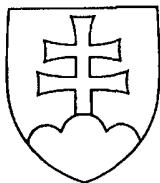


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

287645

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2011.01):

A61K 31/00
A61K 9/00

- (21) Číslo prihlášky: **1550-2003**
(22) Dátum podania prihlášky: **10. 6. 2002**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **6. 5. 2011**
Vestník ÚPV SR č.: **5/2011**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **01115807.8 60/301 250**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **28. 6. 2001 28. 6. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **EP, US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 5. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **5/2004**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **6. 4. 2011**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP02/06342**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO03/002098**
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

(73) Majiteľ: **UCB, FARCHIM, S.A., Bulle, CH;**

(72) Pôvodca: **Fanara Domenico, Wanze, BE;**
Guichaux Anthony, Kraainem, BE;
Berwaer Monique, HAM-SUR-HEURE-NALINNES, BE;
Deleers Michel, Linkebeek, BE;

(74) Zástupca: **Žovicová Viera, Mgr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Tableta obsahujúca cetirizín a pseudoefedrín a jej použitie**

(57) Anotácia:
Je opísaná tableta obsahujúca dva rôzne segmenty, z ktorých jeden segment obsahuje ako aktívnu zložku prevažne cetirizín a druhý segment obsahuje ako aktívnu zložku prevažne pseudoefedrín, a použitie tablety na výrobu lieku na prevenciu a liečbu alergických porúch.

SK 287645 B6

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka tablety obsahujúcej dva rôzne segmenty. Konkrétnejšie sa vynález týka kombinácií dvoch farmaceutických látok a jej použitia.

5

Doterajší stav techniky

Kyselina 2-[2-[4-[(4-chlórfenyl)fenylmetyl]-1-piperaziny]octová známa aj ako cetirizín a jej dihydrochloridová soľ je známa podľa patentu USA č. 4,525,358, ktorý uvádza aj jej antihistaminické vlastnosti. Zlúčeniny majú užitočné farmakologické vlastnosti. Zlúčeniny sú najmä užitočné ako antialergické, antihistaminické, bronchodilatačné a antispazmické prostriedky.

10

Niektoré dokumenty publikujú aj použitie špecifických stereoizomérov farmaceutických látok na liečbu chorôb u ľudí, pričom sa vyhýbajú nepriaznivým účinkom spojeným so zodpovedajúcou racemickou zmesou. Konkrétne medzinárodná patentová prihláška publikovaná ako WO 94/06429 a WO 94/06430 uvádza spôsob liečby stavu spôsobeného alebo podporovaného eozinofiliou alebo zvýšenou eozinofilnou funkciou u človeka, ktoré zahŕňajú podávanie určitého množstva (+) cetirizínu (respektíve (-) cetirizínu) alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli v podstate bez jeho (-) stereoizoméru (respektíve jeho (+) stereoizoméru) človeku s potrebou eozinofilnej terapie, pričom toto množstvo je dostatočné na zmiernenie eozinofilie alebo zvýšenej eozinofilnej funkcie, ale nedostatočné na spôsobenie týchto nepriaznivých účinkov.

15

20

Na druhej strane zlúčenina pseudoefedrín je všeobecne známa ako sympatomimetické liečivo uznávané ako bezpečný terapeutický prostriedok pri zmiernení upchania nosa.

Odborníkom v danej oblasti je všeobecne známe, že s kombináciami farmaceutických látok by sa malo narábať opatrne, pretože sú veľmi náchylné na spôsobovanie nepredvídateľných nepriaznivých účinkov u ľudí. V niektorých prípadoch indukujú aj účinnosť liečby, ktorá je nižšia ako účinnosť farmaceutickej látky vzatej samotej.

25

Pri liečbe alergických porúch, ako je napríklad rino-konjunktivitída spojená s peľom, treba postupovať opatrne pri kombinovaní antihistaminika a látky znižujúcej prekrvenie, nielen na zvýšenie celkovej účinnosti liečby, t. j. percenta dní počas celého liečebného obdobia, keď nie sú prítomné symptómy kýchania, nádchy, upchaného nosa, slzenia, nazálneho a očného pruritu, alebo keď sú nanajvýš len mierne, ale aj aby sa zabránilo možným nepriaznivým účinkom ako nespavosť a bolesti hlavy.

30

Niekoľko patentových prihlášok už publikovalo binárne a/alebo ternárne kombinácie farmaceutických látok v špecifických množstvách s cieľom liečiť rôzne choroby u ľudí. Konkrétne patent Spojeného kráľovstva 2 311 940 a európska patentová prihláška 0 811 374 publikujú farmaceutickú kompozíciu obsahujúcu cetirizín a pseudoefedrín; patent USA 6,171,618 publikuje liekovú formu obsahujúcu cetirizín ako okamžité uvoľňovanú zložku a pseudoefedrín ako zložku s riadeným uvoľňovaním, kde časť pseudoefedrínu možno zahrnúť ako zložku s okamžitým uvoľňovaním.

35

Konkrétnejšie medzinárodná patentová prihláška WO 98/41194 publikuje farmaceutickú kompozíciu, ktorú možno podávať orálne a ktorá umožňuje okamžité uvoľňovanie prvej aktívnej látky a predĺžené uvoľňovanie tej istej alebo druhej aktívnej látky, ktorá zahŕňa

40

A. aspoň jednu vrstvu zahŕňajúcu aktívnu látku a pomocné látky, ktoré umožňujú okamžité uvoľňovanie tejto aktívnej látky po podaní, a

B. aspoň jednu druhú vrstvu, ktorá umožňuje riadené uvoľňovanie tej istej alebo druhej aktívnej látky, pričom táto vrstva je farmaceutickou kompozíciou obsahujúcou 5 až 60 % hmotnostných (vzhľadom na celkovú hmotnosť kompozície) aspoň jednej pomocnej látky vybranej spomedzi inertných základných materiálov, hydrofilných základných materiálov, lipidových základných materiálov, zmesi inertných základných materiálov a lipidových základných materiálov, zmesi hydrofilných základných materiálov a inertných základných materiálov; a 5 až 50 % hmotnostných (vzhľadom na celkovú hmotnosť kompozície) aspoň jedného alkaliizačného prostriedku rozpustného vo vodnej fáze za podmienok fyziologického pH.

45

Vďaka prítomnosti alkaliizačného prostriedku táto kompozícia vykazuje dobrý profil stability.

50

Podstata vynálezu

Prekvapujúco sa zistilo, že takú farmaceutickú kompozíciu možno pripraviť pridaním menej ako 5 % alkaliizačného prostriedku alebo bez alkaliizačného prostriedku.

55

Takto sa získala tableta so špecifickým uvoľňovaním na pomalé uvoľňovanie pri užívaní dvakrát denne (12 hodín), hoci farmaceutická kompozícia obsahujúca viac ako 5 % alkaliizačného prostriedku umožňuje dávkovanie raz za deň.

Napriek skutočnosti, že sa pridalo menšie množstvo alkalizačného prostriedku, tableta podľa vynálezu tiež vykazuje dobrý profil stability.

Cieľom predloženého vynálezu je teda poskytnúť užitočnú kombináciu farmaceutických látok na liečbu rôznych porúch u ľudí, pričom táto kombinácia je schopná zvýšiť účinnosť tejto liečby v porovnaní s účinnosťou každej látky samotnej, pričom sa zabráni nepriaznivým účinkom počas tejto liečby.

Ďalším cieľom predloženého vynálezu je poskytnúť takú užitočnú kombináciu farmaceutických látok, keď príslušnou liečbou je terapia - napríklad rinitídy, prechladnutia, chrípky a symptómov podobných symptómom prechladnutia a chrípky.

Predložený vynález zahŕňa použitie tablety podľa vynálezu na výrobu lieku na liečbu poruchy vybranej spomedzi rinitídy, prechladnutia, chrípky, symptómov podobných symptómom prechladnutia a chrípky u človeka, ktorý zahŕňa podanie tablety obsahujúcej účinné množstvo pseudoefedrínu, jeho jednotlivého optického izoméru alebo farmaceuticky prijateľnej soli a účinné množstvo cetirizínu, jeho jednotlivého optického izoméru alebo farmaceuticky prijateľnej soli človeku s potrebou takej terapie.

Pojem „liečba poruchy vybranej spomedzi rinitídy, prechladnutia, chrípky, symptómov podobných symptómom prechladnutia a chrípky u človeka“ v tu používanom význame znamená poskytnutie úľavy od symptómov kýchania, rinorey, upchania nosa, nazálneho a očného pruritu, slzenia a podobne.

Pojem „farmaceuticky prijateľné soli“ v tu používanom význame vzhľadom na cetirizín znamená nielen adičné soli s netoxickými organickými a anorganickými kyselinami, ako je kyselina octová, citrónová, jantárová, askorbová, chlorovodíková, bromovodíková, sírová, fosforečná a podobne, ale aj ich kovové soli (napríklad sodné alebo draselné soli), amónne soli, soli s amínmi a soli s aminokyselinami.

Pojem „farmaceuticky prijateľná soľ“ v tu používanom význame vzhľadom na pseudoefedrín znamená menovite jeho hydrochlorid a sulfát a ekvivalentné netoxické soli.

Pojem „jednotlivý optický izomér“ v tu používanom význame znamená, keď má molekula centrum asymetrie, jej ľavotočivé a pravotočivé enantioméry. Ako je všeobecne známe v danej oblasti techniky, čistenie takých enantiomérov je pomerne náročným procesom v závislosti od vybraného spôsobu prípravy zlúčeniny a optickej čistoty východiskovej látky. Preto pojem „jednotlivý optický izomér“ v tu používanom význame znamená, že daná zlúčenina obsahuje najmenej 90 % a výhodne najmenej 95 % hmotnostných daného jednotlivého (buď pravo- alebo ľavotočivého) optického izoméru a najviac 10 % a výhodne najviac 5 % hmotnostných druhého jednotlivého (ľavo- alebo pravotočivého) optického izoméru. Každý jednotlivý optický izomér možno získať z jeho racemickej zmesi použitím konvenčných prostriedkov, ktoré sú publikované v britskej patentovej prihláške č. 2,225,321. Okrem toho možno každý jednotlivý optický izomér pripraviť z racemickej zmesi enzymatickým biokatalytickým rozdelením, ako je publikované v patentoch USA č. 4,800,162 a 5,057,427.

Výhodnými zlúčeninami pre cetirizín sú racemát kyseliny 2-[2-[4-[(4-chlórfenyl)fenylmetyl]-1-piperaziny]etoxy]octovej a jeho dihydrochlorid, ktorý je všeobecne známy ako cetirizín dihydrochlorid, a jeho ľavotočivé a pravotočivé enantioméry (levocetirizín a dextrocetirizín).

V tejto prihláške pojem „pseudoefedrín“ znamená pseudoefedrín samotný, jeho jednotlivý optický izomér alebo farmaceuticky prijateľnú soľ.

V tejto prihláške pojem „cetirizín“ znamená cetirizín samotný (racemát kyseliny 2-[2-[4-[(4-chlórfenyl)fenylmetyl]-1-piperaziny]etoxy]octovej), jeho jednotlivý optický izomér, akúkoľvek zmes optických izomérov alebo farmaceuticky prijateľnú soľ.

Tableta podľa vynálezu obsahuje najmenej dva rôzne segmenty, z ktorých jeden segment obsahuje ako aktívnu zložku prevažne cetirizín a z ktorých druhý segment obsahuje ako aktívnu zložku prevažne pseudoefedrín, pričom pseudoefedrínový segment zahŕňa od 108 do 132 mg pseudoefedrínu a cetirizínový segment zahŕňa od 4,5 do 5,5 mg cetirizínu a styčná plocha pseudoefedrínového segmentu a cetirizínového segmentu je od 20 do 150 mm², pričom tieto segmenty sú zložené a vytvorené tak, aby farmakokinetické profily cetirizínu a pseudoefedrínu boli v podstate rovnaké ako v liekovej forme obsahujúcej každý z nich ako jedinou aktívnu zložku v rovnakom množstve s podmienkou, že tableta obsahuje menej ako 5 % hmotnostných, vzhľadom na celkovú hmotnosť tablety, alkalizačného prostriedku.

Pod pojmom „segment“ chápeme diskretný objem farmaceutickej kompozície obsahujúcej aktívne liečivo a jednu alebo viacero farmaceuticky prijateľných pomocných látok. Segment tablety môže tvoriť napríklad vrstevnatú alebo viacvrstvovú tabletu (t. j. vrstvu dvojvrstvovej tablety) alebo jadro tablety alebo obal plne alebo čiastočne pokrývajúci jadro tablety. Segmentom môže byť aj častica plne alebo čiastočne pokrytá obalom alebo obal plne alebo čiastočne pokrývajúci časticu.

Pod „v podstate neobsahujúci“ alebo „v podstate bez“ rozumieme menej ako 5 %, výhodne menej ako 3 % hmotnostné. S väčšou výhodou to znamená menej ako 0,5 % a s ešte väčšou výhodou menej ako 0,2 % hmotnostného.

V tablete podľa vynálezu pseudoefedrínový segment výhodne v podstate neobsahuje cetirizín, čím sa myslí obsah cetirizínu v pseudoefedrínovom segmente menej ako 5 %, výhodne menej ako 3 % a s väčšou výhodou menej ako 0,5 %. V tablete podľa vynálezu cetirizínový segment výhodne v podstate neobsahuje

pseudoefedrín, čím sa myslí obsah pseudoefedrínu v cetirizínovom segmente menej ako 5 %, výhodne menej ako 3 % a s väčšou výhodou menej ako 0,5 %.

Podľa vynálezu je styčná plocha pseudoefedrínového segmentu a cetirizínového segmentu od 20 do 150 mm². Styčnou plochou rozumieme vypočítanú styčnú plochu medzi dvoma segmentmi bez ohľadu na typ tablety (okružla, podlhovastá, štvorcová, kaplet...) alebo typ kontaktu.

V ďalšom uskutočnení vynálezu tableta ďalej zahŕňa bariérový segment, kde tento bariérový segment oddeľuje cetirizínový segment a pseudoefedrínový segment. Bariérový segment obsahuje materiály známe odborníkom v danej oblasti.

V ďalšom uskutočnení vynálezu pseudoefedrínový segment zahŕňa menej ako 5 % hmotnostných (vzhľadom na celkovú hmotnosť pseudoefedrínového segmentu) alkalizačného prostriedku.

Alkalizačný prostriedok, ktorý možno použiť podľa predloženého vynálezu, by mal byť pokiaľ možno rozpustný vo vodnej fáze za podmienok fyziologického pH. Alkalizačný prostriedok možno vybrať spomedzi hydroxidov, uhličitanov, hydrogenuhličitanov a fosforečnanov alkalických kovov alebo kovov alkalických zemín, boritanu sodného, ako aj bázických solí organických kyselín (napríklad citran sodný). Na druhej strane soli nerozpustné vo vode za podmienok fyziologického pH, ako je napríklad hydrogenfosforečnan vápenatý, nie sú podľa predloženého vynálezu vhodné.

V ďalšom uskutočnení vynálezu tableta zahŕňa viacero pseudoefedrínových segmentov.

Pseudoefedrínový segment tablety je výhodne vo forme kompresného obalu alebo alternatívne vo forme striekaného obalu. Pod pojmom „kompresný obal“ rozumieme malú tabletu využitú ako súčasť kompresie druhej tablety a kde sa táto malá tableta nachádza takmer v strede a zvyšok prášku je komprimovaný zvonku. Pod pojmom „striekaný obal“ rozumieme vonkajší obal tablety, kde obalovací prípravok obsahuje aktívnu látku.

Pseudoefedrínový segment tablety výhodne obsahuje inertné farmaceutické pomocné látky v množstve 0,75- až 4,5-násobku hmotnosti pseudoefedrínu samotného a s väčšou výhodou 1- až 3-násobku.

Cetirizínový segment tablety výhodne obsahuje inertné farmaceutické pomocné látky v množstve 5- až 30-násobku hmotnosti cetirizínu samotného a s väčšou výhodou 10- až 20-násobku.

Pomer celkového množstva prítomných inertných farmaceutických pomocných látok k celkovému súhrnnému množstvu všetkých aktívnych látok je výhodne medzi 2 a 6 podľa hmotnosti. Najlepšie výsledky sa získali s pomerom približne 3.

V tablete podľa vynálezu je hmotnostný pomer pseudoefedrínu k cetirizínu medzi 12 a 30. Najlepšie výsledky sa získali s pomerom približne 24.

Vo výhodnej tablete pseudoefedrínový segment obsahuje približne 108 až 132 mg a výhodne 120 mg pseudoefedrínu a cetirizínový segment obsahuje približne 4,5 až 5,5 mg a výhodne 5 mg cetirizínu.

Vo výhodnom uskutočnení vynálezu je pseudoefedrínovým segmentom prípravok s pomalým uvoľňovaním. Pod „pomalým uvoľňovaním“ rozumieme uvoľňovanie 20 až 60 % za 1 hodinu a viac ako 70 % za 6 hodín alebo 40 až 80 % za 2 hodiny a viac ako 70 % za 6 hodín v 500 ml vody (HCl 0,1 N) v aparátúre USP 1 (37 °C, 100 ot./min.).

Vo výhodnom uskutočnení vynálezu je cetirizín vo forme s okamžitým uvoľňovaním. Pod „okamžitým uvoľňovaním“ rozumieme uvoľňovanie viac ako 70 % za 30 minút v 500 ml vody (HCl 0,1 N) v aparátúre USP 1 (37 °C, 100 ot./min.).

Hmotnosť tablety je od 200 do 800 mg a výhodne od 300 do 600 mg.

Tableta podľa vynálezu výhodne obsahuje množstvo cetirizínu, ktoré pri podaní ľudskému subjektu dáva plochu pod krivkou cetirizínovej koncentrácie v plazme oproti času, ktorá je medzi 80 % a 125 % plochy pod krivkou cetirizínovej koncentrácie v plazme oproti času pozorovanej, keď sa tomu istému ľudskému subjektu podá tableta s okamžitým uvoľňovaním cetirizín dihydrochloridu obsahujúca toto množstvo cetirizínu s rovnakou dávkou cetirizínu.

Tableta podľa vynálezu výhodne obsahuje množstvo pseudoefedrínu, ktoré pri podaní ľudskému subjektu dáva plochu pod krivkou pseudoefedrínovej koncentrácie v plazme oproti času, ktorá je medzi 80 % a 125 % plochy pod krivkou pseudoefedrínovej koncentrácie v plazme oproti času pozorovanej, keď sa tomu istému ľudskému subjektu podá tableta s postupným uvoľňovaním pseudoefedrínu obsahujúca toto množstvo pseudoefedrínu.

Pseudoefedrínové/cetirizínové liekové formy podľa tohto vynálezu poskytujú pseudoefedrínové a cetirizínové krvné alebo plazmové hladiny, ktoré sú ekvivalentné hladinám spôsobeným podaním oddelených pseudoefedrínových a cetirizínových prípravkov s riadeným uvoľňovaním.

Vhodným 120 mg pseudoefedrínovým prípravkom s riadeným uvoľňovaním je produkt predávaný pod obchodným názvom „SUDAFED 12 hr tablets“ (Warner-Lambert Consumer Products; opísaný v 2001 Physician's Desk Reference). Vhodným cetirizínovým prípravkom s riadeným uvoľňovaním je 5 mg cetirizín s okamžitým uvoľňovaním (ZYRTEC®), ktorý predáva UCB, S.A. a PFIZER.

Ako test in vivo ekvivalencie sa uskutočnil nasledujúci pokus. Skupina najmenej 12 zdravých ľudských subjektov sa rozdelí do 2 skupín. Jednej skupine sa podáva orálne lieková forma pseudoefedrínu/cetirizínu

podľa tohto vynálezu a druhej skupine sa podáva SUDAFED 12 hr 120 mg kaplet (alebo ekvivalent) a 5 mg produkt predávaný pod obchodným názvom ZYRTEC tablet. Subjektom sa v pravidelných intervaloch po podaní odoberá krv a pripravuje sa plazma.

Na určenie koncentrácie pseudoefedrínu a cetirizínu v každej vzorke sa použije HPLC alebo LC/MS alebo LC/MS/MS.

Po približne jednom týždni sa subjektom, ktorí pôvodne dostali liekovú formu pseudoefedrínu/cetirizínu, podá prípravok s riadeným uvoľňovaním pseudoefedrínu a prípravok s riadeným uvoľňovaním cetirizínu. Subjekty, ktoré pôvodne dostávali prípravok s riadeným uvoľňovaním pseudoefedrínu a prípravok s riadeným uvoľňovaním cetirizínu, teraz dostávajú kombináciu liekovú formu pseudoefedrínu a cetirizínu. Zmerajú sa plazmové koncentrácie pseudoefedrínu a cetirizínu. Pre každý subjekt sa pripraví závislosť plazmového pseudoefedrínu oproti času a závislosť plazmového cetirizínu oproti času.

C_{MAX} cetirizínu je maximálna plazmová koncentrácia cetirizínu. C_{MAX} cetirizínu pre kombináciu liekovú formu sa vydelí C_{MAX} pre prípravok s okamžitým uvoľňovaním cetirizínu pre každý subjekt a určí sa priemerný pomer C_{MAX}. Pseudoefedrín-cetirizínové liekové formy podľa tohto vynálezu dávajú priemerný pomer C_{MAX} od 0,8 do 1,25.

Určí sa plocha pod krivkou plazmovej koncentrácie cetirizínu oproti času (AUC - area under curve) pre kombináciu liekovú formu a tabletu s riadeným uvoľňovaním cetirizínu. AUC cetirizínu pre kombináciu liekovú formu sa vydelí AUC pre prípravok s okamžitým uvoľňovaním cetirizínu pre každý subjekt a určí sa priemerný pomer AUC.

Priemerné pseudoefedrín-cetirizínové liekové formy podľa tohto vynálezu dávajú priemerný pomer AUC od 0,8 do 1,25 a okrem toho 90 % intervalov spoľahlivosti je medzi 0,8 a 1,25.

Podobne sa získa priemerný pomer AUC pre pseudoefedrín. Pseudoefedrín-cetirizínové liekové formy podľa tohto vynálezu dávajú priemerný pomer AUC pseudoefedrínu od 0,8 do 1,25 a okrem toho 90 % intervalov spoľahlivosti je medzi 0,8 a 1,25.

Plazmová analýza cetirizínu a pseudoefedrínu je nasledovná. Množstvo krvi dostatočné na získanie minimálne 5 ml plazmy (dve dávky po 2,5 ml) na analýzu farmakokinetiky cetirizínu a pseudoefedrínu sa bude odoberať do heparinizovaných skúmaviek v nasledovných časoch: 0 (hneď pred podaním), 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36 a 48 hodín po podaní. Podľa uváženia výskumného pracovníka možno subjekty prepustiť po 12 hodinovej vzorke v dňoch 9 a 25. Vzorky sa budú centrifugovať pri približne 4 °C a plazma sa uloží vo vhodne označených polypropylénových skúmavkách uzavretých závitovým uzáverom pri -20 °C do 1 hodiny od odberu. Vzorky od každého jednotlivého subjektu sa budú uchovávať spoločne pre daný subjekt.

AUC predstavuje plochu pod krivkou, C_{max} predstavuje maximálnu zistenú koncentráciu a T_{max} predstavuje čas potrebný na získanie C_{max}.

V tablete podľa vynálezu je veľkosť častice prítomného pseudoefedrínu volená tak, aby mala index tečenia menší ako 25. Pod „indexom tečenia“ rozumieme index tekutosti zodpovedajúci priemeru najmenšej diery, cez ktorú vzorka prejde v troch testoch z troch (zariadenie od firmy Hanson Research Corporation Chatsworth).

Určenie veľkosti častíc sa uskutoční pomocou prúdového osievania za nasledujúcich podmienok: jednotlivé sítá podľa ASTM E11, 10 g látky, použitým zariadením je prúdové sito Alpine, použije sa nízky tlak, výhodne 250 mm H₂O (medzi 100 - 300 mm H₂O), čas osievania je 5 minút a pomocnou látkou je 0,30 g antistatického prostriedku na 10 g látky a výhodne Aerosil R 972 (Degussa).

V tablete podľa vynálezu je veľkosť častice prítomného pseudoefedrínu volená tak, aby mala sadavosť menej ako 30 ml. Sadavosť (V₁₀ - V₅₀₀) sa meria podľa Eur. Pharm. 2.9.15.

V tablete podľa vynálezu má najviac 10 % prítomného pseudoefedrínu veľkosť častíc menšiu ako 100 μm. S väčšou výhodou je veľkosť častíc pseudoefedrínu taká, že najmenej 95 % častíc je menších ako 500 μm a najviac 15 % je menších ako 106 μm.

Najlepšie výsledky sa získali s tabletou, kde bol pseudoefedrín kryštalický.

Tableta podľa výhodného uskutočnenia vynálezu zahŕňa ako hydrofilný polymér éterový derivát metylcelulózy a výhodne substituovanú hydroxylovanú metylcelulózu.

Viskozita éterového derivátu metylcelulózy sa meria podľa metódy opísanej v monografiách Eur. Pharm. alebo podľa metódy USP č. <911>.

Najlepšie výsledky sa získali s produktom predávaným pod ochrannou známkou Methocel K15 MCR, čo je hydroxypropylmetylcelulóza (metoxyl: 19 - 24 %, hydroxypropyl: 7 - 12 %), chloridy: max. 0,5 %; so zdanlivou viskozitou 11 000 až 21 000 mPa (=cP) a veľkosťou častíc min. 90 % < 100 ôk na palec.

Pomer hydroxypropylmetylcelulózy (HPMC) k pseudoefedrínu je výhodne medzi 0,5 až 2 podľa hmotnosti.

V tablete podľa výhodného uskutočnenia vynálezu obsahuje cetirizínový segment aj dezintegrátor, výhodne menej ako 5 % hmotnostných cetirizínového segmentu a s najväčšou výhodou v rozmedzí od 1 do 5 %. Príkladmi vhodných dezintegrátorov sú sodný glykolát škrobu, natrium kroskarmelóza (zosieťovaná karbo-

xymetylcelulóza), polyvinylpyrolidónové deriváty, krospondón (polyplasdone XL, PLP XL). Najlepšie výsledky sa získali, keď bola dezintegrátorom zosieťovaná karboxymetylcelulóza.

Vo výhodnom uskutočnení tablety obsahuje cetirizínový segment pomocné látky vrátane polyhydroxylovej zlúčeniny s molekulovou hmotnosťou menej ako 400. Polyhydroxylovou zlúčeninou je výhodne cukor. Cukrom je s najväčšou výhodou laktóza.

Výhodnejším uskutočnením vynálezu je tableta, ktorá je dvojvrstvovou tabletou, pričom cetirizínový segment je jednou vrstvou a pseudoefedrínový segment je druhou vrstvou. Hmotnostný pomer pseudoefedrínovej vrstvy k cetirizínovej vrstve je od 0,25 do 10 a s najväčšou výhodou od 2 do 6.

Vo výhodnom uskutočnení má vonkajší povrch každej z dvoch vrstiev iný tvar. Tableta má výhodne prvý povrch, ktorý je pseudoefedrínovou vrstvou, ktorá má viacero polomerov zakrivenia, s najväčšou výhodou tri. Tableta má výhodne druhý povrch, ktorý je cetirizínovou vrstvou, ktorá má jediný polomer zakrivenia. Polomer zakrivenia je definovaný v American Pharmaceutical Association (Tableting Specification Manual, 4. vydanie, 2215 Constitution Avenue, NW, Washington, DC 20037-2985, s. 45 a 46); rádius dutinky je jediný oblúk vytvorený od osi tablety cez priemer tablety, vedľajšiu os alebo hlavnú os; rádius dutinky tvorí profil dutinky; dutinka je preliačina alebo konkavita na konci špičky raznice; hlavná os: dĺžka tvarovanej tablety, vedľajšia os je šírka tvarovanej tablety.

Tableta môže zahŕňať ďalšiu obalovú vrstvu. Alternatívne môže obalová vrstva pôsobiť ako prostriedok maskujúci chuť. Príkladmi vhodných prostriedkov maskujúcich chuť sú deriváty celulózy (metyl-, karboxymetyl-, hydroxymetyl-, hydroxyetyl-, hydroxymetylpropylcelulóza) vinylderiváty (polyvinylalkohol, polyvinylacetát), akrylové a metakrylové deriváty (Eudragits[®]), maleínové kopolyméry, polyoxyetylénglykoly, prírodné živice (žein, gummy).

Tableta môže obsahovať aj niektoré farmaceuticky prijateľné plnivé ako pomocné látky. Príkladmi vhodných plnív sú škrob a deriváty, laktóza, manitol, sacharóza, glukóza, sorbitol, fosforečnany vápenaté, maltodextríny, polyvinylpyrolidón, polyetylénglykoly, mikrokryštalická celulóza, organické kyseliny.

Vo výhodnom uskutočnení vynálezu je tableta balená v obalovom materiáli chrániacom pred vlhkosťou a kyslíkom.

V tablete podľa predloženého vynálezu obsahuje pseudoefedrínový segment aspoň jednu pomocnú látku vybranú spomedzi inertných základných materiálov, hydrofilných základných materiálov, lipidových základných materiálov, zmesi inertných základných materiálov a lipidových základných materiálov, zmesi hydrofilných základných materiálov a lipidových základných materiálov, zmesi hydrofilných základných materiálov a inertných základných materiálov.

Tablety podľa výhodného uskutočnenia predloženého vynálezu zahŕňajú základné pomocné látky vybrané spomedzi inertných, hydrofilných a lipofilných základných materiálov.

Príkladmi inertných základných materiálov, ktoré možno použiť podľa predloženého vynálezu, sú: polyvinylchlorid, polyetylén, vinylacetát/vinylchloridové kopolyméry, polymetylmakryláty, polyamidy, silikóny, etylcelulóza, polystyrén a podobne.

Príkladmi hydrofilných základných materiálov, ktoré možno použiť podľa predloženého vynálezu, sú celulózové deriváty (hydroxypropylmetylcelulóza, hydroxyetylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, metylcelulóza a podobne), necelulózové polysacharidy (galaktomanány, guarový polysacharid, rohovníkový manogalaktán, arabská guma, sterkulová guma, agar, algináty a podobne) a polyméry kyseliny akrylovej (karbopoly 934P a 974P a podobne). Hydrofilné základné materiály výhodne používané podľa predloženého vynálezu sú hydroxypropylmetylcelulózy, napríklad zlúčeniny predávané pod ochrannou známkou METHOCEL K alebo E.

Príkladmi lipidových základných materiálov, ktoré možno použiť podľa predloženého vynálezu, sú glyceridy (mono-, di- alebo triglyceridy: stearín, palmitín, laurín, myristín, hydrogenovaný ricínový alebo bavlníkový olej, precírol a podobne), masné kyseliny a alkoholy (kyselina stearová, kyselina palmitová, kyselina laurová; stearylalkohol, cetylalkohol, cetostearylalkoholy a podobne), estery masných kyselín (monostearáty propylénglykolu a sacharózy, distearát sacharózy a podobne) a vosky (biely vosk, vorvaní vosk a podobne).

Popri skôr uvedených komponentoch tableta podľa predloženého vynálezu môže obsahovať aj iné pomocné látky, ako sú riedidlá (napríklad: Emcompress, laktóza a podobne), spojivá (Avicel, škroby, polyvinylpyrolidón a podobne), dezintegrátory (škroby a modifikované škroby, celulózové deriváty, algové deriváty, pektíny a podobne), lubrikanty (mastenec, stearan horečnatý, koloidný oxid kremičitý a podobne), prostriedky maskujúce chuť (α -cyklodextrín, β -cyklodextrín, γ -cyklodextrín a ich alkylované deriváty), príchuť alebo farbivá, ako aj obalovacie prostriedky (napríklad: celulózové deriváty, metakrylové živice, polyvinylchlorid, nylony a podobne).

Na realizáciu spôsobu liečby podľa vynálezu by opísaná tableta mala obsahovať účinné množstvo cetirizínu a pseudoefedrínu. Účinné množstvo možno ľahko určiť pomocou konvenčných techník a pozorovaním výsledkov získaných za analogických podmienok. Pri určovaní účinného množstva sa zvažuje niekoľko faktorov vrátane (ale nielen) nasledujúcich: druh pacienta; jeho veľkosť, vek a všeobecný zdravotný stav; konkrétna choroba; stupeň rozšírenia alebo závažnosť choroby; odozva individuálneho pacienta; konkrétna po-

dávaná zlučenina; režim podávania; biologická dostupnosť charakteristická pre podávaný prípravok; vybraný dávkový režim; a použitie súbežnej medicíny.

Okrem toho by príslušné pomery cetirizínu a pseudoefedrínu v tablete mali byť výhodne také, aby tableta obsahovala približne 0,25 až približne 2,5 percenta hmotnostného cetirizínu a približne 10 až približne 45 percent hmotnostných pseudoefedrínu.

Tabletu podľa vynálezu možno podať pacientovi v akejkoľvek forme alebo režime, ktorý robí tabletu biologicky dostupnou v účinných množstvách, najmä orálnou cestou. Odborník so skúsenosťami v oblasti prípravy prípravkov môže ľahko vybrať správnu formu a režim podávania v závislosti od konkrétnych charakteristík chorobného stavu, ktorý sa má liečiť, štádia choroby a iných relevantných okolností.

Tablety podľa vynálezu môžu obsahovať aspoň jednu farmaceuticky prijateľnú pomocnú látku, ktorej podiel a povaha sú určené rozpustnosťou a chemickými vlastnosťami vybranej tablety, zvolenej cesty podania a štandardnej farmaceutickej praxe.

Konkrétnejšie sa predložený vynález týka farmaceutických kompozícií pozostávajúcich v podstate z terapeuticky účinného množstva opísaných aktívnych zlučenín v spojení s jednou alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými pomocnými látkami.

Pomocná látka môže byť tuhý alebo polotuhý materiál, ktorý môže slúžiť ako vehikulum alebo médium pre aktívnu zložku. Vhodné pomocné látky sú všeobecne známe v danej oblasti techniky. Farmaceutické tablety podľa vynálezu môžu byť prispôbené na orálne použitie a môžu sa podávať pacientovi vo forme tabliet alebo kapsúl.

Pomocná látka by mala byť vybraná vzhľadom na zamýšľanú formu podania a v súlade s konvenčnou farmaceutickou praxou. Napríklad na orálne podanie vo forme tabliet alebo kapsúl možno zložky terapeuticky aktívneho liečiva kombinovať s akoukoľvek orálnou netoxickou farmaceuticky prijateľnou inertnou pomocnou látkou, napríklad laktózou alebo škrobom. Farmaceutická tableta podľa vynálezu môže obsahovať aj spojivo, napríklad mikrokryštalickú celulózu, tragant alebo želatínu, dezintegrátor ako kyselinu algínovú, lubrikant, napríklad stearan horečnatý, látku podporujúcu kĺzanie, napríklad koloidný oxid kremičitý, sladidlo, napríklad sacharózu alebo sacharín, farbivo alebo príchuť, napríklad silicu mäty piepornej alebo metylsilylát.

Vzhľadom na svoje ľahké podávanie tablety predstavujú najvýhodnejšiu orálnu jednotkovú liekovú formu. V prípade potreby môžu byť tablety obalené štandardnými vodnými alebo nevodnými technikami cukrom, šelakom alebo inými enterickými obalovacími prostriedkami. Je výhodné, aby každá tableta alebo kapsula obsahovala od približne 15 mg do približne 300 mg aktívnych zložiek.

Tabletu podľa vynálezu možno pripraviť rôznymi postupmi známymi odborníkom v danej oblasti.

Predložený vynález sa týka aj použitia opísanej tablety na výrobu lieku na prevenciu alebo liečbu porúch alebo stavov spojených s rinitídou, prechladnutím, chrípkou a chrípkovými syndrómami a alergickou rinitídou, zmiernenie upchania nosa, sezónnej rinitídy, kýchania, rinorey, nazálneho a očného pruritu, začervenania očí, slzenia, kýchania.

Predložený vynález sa týka spôsobu prevencie alebo liečby porúch alebo stavov spojených s rinitídou, prechladnutím, chrípkou a chrípkovými syndrómami a alergickou rinitídou, zmiernenia upchania nosa, sezónnej rinitídy, kýchania, rinorey, nazálneho a očného pruritu, začervenania očí, slzenia, kýchania u ľudí a cicavcov.

Vynález je ďalej definovaný s odkazom na nasledujúce príklady podrobne opisujúce tablety podľa predloženého vynálezu, ako aj ich využitie.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Zloženie pseudoefedrínového segmentu s pomalým uvoľňovaním v dvojvrstvových tabletách

V otvorenej randomizovanej pilotnej štúdií fázy jeden sa porovnávala orálna biologická dostupnosť experimentálnych prípravkov so 120 mg pseudoefedrínovým segmentom s postupným uvoľňovaním (tabuľka 1).

Tabuľka 1. Zloženie tabliet A a B

	mg/tableta	
	A	B
Zložky		
Pseudoefedrín . HCl	120	120
HPMC (a)	-	120
HPMC (b)	200	-
Mikrokryštalická celulóza	74	55,5
Koloidný oxid kremičitý	2	1,5
	mg/tableta	
Stearan horečnatý	4	3

HPMC (a) predstavuje zlúčeninu hydroxypropylmetylcelulózu so zdanlivou viskozitou 11250 až 21000 mPA (= cP (centipoise)) podľa definície v monografii USP pre hydroxypropylmetylcelulózu.

HPMC (b) predstavuje zlúčeninu hydroxypropylmetylcelulózu so zdanlivou viskozitou 80 000 až 120 000 mPA (= cP).

- 5 Cieľom bolo porovnať orálnu biologickú dostupnosť experimentálnych prípravkov s postupným uvoľňovaním a tablety s okamžitým uvoľňovaním (60 mg) podávanej dvakrát denne 8 zdravým subjektom mužského pohlavia.

Hlavné farmakokinetické parametre sú uvedené v tabuľke 2.

- 10 Tabuľka 2. Hlavné farmakokinetické parametre po orálnom podaní 120 mg pseudoefedrínu 8 zdravým dobrovoľníkmi

Liečba	Referencia	A	B
C_{max} (ng/ml)	391	259	295
t_{max} (h)	1.5	5	5
AUC (ng.h/ml)	3877	3943	4249

Dva experimentálne prípravky (A a B), ktoré vykázali jasný profil postupného uvoľňovania, boli biologicky ekvivalentné referenčnému prípravku.

- 15 Prípravok B bol vybraný na ďalší vývoj ako pseudoefedrínová vrstva vzhľadom na svoje dlhšie plató na krivke v porovnaní s prípravkom A.

Príklad 2

Závislosť rozpúšťania od pH pre segment B tablety

- 20 Profil rozpúšťania pseudoefedrínu sa hodnotí pri rôznych pH (voda, HCl = 0,1 N, pH = 4,5, 6,8 a 7,5, USP 24 Apparatus 1, 100 ot./min., 37 °C). Výsledky sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3. Údaje rozpúšťania in vitro pre segment B tablety pri rôznych pH

Čas (h)	Voda	HCl 0,1 N	pH 4,5	pH 6,8	pH 7,5
0	-	-	-	-	-
1	44,1	39,4	39,6	40,4	41,4
2	62,1	57,0	58,0	58,2	59,4
3	74,9	68,5	70,1	70,8	70,5
4	84,0	77,9	79,0	79,6	79,2
6	92,7	89,3	92,3	90,8	90,6
8	97,8	97,3	96,7	96,7	96,2
12	-	105,3	101,2	100,9	99,9

Výsledky ukazujú in vitro rozpúšťanie nezávislé od pH.

- 25 Príklad 3. In vitro rozpúšťanie dvojvrstvovej tablety cetirizín . HCl/pseudoefedrín . HCl 5 mg/120 mg

Prípravili sa dvojvrstvé obalené tablety cetirizín . HCl/pseudoefedrín . HCl.

Veľkosť častíc pseudoefedrínu je taká, že najmenej 95 % častíc je menších ako 500 μm a najviac 15 % je menších ako 106 μm .

- 30 Formulácia týchto tabliet je prezentovaná v tabuľke 4.

Tabuľka 4. Zloženie obalovaných tabliet cetirizín . HCl/pseudoefedrín . HCl 5 mg/120 mg

	mg/tableta	
Prvá vrstva obalu:		
	Pseudoefedrín . HCl	120
	HPMC (a)	120
	Mikrokryštalická celulóza	57
	Koloidný oxid kremičitý	1,5
	Stearan horečnatý	1,5
Druhá vrstva obalu:		
	Cetirizín . HCl	5
	Monohydrát laktózy	43,23
	Mikrokryštalická celulóza	19,15
	Croscarmellose sodium	1,40
	Koloidný oxid kremičitý	0,52
	Stearan horečnatý	0,70
Obalový materiál:		
	Prípravok Opadry	11,10

Produkt Opadry je kombinácia polymérov na obalovanie vodným filmom (hydroxypropylmetylcelulóza, oxid titaničitý, polyetylén glykol 400).

Zložky každej vrstvy jadra sa zmiešajú osobitne a potom sa komprimujú v dvojvrstvovom rotačnom tabletovom lise. Potom sa tablety obalia prípravkom Opadry.

5 Tableta má prvý povrch, ktorý je pseudoefedrínovou vrstvou, ktorá má viacero polomerov zakrivenia. Tableta má druhý povrch, ktorý je cetirizínovou vrstvou, ktorá má jediný polomer zakrivenia.

Styčná plocha pseudoefedrínového segmentu a cetirizínového segmentu je približne 78,5 mm². Priemer tablety je asi 10 mm.

Tableta sa balí do obalového materiálu chrániaceho pred vlhkosťou a kyslíkom.

10 Profily rozpúšťania pseudoefedrínu a cetirizínu sa hodnotia metódou opísanou v príklade 2 (médium HCl = 0,1 N). Výsledky sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5. Údaje pre in vitro rozpúšťanie dvojvrstvej, filmom obalovanej tablety cetirizín . HCl/pseudoefedrín . HCl 5 mg/120 mg

15

Čas (h)	Percento rozpusteného liečiva	
	Pseudoefedrín . HCl	Cetirizín . HCl
0,25	16	88
0,50	26	94
0,75	33	95
1	40	97
4	81	99
8	97	99
12	100	99

Výsledky ukazujú pomalé uvoľňovanie pseudoefedrínu . HCl (podobné výsledkom príkladu 2) a okamžité uvoľňovanie cetirizínu . HCl.

Test rozpúšťania sa robí v USP Apparatus 1, objem 500 ml, rýchlosť 100 ot./min., 37 °C.

20 Test stability ukazuje, že cetirizínový segment v podstate neobsahuje pseudoefedrín, a že pseudoefedrínový segment v podstate neobsahuje cetirizín (menej ako 0,2 % hmotnostných).

PATENTOVÉ NÁROKY

25 1. Tableta, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje najmenej dva rôzne segmenty, z ktorých jeden segment obsahuje ako aktívnu zložku prevažne cetirizín a z ktorých druhý segment obsahuje ako aktívnu zložku prevažne pseudoefedrín, pričom pseudoefedrínový segment zahŕňa od 108 do 132 mg pseudoefedrínu a cetirizínový segment zahŕňa od 4,5 do 5,5 mg cetirizínu a styčná plocha pseudoefedrínového segmentu a cetirizínového segmentu je od 20 do 150 mm², pričom farmakokinetické profily cetirizínu a pseudoefedrínu sú v podstate rovnaké ako v liekovej forme obsahujúcej každý z nich ako jedinou aktívnu zložku v rovnakom množstve s podmienkou, že tableta obsahuje menej ako 5 % hmotnostných, vzhľadom na celkovú hmotnosť tablety, alkalizačného prostriedku.

35 2. Tableta podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že pseudoefedrínový segment obsahuje menej ako 5 % hmotn., výhodne menej ako 3 % hmotn. a s väčšou výhodou menej ako 0,5 % hmotn. cetirizínu.

3. Tableta podľa nároku 1 alebo 2, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že cetirizínový segment obsahuje menej ako 5 % hmotn., výhodne menej ako 3 % hmotn. a s väčšou výhodou menej ako 0,5 % hmotn. pseudoefedrín.

40 4. Tableta podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že zahŕňa viacero pseudoefedrínových segmentov.

5. Tableta podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že cetirizínový segment je vo forme kompresného obalu.

6. Tableta podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že cetirizínový segment je vo forme striekaného obalu.

45 7. Tableta podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že pseudoefedrínový segment obsahuje inertné farmaceutické pomocné látky v množstve 0,75- až 4,5-násobku hmotnosti pseudoefedrínu samotného.

8. Tableta podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že cetirizínový segment obsahuje inertné farmaceutické pomocné látky v množstve 5- až 30-násobku hmotnosti cetirizínu samotného.

9. Tableta podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že hmotnostný pomer celkového množstva prítomných inertných farmaceutických pomocných látok k celkovému súhrnnému množstvu všetkých aktívnych látok je od 2 : 1 do 6 : 1.

10. Tableta podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že hmotnostný pomer pseudoefedrínu k cetirizínu je medzi 12 : 1 a 30 : 1.

11. Tableta podľa nároku 10, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že hmotnostný pomer pseudoefedrínu k cetirizínu je približne 24 : 1.

12. Tableta podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že pseudoefedrínový segment je forma s pomalým uvoľňovaním.

13. Tableta podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že cetirizínový segment je forma s okamžitým uvoľňovaním.

14. Tableta podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že hmotnosť tablety je od 200 do 800 mg.

15. Tableta podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že najviac 10 % prítomného pseudoefedrínu má veľkosť častíc menšiu ako 100 μm .

16. Tableta podľa ktoréhokoľvek z nárokov 14 alebo 15, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že pseudoefedrín je kryštalický.

17. Tableta podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že pseudoefedrínový segment obsahuje metylcelulóзовý éterický derivát, ktorým je substituovaná hydroxylovaná metylcelulóza alebo hydroxypropylmethylcelulóza.

18. Tableta podľa nároku 17, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že hmotnostný pomer hydroxypropylmethylcelulózy (HPMC) k pseudoefedrínu je od 0,5 : 1 do 2 : 1.

19. Tableta podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že cetirizínový segment obsahuje aj dezintegrátor.

20. Tableta podľa nároku 19, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že cetirizínový segment obsahuje aj dezintegrátor v množstve približne do 5 % hmotnostných cetirizínového segmentu.

21. Tableta podľa nároku 19, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že dezintegrátorom je zosieťovaná karboxymethylcelulóza.

22. Tableta podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že cetirizínový segment obsahuje pomocné látky vrátane polyhydroxylovej zlúčeniny s molekulovou hmotnosťou menej ako 400.

23. Tableta podľa nároku 22, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že polyhydroxylovou zlúčeninou je cukor.

24. Tableta podľa nároku 23, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že cukrom je laktóza.

25. Tableta podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že je dvojvrstvovou tabletou, pričom cetirizínový segment je jednou vrstvou a pseudoefedrínový segment je druhou vrstvou.

26. Tableta podľa nároku 25, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že hmotnostný pomer pseudoefedrínovej vrstvy k cetirizínovej vrstve je od 0,25 : 1 do 10 : 1.

27. Tableta podľa nárokov 25 alebo 26, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že vonkajší povrch každej z dvoch vrstiev má iný tvar.

28. Tableta podľa nároku 27, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že má prvý povrch, ktorý je pseudoefedrínovou vrstvou, ktorá má viacero polomerov zakrivenia.

29. Tableta podľa nároku 27, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že má druhý povrch, ktorý je cetirizínovou vrstvou, ktorá má jediný polomer zakrivenia.

30. Tableta podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že zahŕňa ďalšiu obalovú vrstvu.

31. Tableta podľa nároku 30, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obalová vrstva môže pôsobiť ako prostriedok maskujúci chuť.

32. Tableta podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že je balená v obalovom materiáli chrániacom pred vlhkosťou.

33. Tableta podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že je balená v obalovom materiáli chrániacom pred kyslíkom.

34. Tableta podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že cetirizínový segment obsahuje cetirizín dihydrochlorid.

35. Tableta podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a ě u j ú c a s a t ý m**, že cetirizínový segment obsahuje levocetirizín.

36. Použitie tablety podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov na výrobu lieku na prevenciu alebo liečby porúch alebo stavov spojených s rinitídou, prechladnutím, chrípkou a chrípkovými syndrómami a alergickou rinitídou, zmiernenie upchania nosa, sezónnej rinitídy, kýchania, rinorey, nazálneho a očného pruritu, začervenania očí, slzenia, kýchania.

10

Koniec dokumentu