

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10.06.2002**  
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **28.06.2001 28.06.2001**  
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/01115807 2001/301250**  
(33) Země priority: **EP US**  
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:  
**(Věstník č. 8/2004)**  
(86) PCT číslo: **PCT/EP2002/006342**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2003/002098**

(21) Číslo dokumentu:

**2003-3454**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. :  
**A 61 K 9/20**  
**A 61 K 31/495**  
**A 61 K 31/137**  
**A 61 P 31/00**

(71) Přihlašovatel:

UCB FARCHIM S. A., Bulle, CH

(72) Původce:

Fanara Domenico, Wanze, BE  
Guichaux Anthony, Fribourg, CH  
Berwaer Monique, Ham-sur-Heure-Nalinnes, BE  
Deleers Michel, Linkebeek, BE

(74) Zástupce:

Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Tableta obsahující cetirizin a pseudoefedrin**

(57) Anotace:

Řešení se týká tablety obsahující dva rozdílné segmenty.  
Obzvláště se řešení týká dvou farmaceutických látek a léčby  
alergických poruch.

CZ 2003 - 3454 A3

14.05.04

2001-3454

## Tableta obsahující cetirizin a pseudoefedrin

### Oblast techniky

Předložený vynález se týká tablety sestávající ze dvou rozdílných segmentů. Předložená přihláška vynálezu se zvláště týká kombinace dvou farmaceutických látek a způsobu léčení alergických poruch.

### Dosavadní stav techniky

Kyselina 2-[2-[4-[(4-chlorfenyl)fenylmethyl]-1-piperazinyl]-octová, také známa jako cetirizin, a její dihydrochlorid, jsou známé z U.S. Patentu č. 4,525,358, kde se také zmiňují jejich antihistaminové účinky. Sloučeniny vykazují vhodné farmakologické vlastnosti. Zvláště se hodí jako antialergická, antihistaminová, bronchodilatční a antispazmodická činidla.

Některé dokumenty také zmiňují použití specifických stereoizomerů farmaceutických látek pro léčbu lidských nemocí s tím, že se vyhýbají nežádoucím účinkům, spojeným s odpovídající racemickou směsí. Zvláště Mezinárodní přihlášky vynálezu publikované pod WO 94/06429 a WO 94/06430 zmiňují postupy léčby stavu způsobeného nebo stavu, ke kterému přispívá eosinofilie nebo zvýšená funkce eosinofilů u lidí, což zahrnuje podávání lidem, kteří potřebují eosinofilní terapii, množství (+) cetirizinu (respektive (-) cetirizinu), nebo jeho farmaceuticky

přijatelné sole, v podstatě bez svého (-) stereoizomeru (respektive bez svého (+) stereoizomeru), uvedené množství je dostačující pro ulehčení uvedené eosinofilie nebo zvýšené funkce eosinofilů, ale není dostatečné, aby vedlo k uvedeným nežádoucím účinkům.

Na druhou stranu je dobře známa sloučenina pseudoefedrin, jako lék se sympatomimetickým účinkem, uznávaná jako bezpečné terapeutické činidlo účinné při úlevě při ucpání nosu.

Znalci v oboru je dobře známo, že s kombinacemi farmaceutických látek by se vždy mělo zacházet opatrně, protože jsou velmi náchylné k tvorbě nepředvídatelných nežádoucích účinků u lidí. V některých případech mohou také vést k účinnosti léčby, která je nižší než účinnost každé farmaceutické látky brané samostatně.

Při léčbě alergických nemocí, jako je například na pyl vázaná alergická rhino-konjunktivitida, by se mělo dávat pozor na kombinaci antihistaminové a dekongescenční látky, nejenom za účelem zvýšení celkové účinnosti léčby, to je procenta dnů během celkového období léčby, kdy nejsou přítomny symptomy kýčání, výtoku z nosu, ucpání nosu, slzení, nosního a očního svědění nebo maximálně mírné, ale také za účelem vyvarování se možným nežádoucím účinkům jako je nespavost a bolení hlavy.

Některé přihlášky vynálezu již objevily binární a/nebo ternární kombinace farmaceutických látek ve specifickém množství s cílem léčby různých nemocí u lidí. Zvláště

Anglický Patent 2 311 940 a Evropská přihláška vynálezu 0 811 374 zmiňují farmaceutickou kompozici obsahující cetirizin a pseudoefedrin; US Patent 6,171,618 zmiňuje dávkovací formy obsahující cetirizin jako komponentu, která je okamžitě uvolněna a pseudoefedrinovou komponentu, která je uvolněna kontrolovaně, porce pseudoefedrinu může být zabudována jako komponenta, která je okamžitě uvolněna.

Konkrétněji se mezinárodní přihláška vynálezu WO 98/41194 zmiňuje o farmaceutické kompozici, která se může podávat ústy, s okamžitým uvolněním první aktivní látky a prodlouženým uvolněním té samé látky nebo druhé aktivní látky, zahrnující

A. alespoň jednu vrstvu obsahující aktivní látku a excipienty, které umožňují okamžité uvolnění uvedené aktivní látky po podání, a

B. alespoň jednu druhou vrstvu, která umožňuje kontrolované uvolnění té samé látky nebo druhé aktivní látky, tato vrstva je farmaceutickou kompozicí obsahující mezi 5 a 60% hmotnostně, vzhledem k celkové hmotnosti kompozice, alespoň jednoho excipientu, vybraného se souboru zahrnujícího inertní matrice, hydrofilní matrice, lipidové matrice, směsi inertních matric a lipidových matric, směsi hydrofilních matric a inertních matric; a mezi 5 a 50% hmotnostně, vzhledem k celkové hmotnosti kompozice, alespoň jednoho alkalizačního činidla, které je rozpustné ve vodné fázi za podmínek fyziologického pH.

Díky přítomnosti alkalizačního činidla prokázala tato kompozice dobrý profil stability.

Nyní bylo s překvapením zjištěno, že se taková farmaceutická kompozice může připravit přidáním méně než 5 % alkalizačního činidla nebo za nepřítomnosti alkalizačního činidla.

Touto cestou se může získat tableta mající specifické uvolňování pro b.i.d. pomalé uvolňování (12 hodin), zatímco farmaceutická kompozice obsahující více než 5 % alkalizačního činidla vede k uvolňování pro podávání jednou denně.

Navzdory skutečnosti, že se přidalo nízké množství alkalizačního činidla, vykazuje tableta podle předložené přihlášky vynálezu také dobrý profil stability.

#### Předmět vynálezu

Předmětem předloženého vynálezu se tedy týká vhodná kombinace farmaceutických látek pro léčbu různých nemocí u lidí, uvedená kombinace je schopná zvýšit účinnost uvedené léčby nad účinnost samostatného podání každé látky, zatímco se vyhne nežádoucím účinkům během uvedené léčby.

Jiným předmětem předloženého vynálezu je poskytnutí takové vhodné kombinace farmaceutických látek, když je zmiňovaná léčba terapií, které je potřeba pro rhinitidu, nachlazení,

chřipku, symptomy podobné nachlazení a symptomy podobné chřipce.

Předložený vynález zahrnuje způsob léčby nemoci vybrané ze souboru, zahrnujícího rhinitidu, nachlazení, chřipku, symptomy podobné nachlazení a symptomy podobné chřipce u lidí, což zahrnuje podávání lidem, kteří tuto terapii potřebují, tablety obsahující účinné množství pseudoefedrinu, jako jednotlivého optického izomeru nebo jeho farmaceuticky přijatelné sole a účinné množství cetirizinu, jako jednotlivého optického izomeru nebo jeho farmaceuticky přijatelné sole.

Zde uvedený termín „způsob léčby nemoci vybraných ze souboru zahrnujícího rhinitidu, nachlazení, chřipku, symptomy podobné nachlazení a symptomy podobné chřipce u lidí“, znamená poskytnutí úlevy od symptomů kýčání, výtoku z nosu, ucpaní nosu, nosního a očního svědění, slzení a podobně.

Zde uvedený termín „farmaceuticky přijatelné sole“ s ohledem na cetirizin znamená nejenom jejich adiční sole s netoxickými organickými a anorganickými kyselinami, jako je kyselina octová, kyselina citrónová, kyselina jantarová, kyselina askorbová, kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová a kyselina fosforečná a podobně, ale také jejich sole kovů (například sodné nebo draselné sole), amonné sole, aminové sole a sole aminokyselin.

Zde uvedený termín „farmaceuticky přijatelné sole“ s ohledem na pseudoefedrin znamená výslovně hydrochlorid a sulfát a ekvivalent netoxických solí.

Zde uvedený termín „jednotlivého optického izomeru“ znamená, pokud molekula má centrum asymetrie, její levotočivé a pravotočivé enantiomery. Podle způsobu dobře známého v oboru je separace takových enantiomerů spíše obtížný proces v závislosti na vybrané cestě přípravy sloučeniny a optické čistotě úvodního materiálu. Proto zde uvedený termín „jednotlivý optický izomer“ znamená, že uvedená sloučenina zahrnuje alespoň 90%, s výhodou alespoň 95%, hmotnostně uvedeného individuálního (buď levo- nebo pravotočivého) optického izomeru a maximálně 10%, s výhodou maximálně 5%, hmotnostně jiného individuálního (respektive levo- nebo pravotočivého) optického izomeru. Každý jednotlivý optický izomer se může získat ze své racemické směsi za použití konvenčních prostředků jako je uvedeno v Britské přihlášce vynálezu č. 2,225,321. Každý jednotlivý optický izomer se navíc může získat z racemické směsi enzymatickou biokatalytickou rezolucí, jako je uvedeno v U. S. Patentech č. 4,800,162 a 5,057,427.

Výhodnými sloučeninami pro cetirizin jsou racemát 2-[2-[4-[(4-chlorfenyl)fenylmethyl-1-piperazinyl]ethoxy]-octové kyseliny a její dihydrochloridová sůl, která je dobře známa jako cetirizin dihydrochlorid, a jejich levotočivé a pravotočivé enantiomery (levocetirizin a dextrocetirizin).

V předložené přihlášce vynálezu znamená zde uvedený termín „pseudoefedrin“ samotný pseudoefedrin, jednotlivý optický izomer nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

V předložené přihlášce vynálezu znamená termín „cetirizin“ samotný cetirizin (racemát 2-[2-[4-[(4-chlorfenyl)fenylmethyl]-1-piperazinyl]ethoxy]-octové kyseliny), jednotlivý optický izomer, jakoukoli směs optických izomerů, nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

Ve zvláštním provedení předložené přihlášky vynálezu obsahuje tableta alespoň dva rozdílné segmenty, jeden segment obsahuje jako účinnou složku převážně cetirizin a druhý segment obsahuje jako účinnou složku převážně pseudoefedrin, uvedené segmenty se uspořádají a vytvoří touto cestou tak, že výsledná tableta je v podstatě prostá nečistot vytvořených reakcí cetirizinu s pseudoefedrinem a s podmínkou, že tableta obsahuje hmotnostně méně než 5 % alkalizačního činidla vzhledem k celkové hmotnosti.

Ve druhém provedení předložené přihlášky vynálezu tableta obsahuje alespoň dva rozdílné segmenty, z čehož jeden segment obsahuje jako účinnou složku převážně cetirizin a druhý segment, který obsahuje jako účinnou složku převážně pseudoefedrin, uvedené segmenty se uspořádají a vytvoří touto cestou tak, že farmakinetické profily cetirizinu a pseudoefedrinu jsou v podstatě stejné jako u dávkovací formy obsahující každý jako samotnou aktivní složku ve stejném množství.



Termínem „segment“ se rozumí diskrétní objem farmaceutické kompozice obsahující aktivní lék a jeden nebo více farmaceuticky přijatelných excipientů. Segment tablety se může vytvořit například vrstvou multivrstvy tablety (to je vrstva dvojité vrstvy tablety) nebo jádrem tablety nebo plným potažením nebo částečným pokrytím jádra tablety. Segmentem může také být částice plně nebo částečně pokrytá potažením nebo plným potažením nebo částečným pokrytím částice.

Termínem "v podstatě bez" se rozumí méně než 5 %, s výhodou méně než 3 % hmotnostně. Výhodněji se rozumí méně než 0,5 %, ještě výhodněji méně než 0,2 % hmotnostně.

S výhodou je v tabletě podle předložené přihlášky vynálezu segment pseudoefedrinu v podstatě bez cetirizinu, čímž se má na mysli méně než 5 %, s výhodou méně než 3 %, výhodněji méně než 0,5 % množství cetirizinu v segmentu pseudoefedrinu. S výhodou je v tabletě podle předložené přihlášky vynálezu cetirizinový segment v podstatě bez pseudoefedrinu, čímž se má na mysli množství méně než 5 %, s výhodou méně než 3 %, výhodněji méně než 0,5 % segmentu pseudoefedrinu v segmentu cetirizinu.

Podle předložené přihlášky vynálezu je oblast styčné plochy segmentu pseudoefedrinu a cetirizinu méně než  $180 \text{ mm}^2$ , a s výhodou od asi 20 do přibližně  $150 \text{ mm}^2$ . Oblastí rozhraní se rozumí vypočítaná kontaktní plocha mezi oběma segmenty ať se jedná o jakýkoli typ tablety (kulatý, obdélníkový, čtvercový,..) nebo typ kontaktu.

V jiném provedení podle předložené přihlášky vynálezu tableta dále zahrnuje bariérový segment, kde uvedený bariérový segment odděluje segment cetirizinu a segment pseudoefedrinu. Bariérový segment zahrnuje materiály, které jsou známy znalci v oboru.

V jiném provedení podle předložené přihlášky vynálezu zahrnuje segment pseudoefedrinu hmotnostně méně než 5 % alkalizačního činidla, vzhledem k celkové hmotnosti segmentu pseudoefedrinu.

Alkalizační činidlo, které lze použít podle předloženého vynálezu by mělo s výhodou být rozpustné ve vodné fázi za podmínek fyziologického pH. Alkalizační činidlo se může vybrat ze souboru, zahrnujícího alkálie nebo hydroxidy, uhličitany, hydrogenuhličitany a fosforečnany kovů alkalických zemin, boritanu sodného, stejně tak jako bazických solí organických kyselin (příklad: citrátu sodného). Na druhou stranu sole, které nejsou rozpustné ve vodě za podmínek fyziologického pH, jako je dibázický fosforečnan vápenatý, nejsou vhodné podle předloženého vynálezu.

V jiném provedení podle předložené přihlášky vynálezu zahrnuje tableta více segmentů pseudoefedrinu.

S výhodou je segment cetirizinu tablety ve formě lisovaného potažení nebo alternativně ve formě sprejového potažení. Termínem „lisované potažení“ se rozumí malá tableta použitá jako část při lisování druhé tablety a kde je malá tableta umístěná skoro v centru a zbytek prášku je lisovaný zevně.

Termínem „sprejové potažení" se rozumí potažení tablety potahovacím preparátem obsahujícím aktivní látku.

S výhodou obsahuje segment pseudoefedrinu tablety inertní farmaceutické excipienty v množství 0,75 až 4,5 násobku množství vlastního pseudoefedrinu hmotnostně, a výhodněji v množství od 1 do 3 násobku.

S výhodou segment cetirizinu tablety obsahuje inertní farmaceutické excipienty v množství od 5 do 30 násobku vlastního množství cetirizinu hmotnostně, a výhodněji od 10 do 20 násobku.

S výhodou je poměr celkového množství inertních farmaceutických excipientů, které jsou přítomny, k celkovému množství všech aktivních ingredientů mezi 2 a 6 hmotnostně. Nejlepších výsledků se dosáhne s poměrem o velikosti přibližně 3.

V tabletě podle předložené přihlášky vynálezu je hmotnostní poměr pseudoefedrinu vzhledem k cetirizinu mezi 12 a 30. Nejlepších výsledků se dosáhne s poměrem o velikosti přibližně 24.

Ve výhodné tabletě zahrnuje segment pseudoefedrinu přibližně od 108 do 132 mg a s výhodou 120 mg pseudoefedrinu a segment cetirizinu zahrnuje přibližně 4,5 do 5,5 mg a s výhodou 5 mg cetirizinu.

Ve výhodném provedení podle předložené přihlášky vynálezu je segment pseudoefedrinu formulací s pomalým uvolňováním.

Termínem "pomalé uvolňování" se rozumí uvolnění 20 až 60 % za jednu hodinu, a větší než 70 % za 6 hodin, nebo 40 až 80 % za 2 hodiny, a větší než 70 % za 6 hodin v 500 ml vody (HCL 0,1N) v USP přístroji 1 (37°C, 100 otáček za minutu).

Ve výhodném provedení podle předložené přihlášky vynálezu je cetirizin ve formě s okamžitým uvolňováním. Termínem „okamžité uvolňování" se rozumí uvolnění více než 70 % za 30 minut, v 500 ml vody (HCL 0,1N) v přístroji USP 1 (37°C, 100 otáček za minutu).

Hmotnost tablety je mezi 200 až 800 mg, a s výhodou mezi 300 a 600 mg.

S výhodou zahrnuje tableta podle předložené přihlášky vynálezu množství cetirizinu, které když se podá člověku, poskytuje pro cetirizin oblast pod křivkou plazmatické koncentrace cetirizinu vzhledem k času, která je mezi 80 % a 125 % plochy pod křivkou plazmatické koncentrace cetirizinu vzhledem k času, jež se pozoruje, když se tableta s okamžitým uvolňováním dihydrochloridu cetirizinu, obsahující uvedené množství cetirizinu, podává tomu samému člověku při stejné dávce cetirizinu.

S výhodou tableta podle předložené přihlášky vynálezu zahrnuje množství pseudoefedrinu, které když se podává člověku, vede pro pseudoefedrin k ploše pod křivkou plazmatické koncentrace pseudoefedrinu vzhledem k času, která je mezi 80 % a 125 % plochy pod křivkou plazmatické koncentrace pseudoefedrinu vzhledem k času pozorované, když

se tableta pseudoefedrinu s prodlouženým uvolňováním obsahující uvedené množství pseudoefedrinu podává tomu samému člověku.

Dávkovací forma pseudoefedrinu/ cetirizinu podle předložené přihlášky vynálezu poskytuje krevní a plazmatické koncentrace pseudoefedrinu a cetirizinu, které jsou ekvivalentní ke krevním a plazmatickým koncentracím, které jsou výsledkem odděleného dávkování kontrolní formulace pseudoefedrinu a cetirizinu.

Odpovídající 120 mg pseudoefedrinový kontrolní přípravek je produkt komerčně dostupný pod názvem SUDAFED 12 hodinové tablety (Warner-Lambert Consumer Products; popsáno v v 2001 Physician's Desk Reference). Odpovídající cetirizinový kontrolní přípravek je 5 mg přípravek s okamžitým uvolněním cetirizinu (ZYRTEC®) komerčně dodávaný společností UCB, S. A. a PFIZER.

Za účelem in vivo testování ekvivalence se provede následující test. Skupina alespoň 12 zdravých lidských jedinců se rozdělí na 2 skupiny. Jedné skupině se ústy podává pseudoefendrin/ cetirizin dávkovací forma podle předložené přihlášky vynálezu a druhé skupině se podává SUDAFED 12 hodinová 120 mg tableta (nebo ekvivalent) a 5 mg produktu komerčně dostupného pod názvem ZYRTEC tableta. Od jedinců se odebírá v pravidelném časovém rozmezí po podání krev a připraví se plazma.

HPLC nebo LC/MS nebo LC/MS/MS pokus se použije za účelem určení koncentrace pseudoefedrinu a cetirizinu v každém vzorku.

Po přibližně jednom týdnu se jedincům, kterým se původně podávala dávkovací forma pseudoefedrin/ cetirizin, se nyní podává pseudoefedrinová kontrola a cetirizinová kontrola. Jedincům, kterým se původně podávala pseudoefedrinová kontrola a cetirizinová kontrola, se nyní podává kombinovaná dávkovací forma pseudoefedrin/ cetirizin. Změří se plazmatické koncentrace pseudoefedrinu a cetirizinu. Pro každého jedince se připraví plazmatická hladina pseudoefedrinu vzhledem k časovému průběhu a připraví se plazmatická hladina cetirizinu vzhledem k časovému průběhu.

Maximum plazmatické koncentrace cetirizinu se označí jako cetirizin  $C_{MAX}$ . Cetirizin  $C_{MAX}$  pro kombinovanou formu podání se určí jako  $C_{MAX}$  pro okamžité uvolňování cetirizinové kontroly, pro každého jedince a určí se poměr průměrné  $C_{MAX}$ .

Kombinované dávkovací formy pseudoefedrin/cetirizin podle předložené přihlášky vynálezu vedou k průměrné hodnotě  $C_{MAX}$  poměru mezi 0,8 a 1,25.

Pro kombinovanou formu podání a tabletu cetirizinové kontroly se určí plocha pod křivkou plazmatické koncentrace cetirizinu vzhledem k časovému průběhu (AUC). AUC kombinované dávkovací formy cetirizinu se určí jako AUC cetirizinu s okamžitým uvolňováním cetirizinové kontroly, pro každého jedince a určí se průměrný poměr AUC.

Průměrné dávkovací formy pseudoefedrin/ cetirizin podle předložené přihlášky vynálezu vedou k průměrnému poměru AUC mezi 0,8 a 1,25, a navíc 90 % intervalů spolehlivosti se nachází mezi 0,8 a 1,25.

Průměrný poměr AUC pro pseudoefedrin se určí podobným způsobem.

Dávkovací formy pseudoefedrin/ cetirizin podle předložené přihlášky vynálezu vedou k průměrnému poměru AUC pseudoefedrinu, který je mezi 0,8 a 1,25, a navíc 90 % intervalů spolehlivosti se nachází mezi 0,8 a 1,25.

Plazmatická analýza cetirizinu a pseudoefedrinu se provede následujícím způsobem. Do heparinizovaných zkumavek se odebere krev, které je dostatek pro získání alespoň 5 ml plazmy (dvě porce po 2,5 ml) pro analýzu farmakokinetiky cetirizinu a pseudoefedrinu v následujících násobcích : 0 (těsně před podáním), 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36 a 48 hodin po podání. Podle uvážení badatele se jedinci vypustí po vzorku po 12 hodinách ve dny 9 a 25. Vzorky se podrobí centrifugaci při teplotě rovné přibližně 4°C a plazma se skladuje označená patřičným způsobem v polypropylenových zkumavkách se šroubovacím uzávěrem při teplotě -20 °C do jedné hodiny po odběru. Vzorky od každého individuálního jedince se skladují ve skupině vzorků daného jedince.

AUC představuje plochu pod křivkou,  $C_{max}$  představuje maximum naměřené koncentrace a  $T_{max}$  představuje čas, kterého je potřeba pro dosažení  $C_{max}$ .

V tabletě podle předložené přihlášky vynálezu se vybere velikost částice pseudoefedrinu takovým způsobem, že index průchodnosti je méně než 25. Termínem „index průchodnosti“ se rozumí odpovídající index schopnosti projít průměrem nejmenšího otvoru, kterým vzorek projde třikrát ze tří pokusů (vybavení od Hanson Research Corporation Chatsworth).

Určení velikosti částice se provede za pomoci prosívání proudem vzduchu za následujících podmínek: individuální síta podle ASTM E11, 10 g látky, použité vybavení je Alpine síto s proudem vzduchu, použitý podtlak je s výhodou roven 250 mm H<sub>2</sub>O (mezi 100-300 mm H<sub>2</sub>O), prosívací perioda je rovna 5 minutám, a s pomocí 0,30 g antistatika na 10 g látky a s výhodou Aerosil R 972 (Degussa).

V tabletě podle předložené přihlášky vynálezu je velikost vybrané přítomné částice pseudoefedrinu taková, že je schopna usednout v méně než 30 ml. Schopnost sednout ( $V_{10}$ - $V_{500}$ ) se měří ve shodě s Eur. Pharm. 2.9.15.

S výhodou je v tabletě podle předložené přihlášky vynálezu přítomno ne více než 10% pseudoefedrinu s velikostí částice méně než 100  $\mu$ m. Výhodněji je velikost částice pseudoefedrinu taková, že alespoň 95 % částic je menších než 500 mikronů a ne více než 15% je menších než 106 mikronů.



Nejlepších výsledků se dosáhne s tabletou, kde je krystalický pseudoefedrin.

Tableta ve shodě s výhodným provedením podle předložené přihlášky vynálezu zahrnuje, jako hydrofilní polymer, etherový derivát methylcelulózy a s výhodou substituovanou hydroxylovanou methylcelulózu.

Viskozita derivátu etheru methylcelulózy se měří ve shodě s popsanou metodou Eur. Pharm., v monografiích o derivátech celulózy nebo ve shodě s USP metodou č. <911>.

Nejlepších výsledků se dosáhne s produktem prodáváním pod komerčním názvem Methocel K15 MCR, kterým je hydroxypropylmethylcelulóza (methoxy : 19-24 %, hydroxypropyl : 7-12 %), chloridy: max 0,5 %; mající zjevnou viskozitu, která je rovna 11000 až 21000 mPa (=cP) a velikost částic: min 90 % < 100 mesh.

S výhodou je poměr hydroxypropylmethylcelulózy (HPMC) vzhledem k pseudoefedrinu mezi 0,5 až 2 hmotnostně.

V tabletě ve shodě s výhodným provedením podle předložené přihlášky vynálezu obsahuje také cetirizinový segment dezintegrant, s výhodou v rozmezí méně než 5 % hmotnostně cetirizinového segmentu a výhodněji v rozmezí od 1 do 5 %. Příklady vhodného dezintegrantu jsou škrob glykolát sodný, zesíťovaná karboxymethylcelulóza, deriváty polyvinylpyrolidonu, krosповidon (polyplasdon XL, PLP XL).

Nejlepších výsledků se dosáhne s dezintegrantem, kterým je zesíťovaná karboxymethylcelulóza.

Ve výhodném provedení obsahuje tableta segmentu cetirizinu excipienty zahrnující polyhydroxylovou sloučeninu mající molekulární hmotnost menší než 400.

S výhodou je polyhydroxylovou sloučeninou cukr. Výhodněji je cukrem laktóza.

Výhodnějším provedením podle předložené přihlášky vynálezu je tableta, která je dvojvrstvou tabletou, jednou vrstvou je segment cetirizinu a jednou vrstvou je segment pseudoefedrinu. S výhodou je hmotnostní poměr vrstvy pseudoefedrinu vzhledem k vrstvě cetirizinu mezi 0,25 to 10, a výhodněji mezi 2 a 6.

Ve výhodném provedení má vnější plocha každé z obou vrstev jiný tvar. S výhodou má tableta první plochu, kterou je pseudoefedrinová vrstva, mající mnohočetné poloměry zakřivení, a výhodněji tři. S výhodou tableta má druhou plochu, kterou je cetirizinovou vrstvou, mající jeden poloměr zakřivení. Poloměr zakřivení je definován v American Pharmaceutical Association (Tableting Specification Manual, 4th edition, 2215 Constitution Avenue, NW, Washington, DC 20037-2985, str. 45 a 46); poloměr vrcholu je jediným obloukem vytvořeným půlicí čarou tablety (střed) skrz průměr tablety, vedlejší osu nebo hlavní osu; poloměr vrcholu tvoří profil vrcholu; vrchol je prohlubeň nebo konkávní plocha, a nakonec s proděravěným

koncem; hlavní osou je délka tvarované tablety, vedlejší osou je šířka tvarované tablety.

Tableta může zahrnovat dodatečnou potahovací vrstvu. Potahovací vrstva může alternativně účinkovat jako chuť maskující činidlo. Příklady vhodného chuť maskujícího činidla jsou deriváty celulózy (methyl-, karboxymethyl-, hydroxymethyl-, hydroxy ethyl-, hydroxymethylpropyl celulóza), vinylové deriváty (polyvinyl alkohol, polyvinyl acetát), akrylové a methakrylové deriváty (Eudragits), maleové kopolymery, polyoxyethylen glykoly, přírodní pryskyřice (zein, gumy).

Tableta může také obsahovat některá farmaceuticky přijatelná plnidla jako excipienty.

Příklady vhodných plnidel jsou škrob a deriváty, laktóza, manitol, sacharóza, glukóza, sorbitol, fosfáty vápenaté, maltodextriny, polyvinylpyrolidon, polyethylenglykoly, mikrokystalická celulóza, organické kyseliny.

Ve výhodném provedení podle předložené přihlášky vynálezu je tableta zabalena v balicím materiálu chránícím proti vlhkosti a kyslíku.

V tabletě podle výhodného provedení předložené přihlášky vynálezu zahrnuje segment pseudoefedrinu alespoň jeden excipient vybraný z inertních matric, hydrofilních matric, lipidových matric, směsí inertních matric a lipidových matric, směsí hydrofilních matric a lipidových matric, směsí hydrofilních matric a inertních matric.

Tablety ve shodě s výhodným provedením předloženého vynálezu zahrnují matricové excipienty, které se vyberou z inertních, hydrofilních a lipofilních matricí.

Příklady inertních matric, které lze použít podle předloženého vynálezu jsou: polyvinylchlorid, polyethylen, kopolymery vinyl acetát/vinylchlorid, polymethylmethakryláty, polyamidy, silikony, ethylcelulóza, polystyren a podobně.

Příklady hydrofilních matric, které lze použít podle předloženého vynálezu jsou deriváty celulózy (hydroxypropyl methylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, methylcelulóza a podobně), necelulózové polysacharidy (galaktomanany, guarová guma, guma z rohovníku, arabská guma, guma sterculié, agar, algináty a podobně) a polymery kyseliny akrylové (karbopoly 934P a 974P a podobně). Hydrofilními matricemi, které se s výhodou použijí podle předloženého vynálezu, jsou hydroxypropyl methylcelulózy, jako jsou sloučeniny prodávané pod komerčním názvem METHOCEL K nebo E.

Příklady lipidových matric, které lze použít podle předloženého vynálezu, jsou glyceridy (mono-, di- nebo triglyceridy : stearin, palmitin, laurin, myristin, hydrogenovaný olej z bobra? nebo olej ze slunečnicových semen, precinol a podobně), mastné kyseliny a alkoholy (kyselina stearová, kyselina palmitová, kyselina laurová; stearyl alkohol, cetyl alkohol, cetostearyl alkoholy, a podobně), estery mastných kyselin (monostearáty propylen

glykolu a sacharózy, distearát sacharózy a podobně) a vosky (bílý vosk, vorvaňovina a podobně).

Navíc k výše uvedeným komponentám může tableta podle předloženého vynálezu také obsahovat jiná excipienty jako jsou rozpouštědla (příklad : Emcompress, laktóza a podobně), vazebná činidla (Avicel, škroby, polyvinylpyrolidon a podobně), dezintegranty (škroby a modifikované škroby, deriváty celulózy, alginové deriváty, pektiny a podobně), lubrikační činidla (talek, stearát hořečnatý, koloidní oxid křemičitý a podobně), chuť maskující činidla (alfa-cyklodextrin, (beta-cyklodextrin, gama-cyklodextrin a jejich alkylované deriváty), dochucovače nebo barvicí činidla, stejně tak jako potahovací činidla (příklad: deriváty celulózy, methakrylikové pryskyřice, polyvinyl chlorid, nylony a podobně).

Za účelem provedení způsobu léčby podle předložené přihlášky vynálezu by měla výše popsaná tableta obsahovat účinné množství cetirizinu a pseudoefedrinu. Účinné množství se může snadno určit za pomoci použití konvenčních technik a sledováním získaných výsledků za analogických podmínek. Při určování účinného množství se bere na zřetel množství faktorů, které se ale neomezují na druh pacienta; jeho velikost, věk, a celkový zdravotní stav; uvažovanou specifickou nemoc; stupeň nebo postižení nebo závažnost nemoci; odezvu jednotlivého pacienta; danou podávanou sloučeninu; způsob podání; charakteristiku biologické dostupnosti podávaného preparátu; vybraný dávkovací režim; a použití souběžné medikace.

Navíc odpovídající proporce cetirizinu a pseudoefedrinu v tabletě by měly s výhodou být takové, že uvedená tableta zahrnuje přibližně 0,25 do přibližně 2,5 hmotnostních procent cetirizinu a přibližně 10 až přibližně 45 hmotnostních procent pseudoefedrinu.

Tableta podle předložené přihlášky vynálezu se může podávat pacientovi v jakékoli formě nebo způsobem, který vede k tomu, že je tableta biologicky dostupná v účinném množství, jmenovitě orálním podáním.

Znalec v oboru přípravy farmaceutických přípravků může snadno vybrat řádnou formu a způsob podání v závislosti na jednotlivých charakteristikách stavu nemoci, která se má léčit, stádiu nemoci, a jiných relevantních okolností.

Tablety podle předložené přihlášky vynálezu mohou obsahovat alespoň jeden farmaceuticky přijatelný excipient, jehož proporce a povaha se určí rozpustností a chemickými vlastnostmi vybrané tablety, vybranou cestou podání a standardem farmaceutické praxe.

Zvláště se předložený vynález týká farmaceutické kompozice sestávající v podstatě z terapeuticky účinného množství výše popsané aktivní sloučeniny ve sdružení s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými excipienty.

Materiálem excipientu může být pevný nebo polotuhý materiál, který může sloužit jako vehikulum nebo médium pro účinnou složku. Vhodné excipientové materiály jsou dobře

známy v oboru. Farmaceutické tablety podle předložené přihlášky vynálezu mohou být upraveny pro orální použití a mohou být podány pacientovi ve formě tablet nebo kapslí.

Excipientový materiál by se měl vhodně vybrat s ohledem na uvažovanou formu podání, a v souladu s konvenční farmaceutickou praxí. Například pro orální podání ve formě tablet nebo kapslí se mohou terapeuticky aktivní lékové komponenty kombinovat s jakýmkoli orálními netoxickými farmaceuticky přijatelnými inertními excipienty jako je laktóza nebo škrob. Popřípadě farmaceutická tableta podle předložené přihlášky vynálezu také obsahuje vazebné činidlo jako je mikrokrytalická celulóza, tragant nebo želatina, dezintegrační činidlo jako je alginová kyselina, lubrikant jako je stearát hořečnatý, glidant jako je koloidní oxid křemičitý, sladidlo jako je sacharóza nebo sacharin, barvicí činidlo nebo dochucovací činidlo jako je máta peprná nebo methyl salicylát. Vzhledem ke svému jednoduchému podání představují tablety nejvýhodnější formu jednotky pro orální podání. Pokud se vyžaduje, mohou být tablety potaženy standarními vodnými nebo bezvodými technikami cukrem, šelakem nebo jiným enterickým potahovacím činidlem. Je žádoucí, aby každá tableta nebo kapsle obsahovala od asi 15 mg do přibližně 300 mg aktivních ingredientů.

Tableta podle předložené přihlášky vynálezu se může připravit ve shodě s různými postupy, které jsou známé znalci v oboru.

Předložený vynález se také týká použití popsané tablety, za účelem výroby léku pro prevenci nebo léčení nemocí nebo stavů spojených s rhinitidou, nachlazením, chřipkou, symptomům podobným nachlazení a symptomům podobným chřipce a alergickou rhinitidou, úlevou ucpání nosu, sezónní rhinitidou, kýcháním, výtokem z nosu, nosním a očním svěděním, zarudnutím očí, slzením, kýcháním.

Předložený vynález se také týká způsobu prevence nebo léčení lidských a savčích nemocí nebo stavů spojených s rhinitidou, nachlazením, chřipkou, symptomy podobnými nachlazení a symptomy podobnými chřipce a alergickou rhinitidou, úlevou ucpání nosu, sezónní rhinitidou, kýcháním, výtokem z nosu, nosním a očním svěděním, zarudnutím očí, slzením, kýcháním.

Předložená přihláška vynálezu je dále definována ve vztahu k následujícím příkladům popisujícím do detailu tablety podle předloženého vynálezu, stejně tak jako jejich užitečnost.

#### **Příklady provedení vynálezu**

Příklad 1.

Kompozice segmentu pseudoefedrinu s pomalým uvolňováním dvojrstvých tablet.

Otevřená randomizovaná pilotní studie fáze jedna porovnávala orální biologickou dostupnost experimentálních



formulací 120 mg se segmentem s prodlouženým uvolňováním pseudoefedrinu (tabulka 1).

Tabulka 1. Kompozice tablet A a B. mg/tableta

Komponenty	A	B
Pseudoefedrin . HCl	120	120
HPMC (a)	-	120
HPMC (b)	200	-
Mikrokryсталická celulóza	74	55,5
Koloidní oxid křemičitý	2	1,5
Stearát hořečnatý	4	3

HPMC (a) představuje sloučeninu hydroxypropylmethylcelulózy mající zjevnou viskozitu o velikosti od 11250 až 21000 mPa (=cP (centipoise)), jak je definováno v USP monografii o hydroxypropylmethylcelulóze.

HPMC (b) představuje sloučeninu hydroxypropylmethylcelulózy mající zjevnou viskozitu o velikosti 80000 až 120000 mPa (=cP).

Cílem bylo srovnání orální biologické dostupnosti experimentálních přípravků s prodlouženým uvolňováním a referenční tablety s okamžitým uvolňováním (60 mg), podávaných dvakrát denně osmi zdravým mužským jedincům.

Hlavní farmakokinetické parametry jsou vyjmenované v tabulce 2.

Tabulka 2. Hlavní farmakokinetické parametry pro orální podání 120 mg pseudoefedrinu osmi zdravým dobrovolníkům

Léčba

	Reference	A	B
C <sub>max</sub> (ng/ml)	391	259	295
t <sub>max</sub> (h)	1,5	5	5
AUC (ng.h/ml)	3877	3943	4249

Dva experimentální přípravky (A a B), které vykazovaly jasný profil pomalého uvolňování, byly biologicky ekvivalentní vzhledem k referenčnímu přípravku.

Pro další vývoj se jako vrstva pseudoefedrinu vybere přípravek B vzhledem ke svému delšímu plató času v křivce v porovnání s formulací A.

Příklad 2. Disoluční profil pH závislosti pro segment tablety B.

Disoluční profil pseudoefedrinu se hodnotí při různých hodnotách pH (voda, HCl = 0,1 mol, pH = 4,5, 6,8 a 7,5, USP 24 přístroj 1100 otáček za minutu, 37°C). Výsledky jsou vyjádřeny v tabulce 3.

Tabulka 3. In vitro údaje o disoluci segmentu tablety B při různých hodnotách 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 ukazují na pH-nezávislé rozpouštění in vitro.

Příklad 3.

In vitro rozpouštění dvojrstvé tablety cetirizin.HCl/  
pseudoefedrin. HCl 5mg/120 mg.

Připraví se potažené dvojrstvé tablety cetirizin.HCl/  
pseudoefedrin.HCl.

Velikost částice pseudoefedrinu je taková, že alespoň 95%  
částic je menších než 500  $\mu\text{m}$  a ne více než 15% je menších  
než 106  $\mu\text{m}$ .

Složení těchto tablet je znázorněno v tabulce 4.

Tabulka 4.

Složení 5 mg/ 120 mg filmem potažených tablet  
cetirizin.HCl/ pseudoefedrin.HCl

mg/tabletu

První vrstva jádra:

Pseudoefedrin.HCl	120
HPMC (a) 120	
Mikrokrystalická celulóza	57
Koloidní oxid křemičitý	1,5
Stearát hořečnatý	1,5

Druhá vrstva jádra:

Cetirizin.HCl	5
Laktóza monohydrát	43,23
Mikrokrystalická celulóza	19,15
Sodná sůl zesíťované	
Karboxymethylcelulózy	1,40
Koloidní oxid křemičitý	0,52
Stearát hořečnatý	0,70

Potahovací materiál: Opadry white 11,10

Produkt Opadry white je kombinace polymerů pro potažení vodným filmem (hydroxypropylmethylcelulóza, oxid titaničitý, polyethylenglykol 400).

Komponenty každé vrstvy jádra se mísí odděleně a potom se lisují v dvojvrstevném rotačním lisu tablety. Potom se tablety potáhnou Opadry white.

Tableta má první stranu, kterou je pseudoefedrinová vrstva , mající mnohočetné poloměry zakřivení. Tableta má druhou stranu, kterou je cetirizinová vrstva, mající jeden poloměr zakřivení.

Oblast styčné plochy segmentu pseudoefedrinu a segmentu cetirizinu je přibližně rovná 78,5 mm<sup>2</sup>. Průměr tablety je přibližně 10 mm.

Tableta je zabalena ve balicím materiálu chránícím proti vlhkosti a kyslíku.

Profily disoluce pseudoefedrinu a cetirizinu se hodnotí metodou, která je popsána v příkladu 2 (médium HCL =0,1 mol). Výsledky jsou vyjádřeny v tabulce 5.

Tabulka 5. Údaje o *in vitro* rozpouštění filmem potažené dvojrstvé tablety 5 mg/ 120 mg cetirizin.HCl/ pseudoefedrin.HCl.

Čas (h)	Procento rozpuštěného léku	
	Pseudoefedrin.HCl	Cetirizin.HCl
0	,25	1688
0	,50	2694
0	,75	3395
1	40	97
4	81	99
8	97	99
12	100	99

Výsledky ukazují pomalé uvolňování pseudoefedrinu.HCl (podobné s výsledky příkladu 2) a okamžité uvolňování cetirizinu.HCl.

Test rozpouštění se provede v USP přístroji 1, objem 500 ml, rychlost 100 otáček za minutu, 37°C.

Test stability ukazuje, že segment cetirizinu je v podstatě bez pseudoefedrinu, a že segmentu pseudoefedrinu je v podstatě bez cetirizinu (méně než 0,2 % hmotnostně).

P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Tableta obsahující alespoň dva rozdílné segmenty, vyznačující se tím, že jeden segment obsahuje jako účinnou složku převážně cetirizin a druhý segment obsahuje jako účinnou složku převážně pseudoefedrin, přičemž uvedené segmenty jsou uspořádány a vytvořeny tak, že výsledná tableta je v podstatě prostá nečistot vytvořených reakcí cetirizinu s pseudoefedrinem, a s podmínkou, že tableta obsahuje vzhledem k celkové hmotnosti tablety méně než 5 % hmotn. alkalizačního činidla.

2. Tableta obsahující alespoň dva rozdílné segmenty, vyznačující se tím, že jeden segment obsahuje jako účinnou složku převážně cetirizin a druhý segment obsahuje jako účinnou složku převážně pseudoefedrin, přičemž uvedené segmenty jsou uspořádány a vytvořeny tak, že farmakokinetické profily cetirizinu a pseudoefedrinu jsou v podstatě stejné jako u dávkovací formy obsahující každá samotnou účinnou složku ve stejném množství.

3. Tableta podle nároku 1 nebo 2, vyznačující se tím, že segment pseudoefedrinu je v podstatě bez cetirizinu.

4. Tableta podle nároku 1 nebo 2, vyznačující se tím, že segment cetirizinu je v podstatě bez pseudoefedrinu.

5. Tableta podle jednoho z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že oblast styčné plochy segmentu pseudoefedrinu a segmentu cetirizinu je méně než 180 mm<sup>2</sup>.

6. Tableta podle jednoho z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že tableta dále obsahuje bariérový segment, kde uvedený bariérový segment odděluje segment cetirizinu a segment pseudoefedrinu.

7. Tableta podle jednoho z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že segment pseudoefedrinu zahrnuje vzhledem k celkové hmotnosti segmentu pseudoefedrinu méně než 5 % hmotn. alkalizačního činidla.

8. Tableta podle jednoho z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že tableta zahrnuje více segmentů pseudoefedrinu.

9. Tableta podle jednoho z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že uvedený segment cetirizinu je ve formě lisovaného potažení.

10. Tableta podle jednoho z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že uvedený segment cetirizinu je ve formě sprejového potažení.

11. Tableta podle jednoho z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že segment pseudoefedrinu obsahuje inertní farmaceutické excipienty v množství 0,75 až 4,5 násobku vlastního hmotnostního množství pseudoefedrinu.

12. Tableta podle jednoho z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že segment cetirizinu obsahuje inertní



farmaceutické excipienty v množství 5 až 30 násobku vlastního hmotnostního množství cetirizinu.

13. Tableta podle jednoho z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že poměr celkového množství přítomných inertních farmaceutických excipientů vzhledem k celkovému úhrnému množství všech účinnou složek je hmotnostně mezi 2 a 6.

14. Tableta podle jednoho z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že hmotnostní poměr pseudoefedrinu vzhledem k cetirizinu je mezi 12 a 30.

15. Tableta podle nároku 14, vyznačující se tím, že hmotnostní poměr pseudoefedrinu vzhledem k cetirizinu je přibližně 24.

16. Tableta podle jednoho z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že segment pseudoefedrinu zahrnuje mezi přibližně 108 a 132 mg pseudoefedrinu a segment cetirizinu zahrnuje mezi přibližně 4,5 a 5,5 mg cetirizinu.

17. Tableta podle jednoho z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že segment pseudoefedrinu je ve formě s pomalým uvolňováním.

18. Tableta podle jednoho z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že cetirizin je ve formě s okamžitým uvolňováním.

19. Tableta podle jednoho z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že hmotnost tablety je mezi 200 až 800 mg.

20. Tableta podle jednoho z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že tableta zahrnuje množství cetirizinu, které když se podá člověku, vede k ploše pod křivkou plazmatické koncentrace cetirizinu v závislosti na čase, která je mezi 80 a 125 % plochy pod křivkou plazmatické koncentrace cetirizinu v závislosti na čase, pozorované, když se témuž člověku při stejné dávce cetirizinu podá tableta s okamžitým uvolňováním dihydrochloridu cetirizinu, obsahující uvedené množství cetirizinu.

21. Tableta podle jednoho z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že tableta zahrnuje množství pseudoefedrinu, které když se podá člověku, vede k ploše pod křivkou plazmatické koncentrace pseudoefedrinu v závislosti na čase, která je mezi 80 % a 125 % plochy pod křivkou plazmatické koncentrace pseudoefedrinu v závislosti na čase, pozorované, když se témuž člověku podá tableta pseudoefedrinu s prodlouženým uvolňováním pseudoefedrinu, obsahující uvedené množství pseudoefedrinu.

22. Tableta podle jednoho z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že velikost přítomných částic pseudoefedrinu se vybere taková, aby sypný index byl méně než 25.

23. Tableta podle jednoho z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že velikost přítomné částice pseudoefedrinu se vybere taková, aby schopnost sednout byla méně než 30 ml.

24. Tableta podle jednoho z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že nejvýše 10 % pseudoefedrinu, který je přítomen v tabletě, má velikost částic méně než 100  $\mu\text{m}$ .

25. Tableta podle nároku 23 nebo 24, vyznačující se tím, že velikost částice pseudoefedrinu je taková, aby alespoň 95% částic bylo menších než 500  $\mu\text{m}$  a nejvýše 15% je menších než 106  $\mu\text{m}$ .

26. Tableta podle jednoho z nároků 23 až 25, vyznačující se tím, že pseudoefedrin je krystalický.

27. Tableta podle jednoho z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že segment obsahující pseudoefedrin také obsahuje etherový derivát methylcelulózy mající viskozitu o velikosti přibližně 11000 až 21000 mPa.

28. Tableta podle nároku 27, vyznačující se tím, že etherový derivát methylcelulózy je substituovaná hydroxylovaná methylcelulóza.

29. Tableta podle nároku 27, vyznačující se tím, že etherový derivát methylcelulózy je hydroxypropylmethylcelulóza.

30. Tableta podle nároku 29, vyznačující se tím, že derivátem je hydroxypropylmethylcelulóza (methoxyl : 19 - 24 %, hydroxypropyl : 7 - 12 %), chloridy max 0,5 %; mající zjevnou viskozitu o velikosti 11250 až 21000 mPa a velikost částic min 90 % < 100 mesh.

31. Tableta podle jednoho z nároků 27 až 30, vyznačující se tím, že poměr hydroxypropylmethylcelulózy (HPMC) vzhledem k pseudoefedrinu je mezi 0,5 až 2 hmotn.

32. Tableta podle jednoho z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že segment obsahující cetirizin také obsahuje dezintegrant.

33. Tableta podle nároku 32, vyznačující se tím, že segment obsahující cetirizin také obsahuje dezintegrant v rozmezí méně než 5 % hmotn. segmentu cetirizinu.

34. Tableta podle nároku 32, vyznačující se tím, že dezintegrant je zesíťovaná karboxymethylcelulóza.

35. Tableta podle jednoho z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že segment cetirizinu obsahuje excipienty zahrnující polyhydroxylovou sloučeninu mající molekulární hmotnost menší než 400.

36. Tableta podle nároku 35, vyznačující se tím, že polyhydroxylovou sloučeninou je cukr.

37. Tableta podle nároku 36, vyznačující se tím, že cukrem je laktóza.

38. Tableta podle jednoho z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že tableta je dvojvrstvou tabletou , jednou vrstvou je segment cetirizinu a jednou vrstvou je segment pseudoefedrinu.

39. Tableta podle nároku 38, vyznačující se tím, že hmotnostní poměr vrstvy pseudoefedrinu vzhledem k vrstvě cetirizinu je mezi 0,25 až 10.

40. Tableta podle nároku 38 nebo 39, vyznačující se tím, že vnější plocha každé z obou vrstev má jiný tvar.

41. Tableta podle nároku 40, vyznačující se tím, že tableta má první plochu, kterou je vrstva pseudoefedrinu, mající mnohočetné poloměry zakřivení.

42. Tableta podle nároku 40, vyznačující se tím, že tableta má druhou plochu, kterou je vrstva cetirizinu, mající jeden poloměr zakřivení.

43. Tableta podle jednoho z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že zahrnuje dodatečnou potahovací vrstvu.

44. Tableta podle nároku 43, vyznačující se tím, že potahovací vrstva může účinkovat jako chuť maskující činidlo.

45. Tableta podle jednoho z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že tableta je zabalena do balícího materiálu chránícího proti vlhkosti.

46. Tableta podle jednoho z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že tableta je zabalena do balícího materiálu chránícího proti kyslíku.

47. Tableta podle jednoho z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že segment cetirizinu obsahuje dihydrochlorid cetirizinu.

48. Tableta podle jednoho z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že segment cetirizinu obsahuje levocetirizin.

49. Použití tablety podle jednoho z předcházejících nároků, pro výrobou léku určeného k prevenci nebo léčení nemocí nebo stavů spojených s rhinitidou, nachlazením, chřipkou, symptomy podobnými nachlazení a symptomy podobnými chřipce a alergickou rhinitidou, úlevou ucpání nosu, sezóní rhinitidou, kýcháním, výtokem z nosu, nosním a očním svěděním, zarudnutím očí, slzením, kýcháním.