



HU000229803B1

(19) **HU**(11) Lajstromszám: **229 803**(13) **B1****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 04 00386**(51) Int. Cl.: **A61K 9/20** (2006.01)(22) A bejelentés napja: **2002. 06. 10.****A61K 314/95** (2006.01)(40) A közzététel napja: **2004. 08. 30.**

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2014. 07. 28.****PCT/EP 02/06342**

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 03002098

(30) Elsőbbségi adatok:

01115807.8	2001. 06. 28.	EP
60/301,250	2001. 06. 28.	US

(73) Jogosult(ak):

UCB Farchim S.A., Bulle (CH)

(72) Feltaláló(k):

Fanara, Domenico, Wanze (BE)
Guichaux, Anthony, Kraainem (BE)
Berwaer, Monique, Ham-Sur-Heure-Nalines (BE)
Deleers, Michel, Linkebeek (BE)

(74) Képviselő:

**Olchváry Gézáné, DANUBIA Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft., Budapest**

(54)

Cetirizint és pseudoefedrint tartalmazó tableta

(57) Kivonat

A találmány tárgya tableta, amely legalább két elkülönített szegmenszt tartalmaz, az egyik szegmensben a hatóanyag túlnyomó részt cetirizin, a másik szegmensben a hatóanyag túlnyomó részt pseudoefedrin, ahol a pseudoefedrin szegmens 108-132 mg pseudoefedrint és a cetirizin szegmens 4,5-5,5 mg cetirizint tartalmaz, és a pseudoefedrin szegmens és cetirizin szegmens közötti felület nagysága 20-150 mm², és ahol a szegmensek úgy vannak kialakítva, hogy a cetirizin és pseudoefedrin farmakokinetikai profilja lényegében azonos, a hatóanyagokat külön-külön, azonos mennyiségben tartalmazó dózis formakéval, azzal a megkötéssel, hogy a tableta össz tömegére számítva kevesebb, mint 5 tömeg% lúgosítószert tartalmaz.

A találmány vonatkozik továbbá a találmány szerinti tableta alkalmazására többek között nátha, megfázás, influenza, influenzaszerű és náthaszerű betegségek és ennek tüneteinek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására is.

Cetirizint és pseudoefedrint tartalmazó tabletták

A találmány két külön szegmenset tartalmazó tablettára vonatkozik. Közlelebről, a találmány két gyógyszerészeti hatóanyag kombinációjára és ezek allergiás betegségeknel történő alkalmazására vonatkozik.

A 2-[2-[4-[(4-klórfeul)feulmetil]-1-piperazinil]ecetsav, ismert mint cetirizin is, valamint ennek dihidroklorid sója ismert az US 4 525 358 számú szabadalmi leírásban, ahol ezek antihisztamin tulajdonságait is ismer-tetik. A vegyületek hasznos farmakológiai tulajdonságúak, különösen hasznosak allergiaellenes, antihisztamin, hőrgőtágító és görcsoldózerként.

Néhány dokumentumban ismeretik továbbá a gyógyszerészeti anyagok specifikus sztereoizomerjeinek alkalmazását humán betegségek kezelésére, amelyekkel a megfelelő racém keverék hátrányos hatásai kikész-öbölhetők. Így például a WO 94/06429 és WO 94/06430 számú közzétételi iratokban eozinofília vagy megnö-vekedett eozinofil működés következtében fellépő állapotok kezelését ismeretik embereknél, amelynel a humán betegnek (+) cetirizin (illetve (-) cetirizin) vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sója hatásos mennyiségét adagolják, amely enantiomerek lényegében mentesek a megfelelő (-) sztereoizomertől (illetve (+) szte-reeozimertől) és a hatásos mennyiség elegendő az eozinofília vagy megnövekedett eozinofil működés enyhité-sére, de nem elegendő ahhoz, hogy hátrányos hatásokat váltson ki.

Továbbá, a pseudoefedrin ismert mint szimpatomimetikus hatóanyag, amelyről felismerték, hogy biz-tonságosan alkalmazható nazális vérbőség enyhítésére.

A szakterületen jártas szakember számára ismert, hogy a gyógyszerészeti anyagok kombinációját mindig nagy óvatossággal kell kezelni, mivel azokkal előre nem megjósolható káros hatások is kiválthatók embereknél. Néhány esetben ugyanakkor hatásosabban lehet alkalmazni kezeléseknél, mint ha a gyógyszerészeti hatóanyagokat külön-külön alkalmazzák.

Az allergiás betegségek, (gy például a pollenekkel összefüggő allergiás orr-kötőhártya zavarok kezelésé-nél ügyelni kell arra, ha egy antihisztamint és egy dekongesztánst kombinálnak, azért, hogy a kezelés hatásosá-gát növeljék, azaz a teljes kezelési periódus alatt a tünetmentes napok mennyiségét százalékosan csökkentsék (a tünetek közé tartoznak a tüsszentés, orrfolyás, orrdugulás, könnyezés, orr és szem pirosodás), hogy az esetleges hátrányos hatásokat mint az álmatlanság vagy fejfájás, elkerüljék.

Néhány szabadalmi bejelentésben már ismertettek bizonyos arányú dimer és/vagy terner hatóanyag kom-binációkat különböző humán betegségek kezelésére. Így például az UK 2 311 940 és az EP 811 374 számú ira-tokban cetirizint és pseudoefedrint tartalmazó gyógyszerkészítményeket ismertettek; az US 6 171 618 számú szabadalmi leírásban azonnali felszabadulású komponensként cetirizint és szabályozott felszabadulású kompon-ensként pseudoefedrint tartalmazó dózis formát ismertettek, amelyben a pseudoefedrin egy része azonnali felszabaduló komponensként is befoglalható.

Még közlelebről, a WO 98/41194 számú szabadalmi leírásban orálisan adagolható gyógyszerkészítmé-nyeket ismertettek, amelyből lehetséges, hogy egy első hatóanyag azonnali felszabadulású és nyújtott felszaba-dulású és egy második hatóanyag nyújtott felszabadulású legyen, a készítmény a következőket tartalmazza:

A. legalább egy réteg, amely hatóanyagot és excipienseket tartalmaz és amelyből az adagolást követően a hatóanyag azonnal felszabadul, és

B. legalább egy második réteg, amelyből ugyanaz a hatóanyag szabályozottan szabadul fel vagy egy második hatóanyag szabályozottan szabadul fel, ez a réteg egy gyógyszerészeti készítmény, amely a teljes készítmény tömegére vonatkoztatva 5-60 tömeg% mennyiségben legalább egy excipienst tartalmaz, amely valamely inert matrix, hidrofil matrix, lipid matrix, inert és lipid matrixok keveréke, hidrofil és inert matrixok keveréke; és a készítmény teljes tömegére számolva 5-50 tömeg% mennyiségben legalább egy lúgosítószert tartalmaz, amely a fiziológiai pH körülmények között vizes fázisban oldható.

A lúgosítószert jelenléte miatt a készítményről kimutatták, hogy jó a stabilitása.

Meglepő módon azt találtuk, hogy ilyen gyógyszerkészítményt előállíthatunk kevesebb, mint 5% lúgosítószert felhasználásával vagy lúgosítószert nélkül.

Ily módon olyan tablettát készítményt nyerünk, amely specifikus felszabadulást mutat b.i.d. lassú felszabadulásnál (12 óra), bár az 5%-nál nagyobb mennyiségű lúgosítószert tartalmazó gyógyszerkészítmény felszabadulása napi egyszeri adagolású.

Annak ellenére, hogy kis mennyiségű lúgosítószert alkalmazunk, a találmány szerinti tablettát igen jó stabilitási profilt mutat.

A fentiek alapján a találmányunk célja gyógyszer hatóanyag kombináció biztosítása, amely alkalmas különböző elváltozások kezelésére humán betegeknél és amely kombinációval növelhető a kezelés hatékonysága azon készítmények hatékonyságához viszonyítva, amelyek az anyagokat önmagukban tartalmazzák és amely kombináció alkalmazásával elkerülhetők a kezelés alatti hátrányos hatások.

A találmányunk célja továbbá gyógyszer hatóanyagok kombinációjának biztosítása, amely alkalmas nátha, megfázás, influenza, megfázás-szerű és influenza-szerű tünetek kezelésére.

A találmány szerinti kombinációk alkalmasak nátha, megfázás, influenza, megfázás-szerű és influenza-szerű tünetek kezelésére humán betegeknél, amely kezelésnél a betegeknek pseudoefedrin, annak egyes optikai izomerje vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója hatásos mennyiségét és cetirizin vagy annak egyes optikai izomerje vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója hatásos mennyiségét tartalmazó készítményt adagolunk.

A "nátha, megfázás, influenza, megfázás-szerű és influenza-szerű tünetek kezelése embereknél" magába foglalja a tünetek enyhítését is, amely tünetek közé tartoznak a tüsszögés, orrfolyás, orrdugulás, orr és szem pirosodás, könnyezés, stb.

A "gyógyszerészetileg elfogadható sók" kifejezés a cetirizinnel kapcsolatban vonatkozik annak nem toxikus, szerves és szervetlen savakkal alkotott additív sóira, ezek a savak lehetnek például ecetsav, citromsav, borostyánkősav, aszkorbinsav, sósav, hidrogén-bromid, kénsav, foszforsav, stb., valamint annak fém sói (például nátrium vagy kálium sói), ammónium sói, amin sói és aminosavakkal alkotott sói.

A pseudoefedrinnel kapcsolatban a "gyógyszerészetileg elfogadható só" kifejezés utal annak hidroklorid sójára, szulfátjára, valamint ekvivalens, nem toxikus sóira.

Az "egyes optikai izomer" kifejezés jelenti, ha a molekula aszimmetriás centrumot tartalmaz, annak balrafordító és jobbrafordító enantiomerjét. Mint az a szakterületen ismert, az ilyen enantiomerek szétválasztása meglehetősen nehézkes folyamat a vegyület előállítási eljárásától és a kiindulási anyagok optikai tisztaságától függően. Ezért az "egyes optikai izomer" kifejezés azt jelenti, hogy az említett vegyület legalább 90%, előnyösen legalább 95% adott jobbra- vagy balrafordító optikai izomert, illetve legfeljebb 10%, előnyösen legfeljebb 5% másik (balra- vagy jobbrafordító) optikai izomert tartalmaz. Az egyes optikai izomereket előállíthatjuk a racém keverékekből ismert módszerekkel, mint amelyet például a GB 2 225 321 számú szabadalmi leírásban

ismertetnek. Továbbá, az egyes optikai izomereket előállíthatjuk a racém keverékekből enzimatiskus biokatalitikus rezolválással, ilyen ismertetnek például az US 4 800 162 és 5 057 427 számú szabadalmi leírásokban. A cetirizin esetén az előnyös vegyületek a racém 2-[2-[4-[(4-klórfenil)fenilmetil]-1-piperazinil]etoxi]-ecetsav és annak dihidroklorid sója, amely mint cetirizin-dihidroklorid ismert, valamint ennek balra- és jobbraforgató enantiomerjei (levocetirizin és dextrocetirizin).

A találmányunk értelmében a "pseudeofedrin" kifejezés magában foglalja magát a pseudeofedrint, annak egyes optikai izomerjeit vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóit.

A találmányunk értelmében a "cetirizin" kifejezés magába foglalja magát a cetirizint (2-[2-[4-[(4-klórfenil)fenilmetil]-1-piperazinil]etoxi]-ecetsav racemátja), annak egyes optikai izomerjeit, az optikai izomerek bármilyen keverékét, vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sóit.

Egy előnyös kiviteli formánál a találmány tablettá készítményre vonatkozik, amely legalább két külön szegmensből áll, az egyik szegmens hatóanyagként túlnyomó részt cetirizint, és a második szegmens hatóanyagként túlnyomó részt pseudeofedrint tartalmaz, amely szegmensek úgy vannak kialakítva, hogy a belőlük kapott tablettá lényegében mentes a cetirizin és pseudeofedrin reakciója révén keletkező szennyeződésektől, továbbá azzal a megkötéssel, hogy a tablettá kevesebb, mint 5 tömeg% lúgosítószert tartalmaz a tablettá teljes tömegére vonatkoztatva.

Egy másik kiviteli formánál a találmányunk tablettá készítményre vonatkozik, amely legalább két külön, megkülönböztethető szegmenst tartalmaz, amelyek egyike hatóanyagként túlnyomó részt cetirizint és a másik hatóanyagként túlnyomó részt pseudeofedrint tartalmaz, és amely szegmensek úgy vannak összeállítva és kialakítva, hogy a cetirizin és a pseudeofedrin farmakokinetikai profiljai lényegében azonosak az olyan dózis formákéval, amelyek ugyancsak hatóanyagot önmagában tartalmazzák ugyanolyan mennyiségben.

A "szegmens" kifejezés alatt a gyógyszerkészítmény egy meghatározott térfogatát értjük, amely hatóanyagot és egy vagy több gyógyszerészetileg elfogadható excipienst tartalmaz. A tablettá szegmense lehet például egy többrétegű tablettá (azaz egy kétrétegű tablettá) egy rétege, a tablettá magja vagy egy bevonat, amely teljesen vagy részlegesen vonja be a tablettá magját. A szegmens lehet továbbá egy részecské, amely teljesen vagy részlegesen bevonattal van ellátva vagy egy bevonat, amely teljesen vagy részlegesen fedi a részecskét.

A "lényegében mentes" kifejezés kevesebb, mint 5%, előnyösen kevesebb, mint 3% tömeget jelent. Még előnyösebben, a kifejezés kevesebb, mint 0,5%, még előnyösebben kevesebb, mint 0,2 tömeg% mennyiséget jelent.

Előnyösen a találmány szerinti tablettá készítményben a pseudeofedrin szegmens lényegében mentes cetirizintől, amely kifejezés alatt azt értjük, hogy a mennyisége kevesebb, mint 5 tömeg%, előnyösen kevesebb, mint 3 tömeg%, még előnyösebben kevesebb, mint 0,5% a pseudeofedrin szegmensben. Előnyösen, a találmány szerinti tablettában a cetirizin szegmens lényegében mentes pseudeofedrintől, ami alatt azt értjük, hogy a mennyisége kevesebb, mint 5 tömeg%, előnyösen kevesebb, mint 3 tömeg%, még előnyösebben kevesebb, mint 0,5 tömeg%.

A találmány értelmében a pseudeofedrin szegmens és cetirizin szegmens közötti határfelület nagysága 20-150 mm². A határfelület alatt a bármilyen típusú tablettá (kerek, hosszúkás, négyzög alakú, ovális, stb.) szegmenseinek bármilyen típusú érintkezésekor kialakuló felületet értjük.

A találmány egy másik kiviteli formájánál a tablettá tartalmaz még a két szegmens között egy gátat, amely gát egymástól elválasztja a cetirizin és pszeudoefedrin szegmenseket. A gát szegmens anyaga a szakterületen jártas szakember számára ismert.

A találmány egy másik kiviteli formájánál a pszeudoefedrin szegmens kevesebb, mint 5 tömeg% lúgosítószert tartalmaz, a szegmens össz tömegére számolva.

A találmány szerinti megoldásnál felhasználható lúgosítószert vizes fázisban, fiziológiai pH körülmények között előnyösen oldható kell hogy legyen. A lúgosítószert lehet valamely alkálifém vagy alkáliföldfém hidroxid, karbonát, hidrogén-karbonát vagy foszfát, nátrium-borát, valamint szerves savak bázikus sója (például nátrium-citrát). A fiziológiai pH körülmények között vízben nem oldódó sók, így például a kétfázisú kalcium-foszfát nem alkalmas a találmány szerinti megoldásnál történő felhasználásra.

A találmány egy másik kiviteli formájánál a tablettá több pszeudoefedrin szegmenst tartalmaz.

A találmány szerinti tablettá cetirizin szegmense előnyösen sajtolásos bevonat vagy permetezéssel felvitt bevonat formájában van jelen. A "sajtolásos bevonat" kifejezés alatt egy kis tablettát értünk, amelyet egy második tablettá sajtolásának részeként alkalmazunk és amely kis tablettá közel a középpontban helyezkedik el és a por többi része kívülről lesz rásajtolva. A "permetezéssel bevonat" kifejezés alatt a tablettá bevonatát értjük, amely bevonatot a hatóanyagot tartalmazó bevonó készítménnyel alakítjuk ki.

A tablettá pszeudoefedrin szegmensében az inert gyógyszerészeti excipiensek mennyisége előnyösen 0,75-4,5-szöröse a pszeudoefedrin tömegének, ez az érték előnyösen 1-3-szoros érték.

A tablettá cetirizin szegmensében az inert gyógyszerészeti excipiens mennyisége előnyösen 5-30-szorosa a cetirizin tömegének, ez az érték különösen 10-20-szoros érték.

Az össz hatóanyagokhoz viszonyítva az inert gyógyszerészeti excipiensek össz mennyiségének aránya 2-6-szoros. A legjobb eredményt akkor kapjuk, ha ez az arány kb. 3.

A találmány szerinti tablettában a pszeudoefedrin és a cetirizin közötti tömegarány 12-30 közötti érték, a legjobb eredményt akkor kapjuk, ha ez az arány kb. 24.

Egy előnyös tablettá készítményben a pszeudoefedrin szegmens kb. 108-132 mg, előnyösen 120 mg pszeudoefedrint és a cetirizin szegmens kb. 4,5-5,5 mg, előnyösen 5 mg cetirizint tartalmaz.

Egy előnyös kiviteli formánál a pszeudoefedrin szegmens lassú felszabadulású formájú. A "lassú felszabadulás" kifejezés alatt azt értjük, hogy a felszabadulás 1 óra alatt 20-60%, és nagyobb, mint 70% 6 óra alatt vagy 2 óra alatt 40-80% és nagyobb mint 70% 6 óra alatt 500 ml vízben (0,1 N HCl) USP 1 típusú készülékben 30 °C-on meghatározva 100 fordulat/perc értéknél.

Egy előnyös kiviteli formánál a cetirizin szegmens azonnali felszabadulású formájú. Az "azonnali felszabadulás" kifejezés alatt azt értjük, hogy a felszabadulás több mint 70% 30 perc alatt 500 ml vízben (0,1 N HCl) USP 1 készülékben meghatározva 100 fordulat/perc értéknél.

A tablettá tömege 200-800 mg, előnyösen 300-600 mg.

A találmány szerinti tablettában a cetirizin mennyisége előnyösen olyan, hogy humán betegnek való adagoláskor a cetirizin területe a cetirizin plazma koncentráció/idő görbe alatt 80-125%-a azon görbe alatti területnek, amelyet akkor mérünk, ha az említett cetirizin mennyiséget cetirizin-dihidroklorid formájában ugyanolyan dózisban adagoljuk ugyanazon betegnek azonnali felszabadulású tablettá készítménybe foglalva.

A találmány szerinti tablettában a pszeudoefedrin mennyisége előnyösen olyan, hogy humán betegnek való adagoláskor a pszeudoefedrin területe a pszeudoefedrin plazma koncentráció/idő görbe alatt 80-125%-a

azon görbe alatti területnek, amelyet akkor mérünk, ha az említett mennyiségű pseudoefedrint ugyanazon betegnek ugyanolyan dózisban adagoljuk nyújtott felszabadulási tablettá készítmény formájában.

A találmány szerinti pseudoefedrin/cetirizin dózis formákkal biztosított pseudoefedrin, illetve cetirizin vér- vagy plazmaszintek értéke azonos a külön pseudoefedrin, illetve cetirizin kontroll készítmények adagolásával biztosított szintekkel.

Egy megfelelő 120 mg pseudoefedrint tartalmazó kontroll készítmény a Sudafed márkanévű 12 órás tablettá (Warner-Lambert Consumer Products, a 2001 évi orvosi közleményekben ismertetve). Egy megfelelő cetirizin kontroll készítmény az 5 mg-os azonnali felszabadulású cetirizin készítmény (Zyrtec[®]), gyártó UCB S.A. és Pfizer.

Az in vivo ekvivalencia vizsgálatára a következő tesztet végeztük. Legalább 12 egészséges humán betegből álló csoportot két csoportra osztottunk. Az egyik csoportnak orálisan a találmány szerinti pseudoefedrin/cetirizin dózis formát adagoltunk, a másik csoportnak 120 mg-os Sudafed 12 órás tablettát (vagy egy ekvivalensét) és 5 mg Zyrtec tablettát adagoltunk. Szabályos időközökben az adagolás után vért vettünk és plazmát készítettünk.

A mintákban a pseudoefedrin és cetirizin koncentrációk meghatározását HPLC vagy LC/MS vagy LC/MS/MS vizsgálatokkal határoztuk meg.

Kb. 1 hét elteltével azoknak az egyéneknek, akiknek eredetileg pseudoefedrin/cetirizin dózis formát adagoltunk, most a pseudoefedrin kontroll, illetve cetirizin kontroll készítményeket adagoltuk. Az egyéneknek, akiknek eredetileg pseudoefedrin kontroll, illetve cetirizin kontroll készítményeket adagoltunk, most pseudoefedrin/cetirizin kombinációt tartalmazó dózis formát adagoltunk. Meghatároztuk a pseudoefedrin, illetve cetirizin plazma koncentráció értékeket. Mindegyik egyénre elkészítettük a plazma pseudoefedrin/idő, illetve plazma cetirizin/idő görbéket.

A cetirizin C_{MAX} jelenti a maximális cetirizin plazma koncentrációt. A cetirizin C_{MAX} értékét a kombinációban elosztottuk az azonnali felszabadulású cetirizin kontroll készítmény C_{MAX} értékével és meghatároztuk minden egyénre az átlagos C_{MAX} arány értékeket. A pseudoefedrin/cetirizin találmány szerinti dózis formáknál az átlagos C_{MAX} arány 0,8 és 1,25 közötti érték.

A plazma cetirizin koncentráció/idő görbe alatti területet (AUC) meghatároztuk a kombinációs dózis formára, valamint a cetirizin kontroll tablettára egyaránt. A kombinációs dózis formánál kapott cetirizin AUC értéket elosztottuk az azonnali felszabadulású cetirizin kontroll készítménynél kapott cetirizin AUC értékkel, így meghatároztuk az átlagos AUC arányt.

A pseudoefedrin/cetirizin találmány szerinti dózis formánál az átlagos AUC arány 0,8 és 1,25 közötti érték, továbbá a 90%-os konfidencia intervallum 0,8 és 1,25 közötti érték.

A pseudoefedrinre az átlagos AUC arányokat hasonlóképpen határoztuk meg. A találmány szerinti pseudoefedrin/cetirizin dózis formáknál az átlagos pseudoefedrin AUC arány 0,8 és 1,25 közötti érték, továbbá a 90% konfidencia intervallum 0,8 és 1,25 közötti érték.

A cetirizin és pseudoefedrin esetében a plazma analízist a következőképpen végeztük. Minimális, 0,5 ml plazma (2x2,5 ml) készítéséhez elegendő vért vizsgáltunk a cetirizin és pseudoefedrin farmakokinetikájának meghatározásához heparinizált csövekben a következő időpontokban: 0 (közvetlen az adagolást megelőzően), 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36 és 48 órával az adagolást követően. A vizsgáló megítélésétől függően a 12 órás mintavétel után a 9. és 25. napon az egyéneket elengedhetjük. A mintákat kb. 4°C-on centrifugáljuk, a

plazmát megfelelő jelölés mellett tároljuk; csavaros zárású polipropilén csövekben -20°C-on 1 órával a gyűjtésen belül. Az egyes egyénektől vett mintákat mint az egyének csomagjait tároljuk.

Az AUC jelenti a görbe alatti területet, C_{max} jelenti a kimutatott maximális koncentráció értékét és T_{max} a C_{max}-hoz szükséges időt.

A találmány szerinti tablettáknál a pseudoefedrin részecskeméretét úgy választjuk meg, hogy a folyási index értéke kisebb, mint 25 legyen. A "folyási index" kifejezés alatt azt a folyóképességi indexet értjük, amely megfelel azon legkisebb nyílás átmérőjének, amelyen keresztül a minta átmegy három vizsgálatból három esetben (a készülék: Hanson Research Corporation Chatsworth).

A részecskeméret meghatározást légsugaras osztályozással végezzük a következő körülmények között: az ASTM E11 szerinti szitákat alkalmazzuk, anyagmennyiség 10 g, készülék Alpine típusú légsugaras szita, alacsony nyomás, előnyösen 250 vízoszlop mm (100-300 vízoszlop mm), szitálási intervallum 5 perc, segédanyag 0,30 g antisztatizáló anyag/10 g anyag, előnyösen Aerosil R 972 (Degussa).

A találmány szerinti tabletták készítményben a pseudoefedrin részecskeméretét úgy választjuk meg, hogy az ülepedési képessége kisebb, mint 30 ml értékű legyen. Az ülepedési képességet ($V_{10}-V_{300}$) az Eur. Pharm. 2.9.15 szerint határozzuk meg.

A találmány szerinti tablettában előnyösen a jelenlévő pseudoefedrin nem több, mint 10%-ának a részecskemérete kisebb, mint 100 µm, ez az érték még előnyösebben a részecskék legalább 95%-ánál kisebb, mint 500 µm és nem több, mint 15%-ánál kisebb, mint 106 µm.

A legjobb eredményt olyan tabletták esetében nyerjük, amelyekben a pseudoefedrin kristályos.

A találmány szerinti előnyös tabletták készítmény tartalmaz hidrofil polimert, metil-cellulóz-éter származékot, és előnyösen szubsztituált hidroxilezett metil-cellulózt.

A metil-cellulóz-éter-származék viszkozitását az Eur. Pharm. cellulóz-származékokra leírt előírásai szerint vagy az USP no. <911> módszer szerint határozzuk meg.

A legjobb eredményt a Methocel K15 MCR márkanevű termék esetében nyerjük, ez hidroxipropilmetil-cellulóz (metoxil: 19-24%, hidroxipropil: 7-12%), kloridok: max. 0,5%, látszólagos viszkozitás: 11000-21000 mPa (=cPa) közötti érték, részecskeméret: minimum 90% <100 mesh.

Előnyösen a hidroxipropilmetil-cellulóz (HPMC) és pseudoefedrin közötti tömegarány 0,5-2 közötti érték.

Egy előnyös kivitelezési formánál a találmány szerinti tablettában a cetirizint tartalmazó szegmens tartalmaz még dezintegránsot, ennek mennyisége előnyösen kisebb, mint 5 tömeg%, különösen előnyösen 1-5 tömeg% a cetirizin szegmens tömegére számolva. Alkalmos dezintegráns anyagok közé tartozik a nátrium-keményítő-glikolát, nátrium-krosszkarmellóz (térhálósított karboximetil-cellulóz), poli(vinil-pirrolidon)-származékok, krosszpovidon (poliplasdon, XL, PLP XL). A legjobb eredményt a térhálósított karboximetil-cellulóz dezintegráns esetén nyerjük.

Egy előnyös kiviteli formánál a cetirizin szegmensben excipientsként jelenlévő polihidroxiil vegyület molekulatömege kisebb, mint 400. A polihidroxiil vegyület előnyösen cukor, még előnyösebben a cukor laktóz.

Egy különösen előnyös kiviteli formánál a tabletták két rétegű tabletták, amelynek a cetirizin szegmens egy réteg és a pseudoefedrin szegmens egy réteg. Előnyösen a pseudoefedrin réteg tömegaránya a cetirizin réteghöz 0,25-10, még előnyösebben 2-6 közötti érték.

Egy előnyös kiviteli formánál a két réteg külső felülete különböző formájú. Előnyösen a tablettának van egy első felülete, ez a pseudocefedrin réteg, ez több sugarú, különösen előnyösen három sugarú görbült felület. Előnyösen a tablettának vagy egy második felülete, ez a cetirizin réteg, ez egyetlen sugarú görbült felület. A görbület sugarát az American Pharmaceutical Association előírásai szerint (Tableting Specification Manual, 4. kiadás, 2215 Constitution Avenue, NW, Washington, DC 20037-2985, 45-46. old.) határozzuk meg; a domborulat ("cup") sugara egyetlen ív a tablettá középpontjától kiindulva merőlegesen az átmérőre, a kis- és nagytengetyre; a domborulat sugara alakítja ki a domborulat profilját; a domborulatnak megfelel a nyomóbélyeg konkávitása; nagytengety: a formázott tablettá hossza, kistengely: a formázott tablettá szélessége.

A tablettá tartalmazhat egy további bevonati réteget. Egy kiviteli formánál a bevonati réteg izmaszkoló szerként működhet. Ilyen izmaszkoló szerként említjük például a következőket: cellulóz-származékok (például metil-, karboximetil-, hidroximetil-, hidroxietil-, hidroximetilpropil-cellulóz-), vinil-származékok (poli(vinil-alkohol), poli(vinil-acetát)), akrilsav és metakrilsav származékok (Eudragit[®]), malein kopolimerek, polioxietil-lénglikolok, természetes gyanták (zeinek, gumifélék).

A tablettá tartalmazhat továbbá gyógyszerészetileg elfogadható töltőanyagokat is excipienként. Alkalmass töltőanyagok lehetnek például a következők: keményítő és származékai, laktóz, mannaít, szacharóz, glükóz, szorbit, kalcium-foszfátok, maltodextrinek, poli(vinil-pirrolidon), polietilén-glikolok, mikrokristályos cellulóz, szerves savak.

Egy előnyös kiviteli formánál a tablettát nedvesség-álló és oxigéntől védő csomagolóanyagba csomagoljuk.

Egy előnyös kiviteli formánál a pseudocefedrin szegmens legalább egy excipienst tartalmaz, ez lehet valamely inert matrix, hidrofil matrix, lipid matrix, inert matrixok és lipid matrixok keveréke, hidrofil matrixok és lipid matrixok keveréke, hidrofil matrixok és inert matrixok keveréke.

Egy előnyös kiviteli formánál a tablettá matrix excipienst tartalmaz, ez lehet inert hidrofil vagy lipofil matrix.

Az inert matrixok közé tartoznak például a következők: poli(vinil-klorid), polietilén, vinil-acetát/vinil-klorid kopolimerek, polimetilmetakrilátok, poliamidok, szilikonok, etil-cellulóz, polisztirol, stb.

Az alkalmazható hidrofil matrixok közé tartoznak például a következők: cellulóz-származékok (hidroxipropilmetil-cellulóz, hidroxietil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, metil-cellulóz, stb.) nem-cellulóz poliszacharidok, galaktomannánok, guar gumí, karob gumí, gumí-arábigum, sterculia gumí, agar-agar, aligántok, stb.) továbbá akrilsav polimerek (karbopol 934P és 974P, stb.). A találmány szerinti megoldásnál felhasználható hidrofil matrixok például a következők: hidroxipropilmetil-cellulóz, így például a Methocel K vagy E márkanev alatt forgalmazott termékek.

A találmány szerinti felhasználható lipid matrixok lehetnek például a következők: gliceridek, mono-, di- vagy trigliceridek, sztearin, palmitin, laurin, mirisztin, hidrogénezett ricinus- vagy gyapotmagolajok, preciroi, stb.), zsírsavak és zsíralkoholok (sztearinsav, palmitinsav, laurilsav, sztearil-alkohol, cetil-alkohol, cetoesztearil-alkoholok, stb.), zsírsav-észterek (polipropilén-glikol-monosztearátok, továbbá szacharóz, szacharóz-diszztearátok, stb.), valamint viaszok (fehér viasz, kachalot viasz, stb.).

A fentiek szerinti komponenseken túl a találmány szerinti tablettá tartalmazhat még más excipieneket, így például hígítóanyagokat (például Emcompress, laktóz, stb.), kötőanyagokat (Avicel, keményítők, poli(vinil-pirrolidon), stb.), dezintegránsokat (keményítők és módosított keményítők, cellulóz-származékok, alginsav-

származékok, pektinek, stb.), csúsztatóanyagok (talkum, magnézium-sztearát, kolloid szilícium-dioxid, stb.), izmaszkolóanyagok (α -ciklodextrin, β -ciklodextrin, γ -ciklodextrin és ezek alkilezett származékai, izanyagok vagy színanyagok, valamint bevonószerek (például cellulóz-származékok, metakrilsav gyanták, polivinil-klorid, nylon, stb.)

A találmány szerinti tabletták kezelésekhöz történő alkalmazásához a tabletták a cetirizin és pszeudoefedrin hatásos mennyiségét kell, hogy tartalmazzák. A hatásos mennyiség könnyen meghatározható ismert eljárásokkal és a megfigyelési eredményekkel, amelyeket analóg körülmények között alkalmazunk. A hatásos mennyiség meghatározásához számos faktort kell figyelembe venni, így például a korlátozás szándéka nélkül a következőket: beteg neme, tömege, kora, általános egészségi állapota, az adott betegség típusa, a betegség kiterjedtsége vagy komolysága, az adott beteg válasza, az adagolásra kerülő vegyület, az adagolás módja, az adagolt készítmény biohosszúhatósága jellemzi, a választott dózis és párhuzamosan alkalmazott kezelések.

Továbbá, a cetirizin és pszeudoefedrin egymáshoz viszonyított arányát előnyösen úgy választjuk meg, hogy a tabletták kb. 0,25-2,5 tömeg% cetirizint és 10-45 tömeg% pszeudoefedrint tartalmazzon.

A találmány szerinti tablettát bármilyen formában vagy módon adagolhatjuk, amely a hatásos mennyiség biohosszúhatóságát biztosítja, nevezetesen orálisan történik az adagolás. A szakterületen jártas szakember ki tudja választani az alkalmas formát és adagolás módját, függően a betegség jellemzőjéről és kiterjedtségéről és más egyéb releváns körülményről.

A találmány szerinti tabletták legalább egy gyógyszerészetileg elfogadható excipienst tartalmaz, ennek mennyiségét és jellemzőit az oldhatósága és kémiai tulajdonságai alapján választjuk meg, az adagolási módozat megválasztása a szokásos gyógyszerészeti gyakorlatához tartozik.

Közelebbről, a találmány szerinti gyógyszerkészítmények lényegében a fentiek szerinti hatóanyagok gyógyászatiilag hatásos mennyiségét tartalmazzák egy vagy több gyógyszerészetileg elfogadható excipiennel együtt.

Az excipiens lehet szilárd vagy félig szilárd anyag, amely a hatóanyag hordozójaként vagy közegeként szolgál. A megfelelő excipiens anyagok a szakterületen jól ismertek. A találmány szerinti tabletták készítmény orális adagolású formára adaptálható és a betegnek tabletták vagy kapszulák formájában adagolható.

Az excipiens anyagot a választott adagolási formának megfelelően kell megválasztani, szokásos gyógyszerészeti gyakorlat szerint. Így például az orális adagolású tabletták vagy kapszulák esetén a hatóanyag komponenseket egy vagy több orális adagolású, nem toxikus, gyógyszerészetileg elfogadható inert excipiennel kombináljuk, ilyenek például a laktóz vagy keményítő. Adott esetben a tabletták készítmény tartalmazhat kötőanyagot, így például mikrokristályos cellulózt, gumit, tragantot vagy zselatint, dezintegrálózerként alginátot, csúsztatóanyagként magnézium-sztearátot, glidánsként koloid eloszlású szilícium-dioxidot, édesítőszerként, így például szacharózt vagy szacharint, színező- vagy ízesítőanyagot, például mentolt vagy metil-szalicilátot.

A könnyű adagolhatóság miatt a találmány szerinti készítmények előnyösen orális adagolású dózis egység formák. Kivánt esetben a tablettákat ismert vizes vagy nem vizes eljárással, bevonattal láthatjuk el, ez lehet cukor, sellak vagy más enterális bevonóanyag. Előnyösen minden tabletták vagy kapszulák kb. 15-300 mg hatóanyagot tartalmaz.

A találmány szerinti tablettákat különböző, a szakterületen ismert eljárásokkal állíthatjuk elő.

A találmány oltalmi körébe tartozik a találmány szerinti tabletták alkalmazása gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek alkalmasak nátha, megfázás, influenza, megfázás és influenza szerű betegségek és tüne-

A találmány oltalmi körébe tartozik a találmány szerinti tabletták alkalmazása gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek alkalmasak nátha, megfázás, influenza, megfázás és influenza szerű betegségek és tünetek, valamint allergiás nátha, orrdugulás, szezonális nátha, tüszögés, orrfolyás, orr és szem pirosodás, könnyezés, stb. kezelésére és enyhítésére.

A találmány szerinti készítmények alkalmazhatók embereknél és emlősöknél a következő betegségek vagy állapotok kezelésére vagy enyhítésére: nátha, megfázás, influenza, megfázás és influenza szerű betegségek és tünetek, valamint allergiás nátha, orrdugulás, szezonális nátha, tüszögés, orrfolyás, orr és szem pirosodás, könnyezés, stb.

A találmány szerinti megoldást a következő példákkal mutatjuk be közelebbről a korlátozás szándéka nélkül.

1. példa

Kétrétegű tablettá pszeudoefedrin-tartalmú lassú felszabadulású szegmense

Egyfázisú, nyitott, randomizált tesztet végzünk a kísérleti 120 mg-os nyújtott felszabadulású pszeudoefedrin szegmens biohosszúfélértékességének vizsgálatára.

1. táblázat

A és B tabletták összetétele, mg/tabletta

Komponensek	A	B
Pszudoefedrin.HCl	120	120
HPMC (a)	-	120
HPMC (b)	200	-
Mikrokristályos cellulóz	74	55,5
Kolloidális szilícium-dioxid	2	1,5
Magnézium-sztearát	4	3

A HPMC (a) hidroxipropilmetil-cellulóz, amelynek látszólagos viszkozitása 11250-21000 mPa (=cP, centipoá) USP monográfia szerinti hidroxipropilmetil-cellulóz.

A HPMC (b) hidroxipropilmetil-cellulóz, amelynek látszólagos viszkozitása 80 000-120 000 mPa (=cP).

A cél a kísérleti nyújtott felszabadulású készítmények és az azonnali felszabadulású referencia tablettá (60 mg) orális biohosszúfélértékességének összehasonlítása, a tablettákat naponta kétszer 8 egészséges férfi egyénnek adagoltuk.

A főbb farmakokinetikai paramétereket a 2. táblázatban foglaljuk össze.

2. táblázat

Főbb farmakokinetikai paraméterek 120 mg pszeudoefedrin orális adagolása után (8 egészséges önkéntes)

	Referencia	A	B
C_{max} (ng/ml)	391	259	295
t_{max} (óra)	1,5	5	5
AUC (ng.h/ml)	3877	3943	4249

Az A és B két kísérleti készítmény, amely lassú felszabadulási profilú, bioekvivalens a referencia készítménnyel.

A további fejlesztésekhez a B készítményt alkalmazzuk, mivel a pseudoefedrin réteg hosszabb platójú időben a görbén, viszonyítva az A készítményhez.

2. példa

A kioldódási profil pH függősége a tabletták B szegmense esetén

A pseudoefedrin kioldódási profilját különböző pH értékeknél határozzuk meg (víz, HCl=0,1 N, pH=4,5, 6,8, és 7,5, USP 24 1 készülék, 10 fordulat/perc, 37°C). A kapott eredményeket a 3. táblázatban foglaljuk össze.

3. táblázat

A tabletták B szegmensének in vitro kioldódási adatai különböző

pH értékeknél

Idő (óra)	Víz	HCl 0,1 N	pH 4,5	pH6,8	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

A kapott eredményekből kitűnik, hogy az in vitro kioldódás pH-független.

3. példa

Cetirizin.HCl/pseudoefedrin.HCl 5 mg/120 mg in vitro kioldódása kétrétegű tabletták esetén

Bevonatos cetirizin.HCl/pseudoefedrin.HCl kétrétegű tablettát állítunk elő.

A pseudoefedrin részecskeméretét úgy alakítjuk ki, hogy a részecskék legalább 95%-a kisebb, mint 500 µm és nem több mint 15%-a kisebb, mint 106 µm.

A tabletták összetételét a 4. táblázatban foglaljuk össze.

4. táblázat

5 mg/120 mg filmbevonatos cetirizin.HCl/pseudoefedrin.HCl tabletták

összetétele

Mag első rétege:

Pseudoefedrin.HCl	120
HPMC (a)	120
Mikrokristályos cellulóz	57
Kolloidális szilícium-dioxid	1,5
Magnézium-sztearát	1,5

	Cetirizin.HCl	5
	Laktóz-monohidrát	43,23
	Mikrokristályos cellulóz	19,15
	Kroszkarmellóz-nátrium	1,40
	Kolloidális szilícium-dioxid	0,52
	Magnézium-sztearát	0,70
Bevonóanyag:	Opadry white	11,10

Az Opadry white termék vizes filmbevonatok céljára szolgáló polimerek kombinációja (hidroxipropilmetil-cellulóz, titán-dioxid, polietilén-glikol 400).

Az egyes mag rétegek komponenseit külön-külön elkeverjük, majd egy kétrétegű forgó tablettára sajtoljuk. A kapott tablettákat ezután Opadry termékkel bevonjuk.

A tablettáknak van egy első felülete, ez a pszeudoefedrin réteg, ez több sugarú görbült felület. A tablettáknak van egy második felülete, ez a cetirizin réteg, ez egyetlen sugarú görbült felület.

A pszeudoefedrin szegmens és a cetirizin szegmens közötti felület kb. 78,5 mm². A tabletták átmérője kb. 10 mm.

A tablettát nedvességálló és oxigéntől védő csomagolóanyagba csomagoljuk.

A pszeudoefedrin és cetirizin kioldódási profilját a 2. példában leírtak szerint határozzuk meg (0,1 N HCl közeg). A kapott eredményeket az 5. táblázatban foglaljuk össze.

5. táblázat

5 mg/120 mg filmbevonatos cetirizin.HCl/pszeudoefedrin.HCl kétrétegű tabletták in vitro kioldódási adatai

Idő (óra)	Kioldott hatóanyag százalékos mennyisége	
	Pszeudoefedrin.HCl	Cetirizin.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

A kapott eredményekből kitűnik a pszeudoefedrin.HCl lassú felszabadulása (hasonlóan a 2. példához), valamint a cetirizin.HCl azonnali felszabadulása.

A kioldódási vizsgálatokat az USP 1 készülékkel végeztük, térfogat 500 ml, 100 fordulat/perc, 37°C.

A stabilitási vizsgálatokból kitűnik, hogy a cetirizin szegmens lényegében mentes pszeudoefedrintől és a pszeudoefedrin szegmens lényegében mentes cetirizintől (a mennyiség kisebb, mint 0,2 tömeg%).

Szabadalmi igénypontok

1. Tabletta, amely legalább két elkülönített szegmenst tartalmaz, az egyik szegmensben a hatóanyag túlnyomó részt cetirizin, a másik szegmensben a hatóanyag túlnyomó részt pseudoefedrin, ahol a pseudoefedrin szegmens 108-132 mg pseudoefedrint és a cetirizin szegmens 4,5-5,5 mg cetirizint tartalmaz, és a pseudoefedrin szegmens és cetirizin szegmens közötti felület nagysága 20-150 mm², és ahol a szegmensek úgy vannak kialakítva, hogy a cetirizin és pseudoefedrin farmakokinetikai profilja lényegében azonos, a hatóanyagokat külön-külön, azonos mennyiségben tartalmazó dózis formakéval, azzal a megkötéssel, hogy a tablettá összes tömegére számítva kevesebb, mint 5 tömeg% higítószer tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti tablettá, amelyben a pseudoefedrin szegmens lényegében mentes cetirizintól.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti tablettá, amelyben a cetirizin szegmens lényegében mentes pseudoefedrintől.

4. Az előző igénypontok bármelyike szerinti tablettá, amely több pseudoefedrin szegmenst tartalmaz.

5. Az előző igénypontok bármelyike szerinti tablettá, amelynél a cetirizin szegmens sajtolásos bevonat formájában van kialakítva.

6. Az előző igénypontok bármelyike szerinti tablettá, amelyben a cetirizin szegmens porlasztásos bevonat formájában van kialakítva.

7. Az előző igénypontok bármelyike szerinti tablettá, amelynél a pseudoefedrin szegmensben az inert gyógyszerészeti excipiens mennyisége 0,75-4,5-szöröse a pseudoefedrin tömegének.

8. Az előző igénypontok bármelyike szerinti tablettá, amelynél a cetirizin szegmensben az inert gyógyszerészeti excipiens mennyisége 5-30-szorosa a cetirizin tömegének.

9. Az előző igénypontok bármelyike szerinti tablettá, amelynél a gyógyszerészeti excipiensök összes mennyisége és a hatóanyagok összes mennyisége közötti tömegarány 2-6.

10. Az előző igénypontok bármelyike szerinti tablettá, amelynél a pseudoefedrin és cetirizin közötti tömegarány 12-30.

11. A 10. igénypont szerinti tablettá, amelynél a pseudoefedrin és cetirizin közötti tömegarány kb. 24.

12. Az előző igénypontok bármelyike szerinti tablettá, amelynél a pseudoefedrin szegmens lassú felszabadulású forma.

13. Az előző igénypontok bármelyike szerinti tablettá, amelynél a cetirizin azonnali felszabadulású forma.

14. Az előző igénypontok bármelyike szerinti tablettá, amelynek tömege 200-800 mg.

15. Az előző igénypontok bármelyike szerinti tablettá, amelynél a pseudoefedrin mennyiségének nem több, mint 10%-ánál a részecskeméret kisebb, mint 100 µm.

16. A 15. igénypont szerinti tablettá, amelynél a pseudoefedrin részecskemérete olyan, hogy a részecskék legalább 95%-ánál a méret kisebb, mint 500 µm, és nem több mint 15%-ánál kisebb, mint 106 µm.

17. A 15. vagy 16. igénypont bármelyike szerinti tablettá, amelynél a pseudoefedrin kristályos.

18. Az előző igénypontok bármelyike szerinti tablettá, amelynél a pseudoefedrint tartalmazó szegmens metil-cellulóz-éter származékot is tartalmaz, amely szubsztituált hidroxilezett metil-cellulóz vagy hidroxipropilmetil-cellulóz.

19. A 18. igénypont szerinti tabletta, amelynél a hidroxipropilmetil-cellulóz (HPMC) és pszeudoefedrin közötti tömegarány 0,5-2.

20. Az előző igénypontok bármelyike szerinti tabletta, amelynél a cetirizint tartalmazó szegmens még dezintegránst is tartalmaz.

21. A 20. igénypont szerinti tabletta, amelynél a cetirizint tartalmazó szegmens még dezintegránst is tartalmaz és ennek mennyisége kisebb, mint 5 tömeg% a cetirizin szegmens tömegére számolva.

22. A 20. igénypont szerinti tabletta, amelynél a dezintegráns térhálósított karboximetil-cellulóz.

23. Az előző igénypontok bármelyike szerinti cetirizin szegmens excípienseket tartalmaz, ezek között egy polihidroxil vegyületet, amelynek molekulatömege kisebb, mint 400.

24. A 23. igénypont szerinti tabletta, amelyben a polihidroxil vegyület egy cukor.

25. A 24. igénypont szerinti tabletta, amelynél a cukor laktóz.

26. Az előző igénypontok bármelyike szerinti tabletta, amely tabletta kétrétegű tabletta, a cetirizin szegmens egy réteg és a pszeudoefedrin szegmens egy réteg.

27. A 26. igénypont szerinti tabletta, amelynél a pszeudoefedrin réteg tömegaránya a cetirizin réteghez 0,25-10.

28. A 26. vagy 27. igénypont szerinti tabletta, amelynél a két réteg külső felülete különböző formájú.

29. A 28. igénypont szerinti tabletta, amelynek van egy első felülete, amely a pszeudoefedrin réteg, ez több sugarú görbületű.

30. A 28. igénypont szerinti tabletta, amelynek van egy második felülete, ez a cetirizin réteg, amely egyetlen sugarú görbületű.

31. Az előző igénypontok bármelyike szerinti tabletta, amely tartalmaz még egy további bevonati réteget.

32. A 31. igénypont szerinti tabletta, amelynél a bevonati réteg íz-maszkoló hatású.

33. Az előző igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amelynél a tabletta nedvességálló csomagolóanyagba van csomagolva.

34. Az előző igénypontok bármelyike szerinti tabletta, amelynél a tabletta oxigéntől védő csomagolóanyagba van csomagolva.

35. Az előző igénypontok bármelyike szerinti tabletta, amelynél a cetirizin szegmens cetirizin-dihidrokloridot tartalmaz.

36. Az előző igénypontok bármelyike szerinti tabletta, amelynél a cetirizin szegmens levocetirizint tartalmaz.

37. Az előző igénypontok bármelyike szerinti tabletta alkalmazása gyógyszerkészítmény előállítására, amely alkalmas a következő betegségek vagy állapotok megelőzésére vagy kezelésére: nátha, megfázás, influenza, influenza-szerű és nátha-szerű tünetek, allergiás nátha, orrdugulás, szezonális nátha, tüsszögés, orrfolyás, orr és szem pirosodás, könnyezés, stb.