cl.⁶: **A61K 31/195**
A61K 9/20
A61K 47/02
- (21) Paraiškos numeris: **98-160**
- (22) Paraiškos padavimo data: **1998 11 12**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1999 03 25**
- (45) Patento paskelbimo data: **1999 07 26**
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/EP97/02709**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1997 05 15**
- (85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1998 11 12**
- (31, 32, 33) Prioritetas: **MI96A000992, 1996 05 17, IT**
- (72) Išradėjas:
Alberto Reiner, IT
Giorgio Reiner, IT
- (73) Patento savininkas:
APR PATENT HOLDER SA,
Centre Vermont, 8, Boulevard Royal, L-2449 Luxembourg, LU
- (74) Patentinis patikėtinis:
Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:
Farmacinės kompozicijos diklofenako pagrindu
- (57) Referatas:

Aprašytos naujos peroralinio vartojimo farmacinės kompozicijos, turinčios diklofenako kartu su šarminių metalų karbonatais ir rūgščiaisiais karbonatais, ir tam tikromis kvapniosiomis medžiagomis. Šios kompozicijos yra visiškai priimtinos, neturi nemalonaus skonio arba kitų pašalinių efektų.

Šis išradimas yra susijęs su naujomis farmacinėmis kompozicijomis, kuriose yra [(2,6-dichloranilino)-2-fenil]-2-acto rūgšties (dažniau žinomos kaip diklofenakas) ir/arba jos druskų.

Diklofenakas yra nesteroidinis vaistas, kuris yra plačiai paplitęs ir naudojamas dėl jo gerai žinomų analgetinių, mažinančių karščiavimą, priešartritinių, prieš uždegiminių ir priešreumatinių savybių. Jo struktūrinė formulė yra tokia:



Diklofenakas paprastai yra vartojamas peroraliniu būdu normalių tablečių arba padengtų virškinamojo trakto sultims atspariomis dangomis tablečių vaistinėje formoje, rektaliniu būdu, injekcijų arba topiniu būdu.

Galimybė vartoti jį saldinių, burnoje ištirpstančių tablečių, dražė, kramtomosios gumos arba kitokiose panašiose farmacinėse formose arba receptūrose, pagaminamose vietoje iš vandeninių tirpalų ir/arba suspensijų diklofenako pagrindu, atstovautų kitokį vartojimo būdą, kuris yra aiškiai tinkamesnis, ypač vaikams ir pagyvenusiems asmenims.

Dėl blogo tirpumo vandenyje diklofenakas paprastai vartojamas druskos formoje; diklofenako druskos paprastai yra natrio, kalio arba kito šarminio arba žemės šarminio metalo druskos, o taip pat ir organinės prigimtės druskos, tokios kaip bazinių aminorūgščių, pvz. lizino, arginino ir ornitino, arba kitų farmakologiškai tinkamų organinių bazių, kurios gali susidariusią druską padaryti tirpia vandenyje, druskos.

Peroralinio vartojimo diklofenako druskų farmacinės kompozicijas paprastai lydi pašaliniai efektai, kurių padariniai nėra nesvarbūs. Diklofenako druskoms būdingas ypatingai nemalonus ir kartus skonis, o taip pat jos

sukelia stipraus sutraukimo pojūtį ir sukelia ypatingai aštrų burnos ertmės suerzinimą, ypač gerklų srityje. Nors pirmoji problema yra dalinai išspręsta, naudojant skonį suteikiančias medžiagas, kurios tam tikra dalimi gali paslėpti skonį, patenkinamų sprendimų likusioms dviem problemoms iki šiol dar nebuvo pasiūlyta. Todėl farmacinės kompozicijos, kuriose yra diklofenako druskų, vis dar yra nemalonios vartoti, o tai riboja jų paplitimą ir galimas panaudojimo sritis, nežiūrint į jų duodamą puikų terapinį efektą.

Šio išradimo objektas ir yra tai, kad netikėtai buvo atrasta, kad pridėdant šarminių metalų karbonatų ir rūgščiųjų karbonatų arba jų mišinių į diklofenako druskas, kartu su įprastomis pagalbinėmis medžiagomis ir adjuvantais, galima gauti farmacinės kompozicijas, kurios didžiąja dalimi neturės aukščiau paminėtų pašalinių efektų, o ypač sutraukimo pojūčio gerklų srityje. Tokių neorganinių druskų, pridėdamų į diklofenako turinčias kompozicijas, kiekis yra nuo 20 iki 80 masės %, skaičiuojant pagal rūgšties formos diklofenako masę. Tinkamiausiame šio išradimo realizavimo variante šios neorganinės druskos yra pasirinktos iš natrio ir kalio karbonatų ir rūgščiųjų karbonatų.

Taip pat buvo rasta, ir tai yra antrasis šio išradimo objektas, kad į diklofenako druskų ir šarminių metalų karbonatų ir/arba rūgščiųjų karbonatų turinčias kompozicijas pridėjus kvapniųjų medžiagų, pasirinktų iš mėtų, anyžių, amonio glicirizinato ir jų mišinių, gaunamas sinergetinis efektas, kuris pilnai pašalina visus aukščiau minėtus pašalinius efektus, ir gaunamos farmacinės kompozicijos, kurių skonis yra gana malonus (taip pat malonios gerti, jeigu jos yra tirpalų ir/arba suspensijų pavidalu), bei neturi išliekančio nemalonaus skonio po vaisto priėmimo.

Netikėtai buvo rasta, kad šarminių metalų karbonatų ir/arba rūgščiųjų karbonatų panaudojimas gaminant šio išradimo kompozicijas, įgalina gauti pastovius, reprodukuojamus ir galimus iš anksto numatyti veikliojo ingrediento kiekius kraujyje (tai paaiškės iš 5 pavyzdžio), o tai duoda neginčijamus privalumus terapiniu požiūriu.

Pagaliau taip pat netikėtai buvo rasta, kad naudojant kartu šarminių metalų karbonatus ir/arba rūgščiųuosius karbonatus ir aukščiau minėtas

kvapniąsias medžiagas, gaunamos diklofenako pagrindu sukurtos farmacinės kompozicijos, kuriose veiklusis ingredientas išsilaivina greičiau, nei normaliose kompozicijose, dėl to atsiranda didesnės jo koncentracijos kraujyje ir pasiekiamas greitesnis terapinis efektas.

Kvapniosios medžiagos gali būti naudojamos grynu pavidalu arba imobilizuotos ant inertinių medžiagų, pavyzdžiui, maltodekstrino, norint pasiekti geresnį granulių pasiskirstymą ir pasiekti puikų šios medžiagos dispersiškumą tirpale. Pageidautina, kad jų adsorbcijos laipsnis ant maltodekstrino būtų 1:2000 ir 1:1000. Pageidautina, kad grynų kvapniųjų medžiagų kiekis pagal rūgštinės formos diklofenaką būtų nuo 1/5 iki 3 kartų. Tokios skonį suteikiančios medžiagos buvo panaudotos šiame išradime, nepakeičiant jų organoleptinių savybių ir neatimant jų vidinių kokybinių kvapniųjų medžiagų charakteristikų, kurios yra tirpios riebaluose, o grynos paprastai yra alyvos pavidalo.

Toliau aprašomi pavyzdžiai yra skirti išradimo iliustracijai ir jo neapriboja.

1 pavyzdys: Greitai vandenyje tirpstanti kompozicija

Veiklieji ingredientai

1. Diklofenako kalio druska*:	50 mg
2. Kalio rūgštusis karbonatas	22 mg
3. Mėtų esencija ant maltodekstrino (1:2000)**:	60 mg
4. Anyžių esencija ant maltodekstrino (1:1000)***:	104 mg
Pagalbinės medžiagos ir adjuvantai	
5. Sacharinas:	4 mg
6. Aspartamas:	10 mg
7. Manitolis:	50 mg
8. Sacarozė*** q.s.:	2 g

* Jeigu norima pagaminti kompoziciją diklofenako natrio druskos pagrindu, geriau naudoti natrio rūgštųjį karbonatą, kurio kiekis yra apie 38 %, skaičiuojant pagal kompozicijoje esančios diklofenako natrio druskos masę. Į natrio rūgštųjį karbonatą galima įdėti natrio karbonato, išlaikant tokias

optimalias proporcijas: 27 % natrio rūgščiojo karbonato ir 4-5 % natrio karbonato, viską skaičiuojant pagal kompozicijoje esančios diklofenako natrio druskos masę.

** Grynų mėtų esencijos titras, gautas Dean-Stark'o metodu, yra 18 masės %; taigi, jo atitinkamas kiekis šiuo atveju yra 10,8 mg.

*** Grynų anyžių esencijos titras, gautas Dean-Stark'o metodu, yra 14,5 masės %; taigi, jo atitinkamas kiekis šiuo atveju yra 16 mg.

**** Nėra būtina pridėti sacharozės; jeigu jos nėra, gaunama kompozicija, turinti labai ribotą granuliato kiekį, kuri puikiai ištirpsta sąlytyje su vandeniu. Šiuo atveju niekas nepasikeičia sąlyčio su gleivine tolerancijos požiūriu ir geriamo tirpalo skonio priimtimumo požiūriu.

Pagaminimas

1, 2, 5, 6 ir 7 komponentai sumaišomi tinkamu maišikliu, ir gautas mišinys sudrėkinamas 95 % etanoliu. Granuliuojama naudojant 66 mm sieto akutes, o džiovinti granuliata geriausia oro srove. Po to sudedami 3, 4 ir 8 komponentai, kurie jau buvo sugrąnuluoti naudojant tos pačios granuliometrijos sietą, ir viskas sumaišoma. Šis mišinys supilamas į dozavimo mašiną, pripildančią paketus arba panašias talpas.

2 pavyzdys: Burbuliukus išskirianti kompozicija

Veiklieji ingredientai

1. Diklofenako kalio druska*:	50 mg
2. Kalio rūgštusis karbonatas	24 mg
3. Mėtų esencija ant maltodekstrino (1:2000)**:	50 mg
4. Anyžių esencija ant maltodekstrino (1:1000)***:	120 mg

Pagalbinės medžiagos ir adjuvantai

5. Kalio rūgštusis karbonatas:	780 mg
6. Sacharinas:	5 mg
7. Manitolis:	65 mg
8. Citrinos rūgštis:	500 mg
9. Aspartamas:	9 mg
10. Sacarozė*** q.s.:	3 g

* iki *** žr. 1 pavyzdį

Pagaminimas

1, 2, 5, 6, 7 ir 9 komponentai sumaišomi tinkamu maišikliu, ir gautas mišinys sudrėkinamas 95 % etanoliu. Granuliuojama naudojant 66 mm sieto akutes, o džiovinti granuliata geriausia oro srove. Po to sudedami 3, 4, 8 ir 10 komponentai, kurie jau buvo sugranuluoti naudojant tos pačios granuliometrijos sieta, ir viskas sumaišoma. Šis mišinys supilamas į dozavimo mašiną, pripildančią paketus arba panašias talpas sausoje kameroje.

3 pavyzdys: Burnoje ištirpstanti tabletė

Veiklieji ingredientai

1. Diklofenako kalio druska*	50 mg
2. Kalio rūgštusis karbonatas	35 mg
3. Mėtų esencija ant maltodekstrino** (1:2000) + gumiarabikas (E 414):	50 mg
4. Anyžių esencija ant maltodekstrino*** (1:1000) + silicio dioksidas (E551):	120 mg
Pagalbinės medžiagos ir adjuvantai	
5. Sacharinas:	50 mg
6. Aspartamas:	12 mg
7. Manitolis:	20 mg
8. Sacharozė***:	300 mg

* iki *** žr. 1 pavyzdį

4 pavyzdys: Gumos tipo tabletė

Veiklieji ingredientai

1. Diklofenako kalio druska*	50 mg
2. Kalio rūgštusis karbonatas	35 mg
3. Mėtų esencija ant maltodekstrino**	30 mg
4. Anyžių esencija ant maltodekstrino ***	80 mg
Pagalbinės medžiagos ir adjuvantai	
5. Manitolis:	30 mg

6. Mentolas:	0,010 mg
7. Gumos pagrindas:	600 mg
8. Sorbitolis:	700 mg
9. Sacharinas:	3 mg
10. Hidroksipropilmetilceliuliozė:	33 mg
11. Nuspalvinantis agentas:	7 mg

* iki *** žr. 1 pavyzdį

5 pavyzdys: Palyginimo testas

Buvo atliktas 1 pavyzdžio fasuotos kompozicijos, turinčios 50 mg diklofenako kalio druskos, (C receptūra) farmakokinetinis testas, norint palyginti su panašia kompozicija, neturinčia šarminių metalų karbonatų ir rūgščiųjų karbonatų (B receptūra), ir su antrąja kompozicija tabletės formoje (A receptūra), kurią gamina Ciba-Geigy (Voltaren Rapid®), taip pat neturinčia šarminių metalų karbonatų ir rūgščiųjų karbonatų (ir A, ir B receptūrose yra 50 mg diklofenako kalio druskos). Šis palyginamasis įvertinimas buvo atliktas su tais pačiais 6 sveikais savanoriais pagal žemiau aprašytą eksperimento planą.

Eksperimento schema: Vienkartinės dozės tyrimas, naudojant tris metodus, atsitiktinai sumaišant ir išplovimui skiriant tris dienas.

Mėginių paėmimo laikai: 0 val (prieš vaisto įvedimą), 5 min, 10 min, 30 min, 45 min, 1 val, 1,5 val, 2 val, 3 val, 4 val, 6 val, 8 val po kiekvieno vaisto priėmimo.

Kraujo mėginių apdorojimas: 8MI heparinizuotuose mėgintuvėliuose, centrifuguojama 15 min. esant 1500 aps/min, padalinama į dvi frakcijas ir po to užšaldoma -20 °C temperatūroje.

Laikai: tarp poveikių išplovimui skiriamos 2 dienos.

Nustatymo metodas: HPLC, vidinis standartas, jautrumas - 10 ng/ml.

Analizės metodas

- Kolonėlė: Nova Pak C18, 3,9x150 mm, 4 μm Waters S.p.A. - Vimodrone, Italija.

- Eliuentas: NaH₂PO₄ 0,01M + 0,1 % TEA, pH 3,0 (H₃PO₄/acetonitrilas, 60/40.

- Srautas: 1,2 ml/min.
- Detektavimas: UV/275 nm.
- Temperatūra: 30 °C.
- Įleidimas: 50 al
- Analizės laikas: 16 min.

Mėginių paruošimas

Į 1 ml atitirpintos plazmos 10 ml talpos stikliniuose mėgintuvėliuose pridedama 10 al vidinio standarto tirpalo metanolyje ir flofenamo rūgšties (atitinka 1320 ng). Mėgintuvėliai maišomi Votrex maišikliu 1 min. Pridedama 0,5 ml 0,5N HCl/1N NaCl tirpalo. Šis mišinys maišomas Votrex maišikliu 1 min. Pridedama 6 ml 95/5 n-heksano/izopropanolio tirpalo. Po to mišinys vėl maišomas Votrex maišikliu dar 15 min. Centrifuguojama 15 min. esant 3000 aps/min., organinė fazė supilama į naujus 10 ml talpos stiklinius mėgintuvėlius ir kambario temperatūroje nugarinama iki sausos liekanos centrifuginiame garintuve vakuume. Liekana užpilama 200 al 70/30 acetonitrilo/vandens tirpalo, ir nuosėdos ištirpinamos veikiant ultragarsu 2 min.

Fig.1, 2 ir 3 parodyta diklofenako koncentracijos 6 savanorių kraujyje atitinkamai A, B (Ciba-Geigy palyginamoji receptūra) ir C (receptūra, atitinkanti 1 pavyzdžio kompoziciją) atvejais. Galima pastebėti, kad šio išradimo receptūros atveju veikliosios medžiagos koncentracijos kraujyje, lyginant su palyginamosiomis receptūromis, turi pastovesnį ir vienodesnį vaizdą. Ši charakteristika taip pat matoma iš fig.4, 5 ir 6, kuriose parodytos 6 savanorių vidutinės koncentracijų kraujyje reikšmės kartu su standartiniu nukrypimu.

Rezultatas yra aiškus ir netikėtas: lyginant pagal mėginio sudėtį, šio išradimo kompozicijos duoda pastovią, reprodukuojamą ir numatomą veikliojo ingrediento koncentraciją kraujyje, nepriklausomai nuo savanorio charakteristikų (svorio, amžiaus ir t.t.), o tai yra neginčijami privalumai terapiniu požiūriu.

Be to, palyginimui fig.7 duoti grafikai, rodantys 6 savanorių vidurkių reikšmes (t.y. ankstesnės fig.4, 5 ir 6); galima pastebėti, kad šio išradimo

receptūra, apart jau minėtų privalumų, duoda galimybę pasiekti didesnį piko aukštį, lyginant su kitomis receptūromis.

6 pavyzdys: Dvisluoksnė tabletė (greitas ir lėtas vaisto išsiskyrimas)

Greito išsiskyrimo sluoksnis

1. Diklofenako kalio druska:	30 mg
2. Kalio rūgštusis karbonatas	30 mg
3. Laktozė	13,2 mg
4. Kukurūzų krakmolas (intragranuliatas):	6 mg
5. Metilceliuliozė:	0,12 mg
6. Natrio laurilsulfatas:	0,06 mg
7. Kukurūzų krakmolas (ekstragranuliatas):	9 mg
8. Krospovidonas:	0,6 mg
9. Natrio karboksimetilkrakmolas:	1,5 mg
10. Magnio stearatas:	2,7 mg
11. Koloidinis silicio dioksidas:	0,6 mg

Lėto išsiskyrimo sluoksnis

1. Diklofenako kalio druska:	70 mg
2. Kalio rūgštusis karbonatas:	30,8 mg
3. Laktozė:	32,2 mg
4. Polivinilpirolidonas:	1,16 mg
5. Hidroksipropilmetilceliuliozė:	70 mg
6. Magnio stearatas:	0,84 mg
7. Koloidinis silicio dioksidas:	0,21 mg
8. Talkas:	3,92 mg
9. Polietilenglikolis:	0,56 mg

7 pavyzdys: Lašai

1. Diklofenako kalio druska:	75 g
2. Metil-p-oksibenzoatas:	2,7 g
3. Propil-p-oksibenzoatas:	0,3 g
4. Aspatramas:	37,5 g

5. Kalio rūgštusis karbonatas:	37,5 g
6. Glicerolis:	300 g
7. Etilo alkoholis:	450 g
8. Vanduo q.s.:	1500 g

Galimos modifikacijos:

- a) pridėti natrio metabisulfito (0,06 %)
- b) pridėti natrio metabisulfito (0,06 %)
mėtų esencijos (1,25 %)
žemuogių esencijos (0,75 %).

8 pavyzdys: Lašai

1. Diklofenako kalio druska:	37,5 g
2. Metil-p-oksibenzoatas:	2,7 g
3. Propil-p-oksibenzoatas:	0,3 g
4. Aspatramas:	37,5 g
5. Kalio rūgštusis karbonatas:	18,75 g
6. Sacarinas:	6,0 g
7. Glicerolis:	300 g
8. Etilo alkoholis:	450 g
9. Vanduo q.s.:	1500 g

Galimos modifikacijos:

- a) pridėti natrio metabisulfito (0,03 %)
- b) pridėti natrio metabisulfito (0,03 %)
mėtų esencijos (1,25 %)
žemuogių esencijos (0,75 %).

9 pavyzdys: Burnos skalavimo priemonė

1. Diklofenako kalio druska:	0,75 g
2. Glicerolis:	50 g
3. Sorbitolis:	12 g
4. Sacharinas:	0,5 g
5. Aspatramas:	1,0 g

6. Metil-p-oksibenzoatas:	0,5 g
7. Propil-p-oksibenzoatas:	0,1 g
8. Mėtų esencija:	1,0 g
9. Etilo alkoholis:	100 g
10. Kalio rūgštusis karbonatas:	0,33 g
11. Vanduo q.s.:	500 ml

10 pavyzdys: Guma-pasta

1. Diklofenako kalio druska:	5,0 g
2. Glicerolis:	630 g
3. Natrio benzoatas:	5,0 g
4. Silicio dioksidas (Wessalon S®-Degussa):	120 g
5. Silicio dioksidas (Sident 9®-Degussa):	80 g
6. Celiuliozės derva:	3,0 g
7. Polietilenglikolis 600:	30 g
8. Natrio lauroilsarkozinatas (arba natrio laurilsulfatas)	60 g
9. Mėtų esencija:	10 g
10. Sacharino natrio druska	1,0 g
11. Aspartamas:	3,0 g
12. Kalio rūgštusis karbonatas:	2,2 g
13. Vanduo q.s.:	1 kg

10 pavyzdys: Dantų pasta

1. Diklofenako kalio druska:	5,0 g
2. Glicerolis:	630 g
3. Natrio benzoatas:	5,0 g
4. Silicio dioksidas (Wessalon S®-Degussa):	20 g
5. Silicio dioksidas (Sident 9®-Degussa):	80 g
6. Celiuliozės derva:	3,0 g
7. Polietilenglikolis 600:	30 g
8. Natrio lauroilsarkozinatas (arba natrio laurilsulfatas)	60 g
9. Mėtų esencija:	10 g

10. Sacharino natrio druska	1,0 g
11. Aspartamas:	3,0 g
12. NaF:	1,0 g
13. Na ₂ FPO ₃	4,0 g
14. Kalio rūgštusis karbonatas:	2,2 g
15. Vanduo q.s.:	1 kg

12 pavyzdys: Tabletė

1. Diklofenako kalio druska:	50 mg
2. Manitolis:	50 mg
3. Kalio rūgštusis karbonatas	22 mg
4. Kukurūzų krakmolas (intragranuliatas):	10 mg
5. Metilceliuliozė:	0,2 mg
6. Natrio laurilsulfatas:	0,1 mg
7. Kukurūzų krakmolas (ekstragranuliatas):	15 mg
8. Krospovidonas:	1,0 mg
9. Natrio karboksimetilkrakmolas:	2,5 mg
10. Magnio stearatas:	4,5 mg
11. Koloidinis silicio dioksidas:	10 mg

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Peroralinio vartojimo farmacinės kompozicijos, kuriose yra rūgšties ir/arba druskos formos diklofenako kartu su šarminių metalų rūgščiaisiais karbonatais arba jų mišiniais ir įprastomis pagalbinėmis medžiagomis ir adjuvantais, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad minėtų šarminių metalų rūgščiųjų karbonatų arba jų mišinių kiekis sudaro mažiausiai 20 masės %, skaičiuojant pagal diklofenako masę.

2. Farmacinės kompozicijos pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad šarminių metalų rūgštieji karbonatai yra natrio ir/arba kalio rūgštieji karbonatai.

3. Farmacinės kompozicijos pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad diklofenakas yra natrio ir /arba kalio druskų formoje ir minėtieji šarminių metalų rūgštieji karbonatai yra natrio ir/arba kalio rūgštieji karbonatai.

4. Farmacinės kompozicijos pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad jose yra bent viena kvapnioji medžiaga, pasirinkta iš mėtų, anyžių ir amonio glicirizinato.

5. Farmacinės kompozicijos pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad bent vienos kvapniosios medžiagos grynos formos kiekis yra nuo 1/5 iki 3 kartų, skaičiuojant pagal rūgšties formos diklofenako kiekį.

6. Šarminių metalų rūgščiųjų karbonatų arba jų mišinių panaudojimas kartu su įprastomis pagalbinėmis medžiagomis ir adjuvantais peroralinio vartojimo farmacinių kompozicijų, kuriose yra rūgšties ir/arba druskos formos diklofenako, gamyboje b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtų šarminių metalų rūgščiųjų karbonatų arba jų mišinių kiekis sudaro mažiausiai 20 masės %, skaičiuojant pagal diklofenako masę.

7. Panaudojimas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šarminių metalų rūgštieji karbonatai yra natrio ir kalio rūgštieji karbonatai.

8. Panaudojimas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtieji šarminių metalų rūgštieji karbonatai yra natrio ir/arba kalio rūgštieji karbonatai ir diklofenakas yra natrio ir /arba kalio druskų formoje.

9. Panaudojimas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kartu su šarminių metalų karbonatais ir rūgščiaisiais karbonatais arba įvairių santykių šių druskų mišiniais yra naudojama bent viena kvapnioji medžiaga, pasirinkta iš mėtų, anyžių ir amonio glicirizinato.

10. Panaudojimas pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad bent vienos kvapniosios medžiagos grynos formos kiekis yra nuo 1/5 iki 3 kartų, skaičiuojant pagal diklofenako kiekį.

RECEPTŪRA A

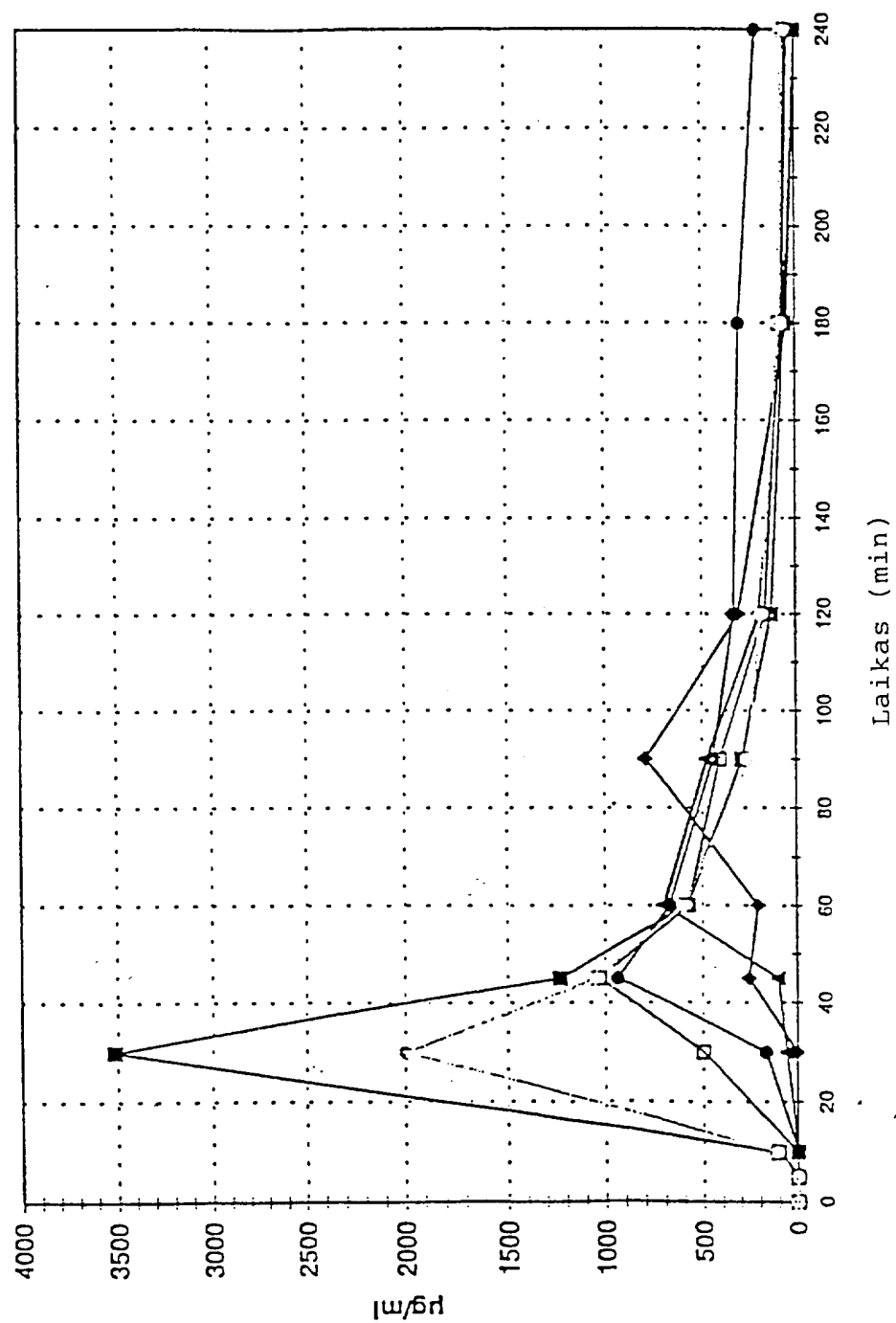


Fig.1

RECEPTŪRA B

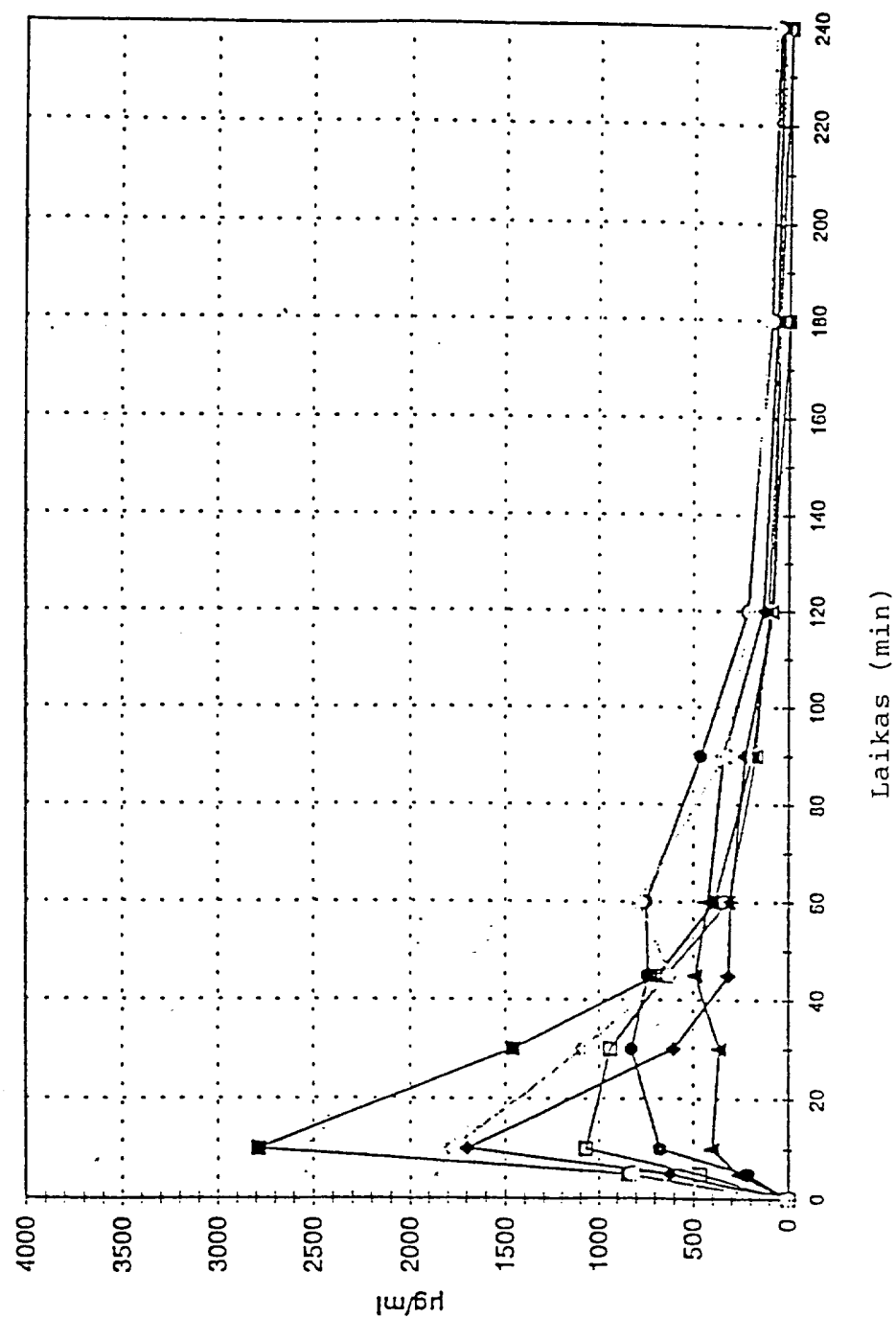


Fig. 2

RECEPTŪRA C

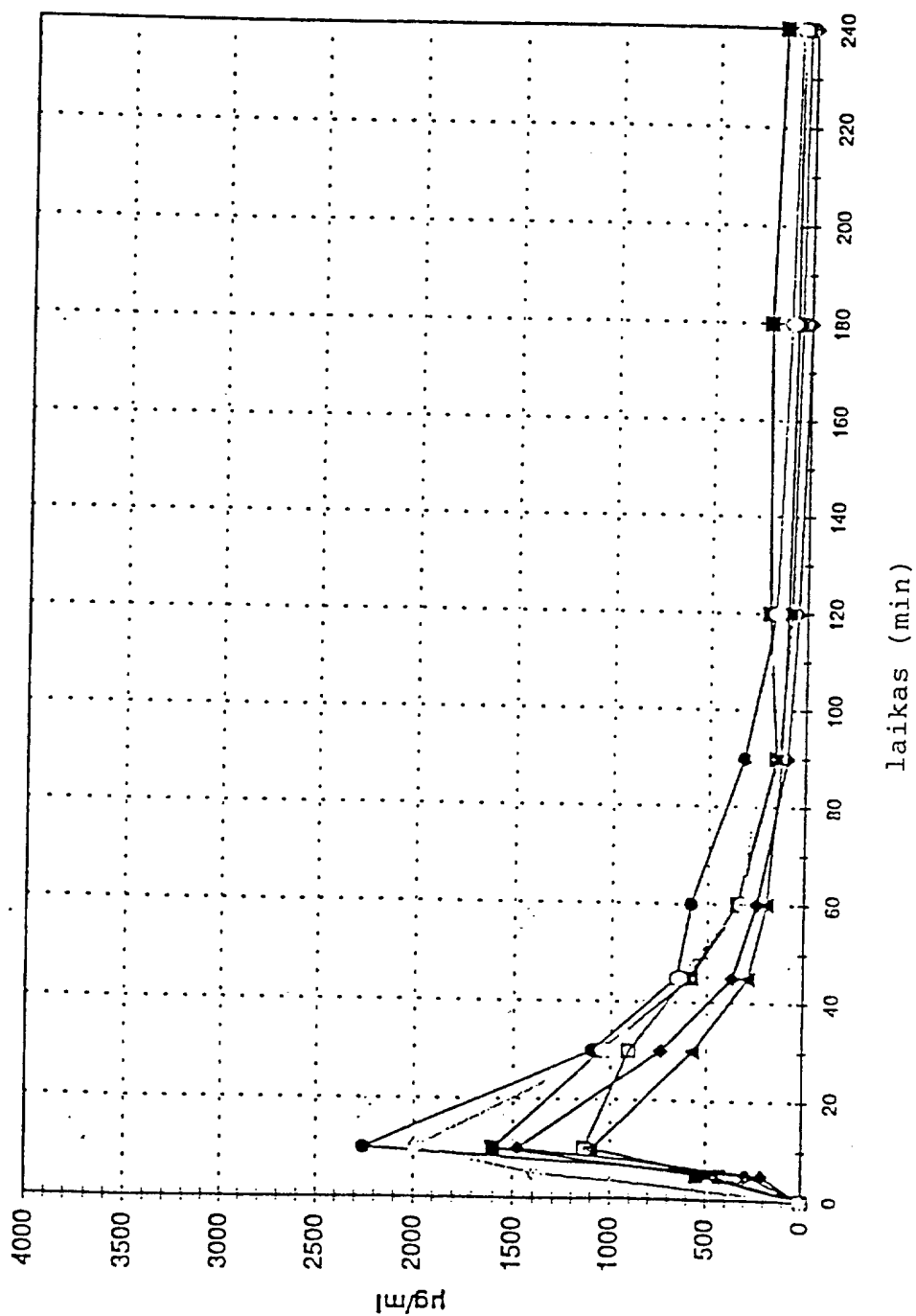


Fig. 3

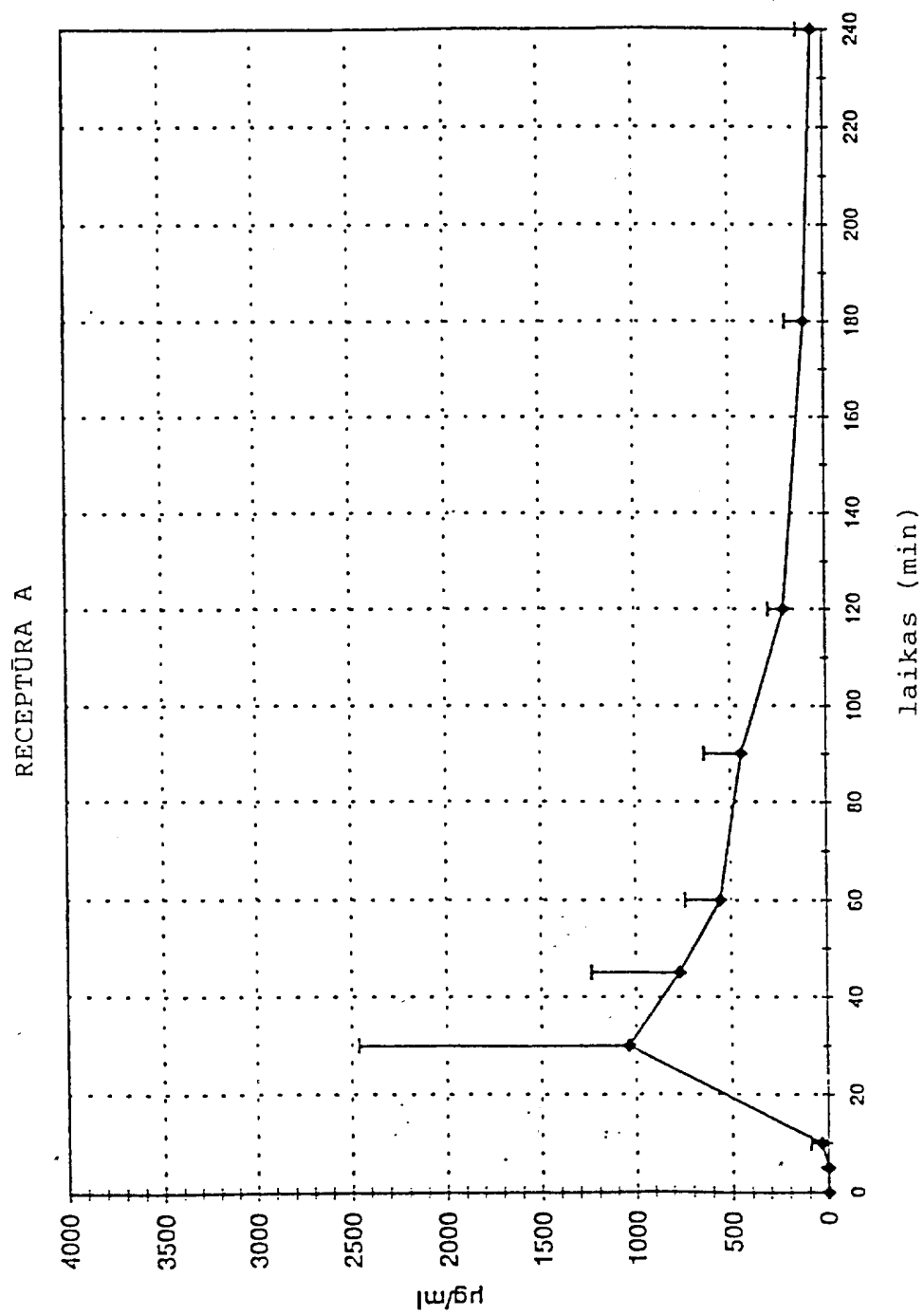


Fig. 4

RECEPTŪRA B

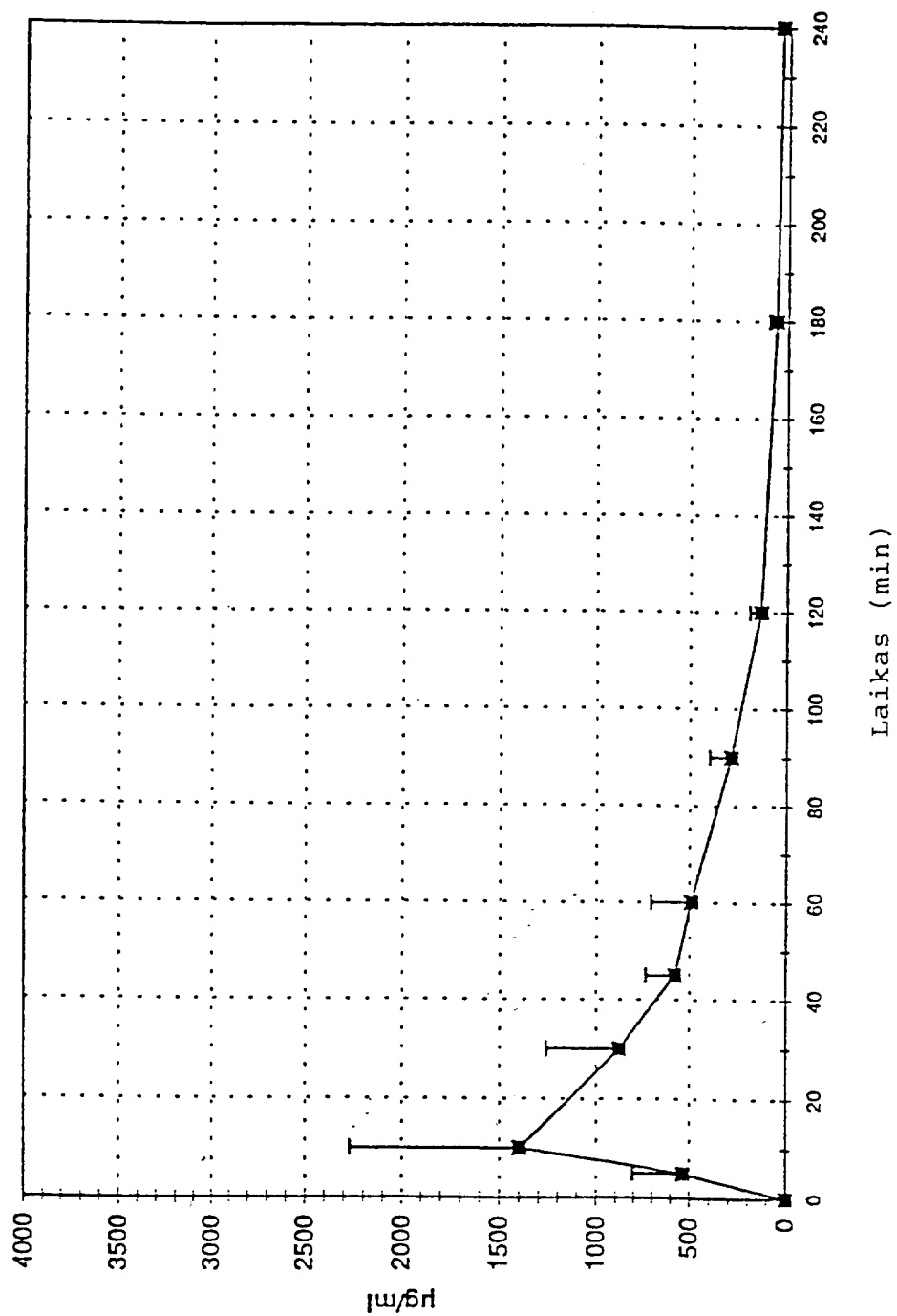


Fig. 5

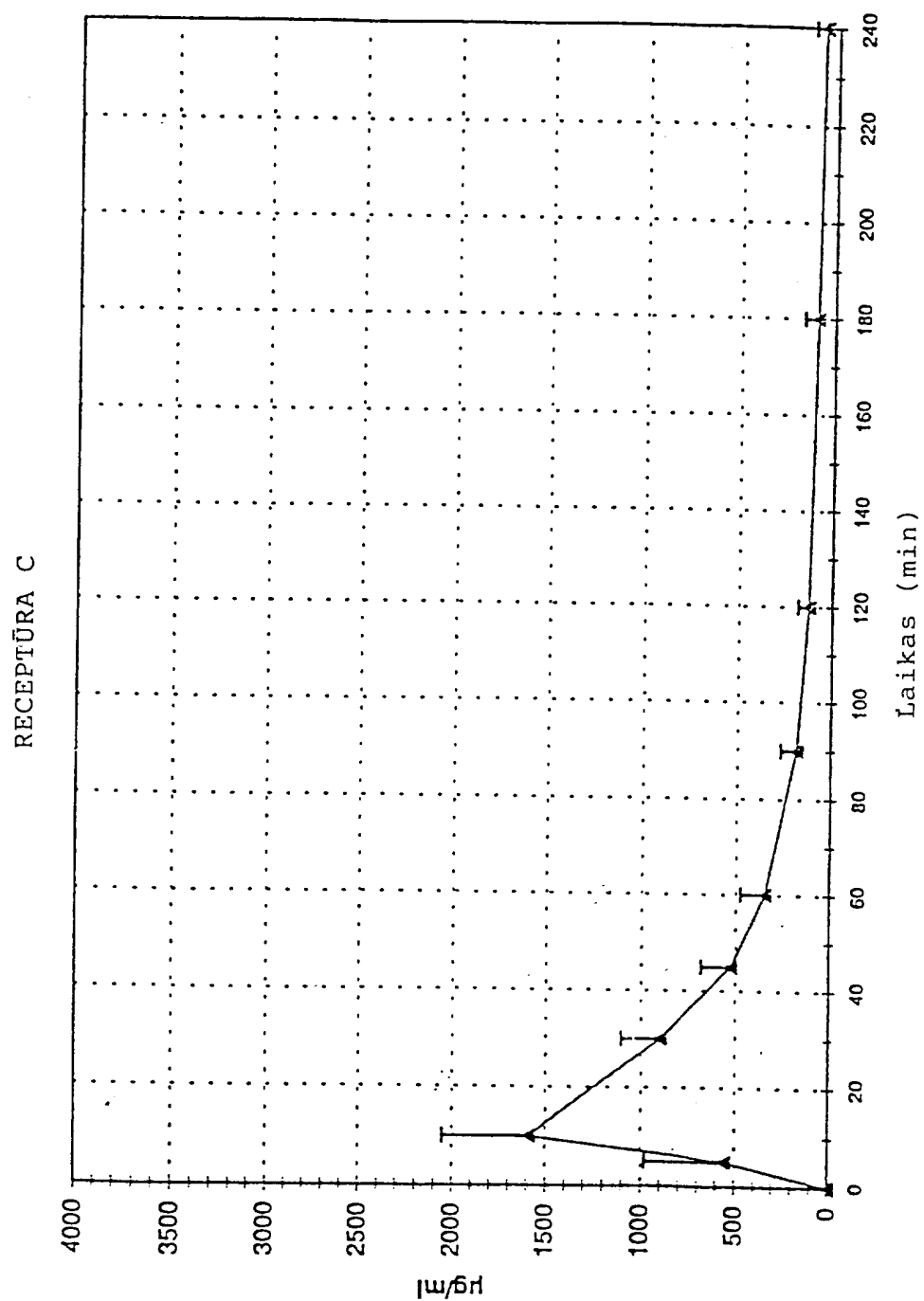


Fig. 6

RECEPTŪRA A-B-C

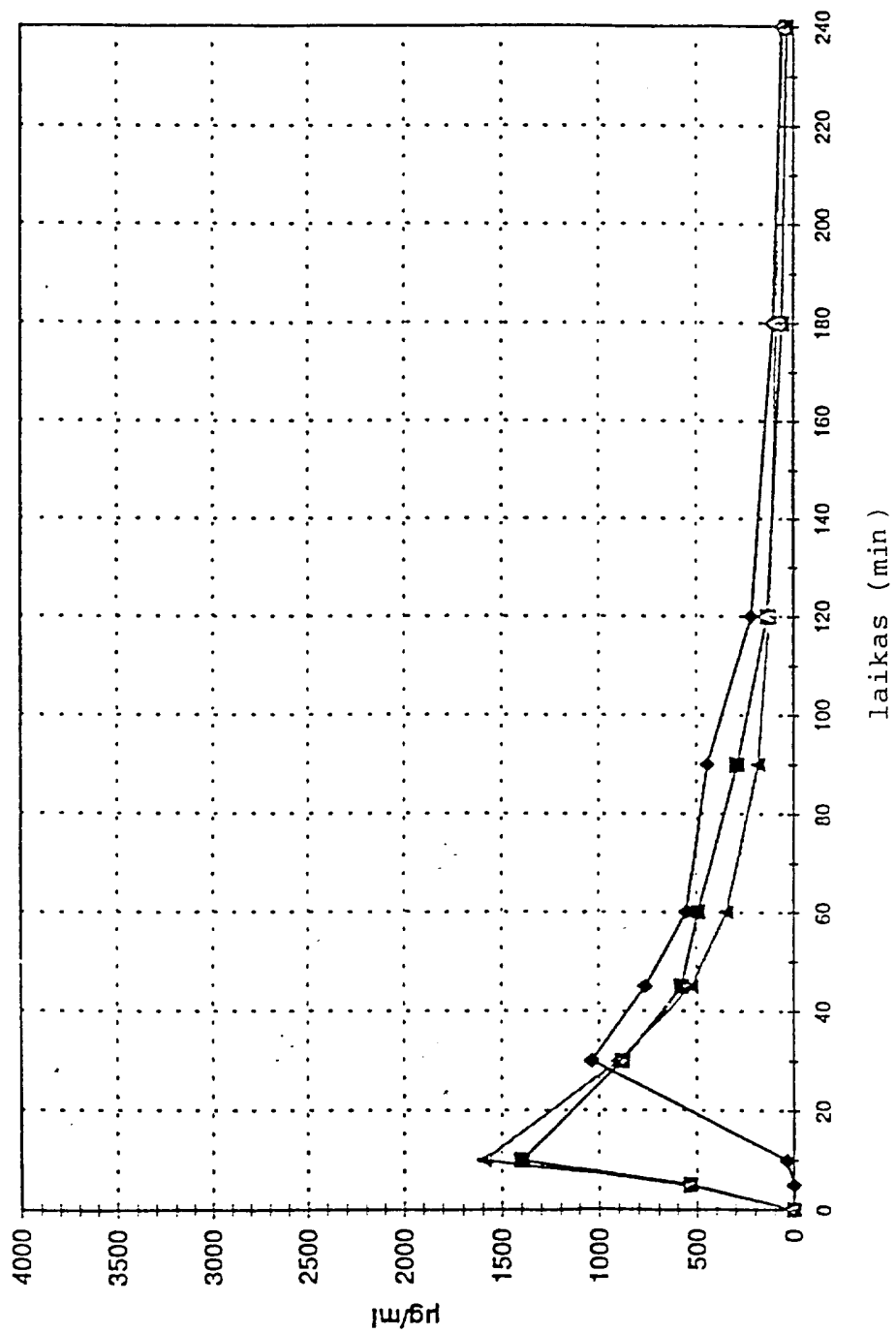


Fig. 7