

(19) **DANMARK**

(11)

DK 175660 B1



(12) **PATENTSKRIFT**

Patent- og
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl.: **A 61 K 31/44 A 61 K 9/52**

(21) Patentansøgning nr: **PA 1988 06626**

(22) Indleveringsdag: **1988-11-25**

(24) Løbedag: **1988-03-25**

(41) Alm. tilgængelig: **1988-11-25**

(45) Patentets meddelelse bkg. den: **2005-01-10**

(86) International ansøgning nr: **PCT/GB88/00232**

(86) International indleveringsdag: **1988-03-25**

(85) Videreførelsesdag: **1988-11-25**

(30) Prioritet: **1987-03-27 GB 8707416**

(73) Patenthaver: **The Wellcome Foundation Limited, 183-193, Euston Road, London NW1 2BP, Storbritannien**

(72) Opfinder: **Harry Philip Jones, c/o The Wellcome Foundation Limited, Temple Hill, Dartford, Kent DA1 5AH, Storbritannien**

Robert Judson Mackey, c/o The Wellcome Foundation Limited, Temple Hill, Dartford, Kent DA1 5AH, Storbritannien
Michael John Desmond Gamlen, c/o The Wellcome Foundation Limited, Temple Hill, Dartford, Kent DA1 5AH, Storbritannien

(74) Fuldmægtig: **Internationalt Patent-Bureau A/S, Høje Taastrup Boulevard 23, 2630 Taastrup, Danmark**

(54) Benævnelse: **Farmaceutisk formulering**

(56) Fremdragne publikationer:
Ingen

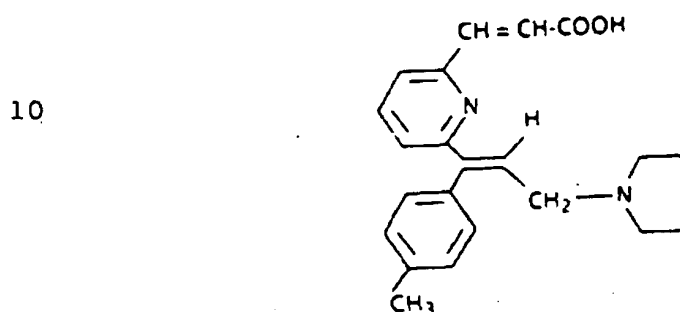
(57) Sammendrag:

Opfindelsen angår en farmaceutisk formulering til oral administrering og med reguleret frigivelse, omfattende særskilte enheder indeholdende acrivastine eller et salt heraf og overtrukket med en blanding indeholdende: a) en copolymer eller polymer indeholdende monomer-gentagelsesenheder valgt blandt alkylestere af acryl- og methacrylsyre, og b) ethylcellulose, samt en fremgangsmåde til fremstilling af en sådan formulering.

1

Den foreliggende opfindelse angår nye farmaceutiske formuleringer og nærmere angivet formuleringer med reguleret frigivelse, indeholdende acrivastin som som den aktive bestanddel.

- 5 Acrivastin er det vedtagne navn for forbindelsen (E)-3-[6-[(E)-3-(1-pyrrolidinyl)-1-(p-tolyl)-1-propenyl]-2-pyridyl]acrylsyre, der har strukturformlen:



Denne forbindelse er beskrevet i beskrivelsen til europæisk patentansøgning nr. 85959.

Acrivastin har kraftig antihistaminvirkning, medens det er i det væsentlige fri for de sedative virkninger, der sædvanligvis er forbundet med antihistaminer, såsom brompheniramin, chlorpheniramin og triprolidin. Det kan derfor fordelagtigt anvendes til behandling af flere forskellige lidelser som beskrevet i EPA-beskrivelse nr. 85959, herunder lindring af symptomerne af næsetilstoppelse som følge af forkølelse og vasomotorisk rhinitis, og til symptomatisk kontrol af allergiske lidelser.

Til anvendelse i medicinen kan acrivastin om ønsket administreres i form af et farmakologisk og farmaceutisk acceptabelt salt. Sådanne salte indbefatter, men er ikke begrænset til syreadditionssalte, såsom salte dannet med saltsyre, svovlsyre, salpetersyre, phosphonsyre, maleinsyre, salicylsyre, toluen-p-sulfonsyre, vinsyre, citronsyre, methansulfonsyre, myresyre, malonsyre, isethionsyre, ravsyre, naphthalen-2-sulfonsyre og benzensulfonsyre, og alikametal- eller jord-

alkalimetalsalte, såsom natrium-, kalium- eller calciumsaltet af carboxylsyren. Med mindre andet er angivet, indbefatter henvisninger til acrivastin i den foreliggende beskrivelse dets farmaceutisk og farmakologisk acceptable salte. Et særlig fortrukket salt for
5 så vidt angår den foreliggende opfindelse er hydrochloridet.

Acrivastin kan administreres ad flere forskellige veje, men det administreres bekvemt ved oral administration. Det har således vist sig, at oral administration af en 8 mg dosis af acrivastin, formuleret på konventionel måde, til voksne frivillige personer typisk vil give terapeutiske koncentrationer af acrivastin i blodet i op til ca. 8 timer. Følgelig vil kon-
15 ventionelle formuleringer af acrivastin fortrinsvis blive administreret i tre daglige doser til opnåelse af vedvarende lindring af de pågældende symptomer.

Selvom acrivastin udviser en nyttig virkningsvarighed, vil det ikke desto mindre være ønskeligt at administrere acrivastin som en formulering med reguleret frigivelse til forlængelse af virkningsvarigheden for medikamentet og følgelig reducere doseringshyppigheden, uden forøgelse af den totale daglige dosis. Det vil også være ønskeligt, at en sådan formulering med reguleret frigivelse giver forholdsvis ensartede koncentrationer af acrivastin i legemet. Med henblik på maksimering af biotilgængeligheden har det imidlertid vist sig, at frigivelseshastigheden ikke skal være alt for langsom. Acrivastinet skal fortrins-
25 ring med reguleret frigivelse giver forholdsvis ensartede koncentrationer af acrivastin i legemet. Med henblik på maksimering af biotilgængeligheden har det imidlertid vist sig, at frigivelseshastigheden ikke skal være alt for langsom. Acrivastinet skal fortrinsvis frigives indenfor 3-4 timer efter administration.
30

Det er almindeligt kendt indenfor den farmaceutiske formuleringskunst, at frigivelsen af aktive stoffer fra farmaceutiske præparater kan forsinkes ved formulering af den aktive bestanddel i en matrix, eller ved filmovertrækning af den aktive bestanddel, og der kendes mange forskellige frigivelsesforsinkende stoffer
35

til anvendelse i sådanne matricer eller filmovertræk. Det er imidlertid også kendt, at frigivelseshastigheden er afhængig af ikke blot arten af filmovertrækket eller det matrixdannende middel, men også af arten af den aktive bestanddel og hjælpestofferne, og af indbyrdes reaktioner mellem dem. Det er således almindeligvis ikke muligt at forudsige frigivelsesprofilen for en bestemt formulering.

I GB patentansøgning nr. 2087235A er der beskrevet en granulær formulering med forsinket frigivelse, indeholdende granulerede eller krystallinske aktive stoffer overtrukket med en homogen blanding af et polyacrylat, som er uopløseligt, men dispergerbart i vand (såsom Eudragit[®] E30D), og en celluloseether, der er uopløselig, men dispergerbar i vand (såsom Aquacoat[®] ECD30). De to komponenter i overtræksblandingen angives fortrinsvis at anvendes i et forhold på fra 2,5:1 til 5:1 (polyacrylat:celluloseether). De eneste aktive stoffer, der er specielt angivet i denne beskrivelse, er kaliumchlorid, lithiumsalte, dichofenac-natrium og pirprofen.

I GB patentansøgning nr. 2086725A og 2157170A er der beskrevet henholdsvis hurtigt desintegrerende pressede former og lagerstabile, hurtigt desintegrerende pressede former indeholdende de ovennævnte overtrukne granuler. I hvert tilfælde anvendes komponenterne i overtræksblandingen i et forhold på fra 2,5:1 til 5:1 (polyacrylat:celluloseether).

I GB patentansøgning nr. 2178313A er der beskrevet en fremgangsmåde til fremstilling af filmovertrukne granulære former med forsinket frigivelse og omtrent magen til dem, der er beskrevet i de ovennævnte beskrivelser. Ifølge denne beskrivelse kan forholdet polyacrylat:ethylcellulose i overtræksblandingen imidlertid ligge i området fra 20:1 til 1:5. Det foretrukne forhold angives at ligge i området fra 20:1 til 1:1, især

fra 9:1 til 4:1, og er f.eks. 5:1. I størstedelen af udførelseseksemplerne anvendes komponenterne i overtræksblandingen, Eudragit® E30D og Aquacoat® ECD30, i et forhold på 5:1 eller herover. I ét eksempel anvendes disse komponenter i et forhold på 1:1. I dette og alle de øvrige eksempler tilføjes der imidlertid et yderligere overtræk af Aquacoat® ECD30 alene. Den aktive bestanddel, som påføres de ovennævnte overtræk, indbefatter proxyphillin, diprophyllin, theophyllin, kaliumchlorid, dimethinden, natriumfluorid, 1,1-diphenyl-3-(N-piperidino)-1-propanol-methansulfonat og Venoruton. Der er ingen beskrivelse af lignende aktive bestanddele som de i EP 85859 beskrevne.

Det har nu overraskende vist sig, at når acrivastin overtrækkes med en blanding af en non-ionisk polymer baseret på poly(meth)acrylsyreestere og en latexdispersion af ethylcellulose, giver den opnåede formulering på fordelagtig måde vedvarende og reguleret frigivelse af acrivastin under dens passage gennem mave-tarmsystemet.

Ifølge den foreliggende opfindelse tilvejebringes derfor en farmaceutisk formulering til oral administrering og med reguleret frigivelse, omfattende særskilte enheder indeholdende acrivastin eller et salt heraf og overtrukket med en blanding indeholdende:

- a) en polymer eller copolymer indeholdende monomer-gentagelsesenheder valgt blandt alkylestere af acryl- og methacrylsyre og
- b) ethylcellulose.

30

I overtrukket hos formuleringen ifølge den foreliggende opfindelse er komponent a) fortrinsvis en copolymer af en eller flere C₁₋₄alkylestere af acryl- og/eller methacrylsyre, f.eks. methyl- eller ethylacrylat. Sådanne polymere har typisk en middelmolekylvægt i området fra 100.000 til 950.000. Som særlige eksempler

på sådanne polymere kan der nævnes dem, der fås under handelsbetegnelserne Eudragit[®] E30D (i form af en vandig dispersion) fra Rohm Pharma GmbH (Darmstadt, Vest-Tyskland) og Scopacryl D340, fra AHP Chemie (Øst-Tyskland). Således har f.eks. Eudragit[®] E30D en middel-
5 molekylvægt på 800.000. Komponent (b) i overtrækket anvendes fortrinsvis i form af en vandig latexdispersion. Egnede latexdispersioner af ethylcellulose indbefatter sådanne, som fås under handelsbetegnelserne Aquacoat[®]
10 ECD-30 fra FMC Corporation (Philadelphia, USA) og Surelease fra Colorcon (West Point, Pennsylvania).

Komponenterne (a) og (b) vil almindeligvis være til stede i overtræksblandingen i et vægtforhold i området fra 2:1 til 1:2, fortrinsvis fra 1,5:1 til 1:1,5,
15 mest foretrukket på 1:1.

Foruden de ovenfor beskrevne komponenter (a) og (b) kan overtrækket med reguleret frigivelse indeholde andre passende hjælpestoffer, såsom antiagglomereringsmidler (f.eks. talkum, kaolin eller kolloidt silica,
20 f.eks. Aerosil[®]) til forhindring af sammenklæbning af de overtrukne kerner og/eller midler til modificering af overtrækkets permeabilitet eller porøsitet, såsom elektrolytter (f.eks. natriumchlorid), polyethylenglycoler, lactose, sucrose eller mannitol. Sådanne hjælpe-
25 stoffer udgør typisk mellem 5 og 40 vægt% af overtrækket. Et særlig fortrukket hjælpestof er mannitol.

De ovennævnte særskilte enheder har almindeligvis form af kerner, som indeholder acrivastin, eventuelt i blanding med et eller flere farmaceutiske bærestoffer eller hjælpestoffer. Eksempler på sådanne bærestoffer eller hjælpestoffer er velkendte på det farmaceutiske område til formulering af tabletter og granuler og indbefatter f.eks. bindemidler, smøremidler, indifferente fortyndingsmidler, overfladeaktive midler
35 og dispergeringsmidler. Sådanne kerner kan f.eks. fremstilles ved blanding af acrivastin og vilkårlige eg-

nede bærestoffer eller hjælpestoffer og komprimering eller formning af den opnåede blanding. Alternativt kan acrivastin påføres på en indifferent kerne, f.eks. en nonpareil eller prill, eventuelt i blanding med et eller flere egnede hjælpestoffer, f.eks. i en opløsning af et bindemiddel, såsom polyvinylpyrrolidon, efterfulgt af tørring. Den på kernen påførte opløsning af acrivastine kan hensigtsmæssigt være syrnet, f.eks. med saltsyre. Opløsningen kan også indeholde et eller flere egnede opløsningsmidler, f.eks. en vandig alkohol, såsom ethanol eller isopropylalkohol.

En anden alternativ form for kernen er en formulering af acrivastin med et eller flere egnede hjælpestoffer til dannelse af såkaldte sfæroider, dvs. sfæriske partikler, med en diameter på 0,5 til 2 mm. Sådanne sfæroider er kendte på det omhandlede område, f.eks. som beskrevet af A.D. Reynolds, Manufacturing Chemists Aerosol News, juni 1970, side 40-43. Sådanne sfæroider kan fremstilles ved at blande den aktive bestanddel med vand og vilkårlige egnede hjælpestoffer til dannelse af en ekstruderbar masse, som derpå ekstruderes som aflange partikler og omdannes til sfæroider, f.eks. ved anvendelse af en sfæronisator indeholdende en roterende plade, hvorpå de aflange partikler omdannes af pladens roterende bevægelse til sfæriske partikler, efterfulgt af sigtning til fjernelse af partikler, som er alt for fine eller alt for grove. Sfæroiderne kan emballeres som sådanne, f.eks. i en sachet, til suspendering i vand før administrering eller til strøning på fødevarer, eller inkorporeres i en kapsel eller tablet.

Overtrækkene kan påføres på de særskilte enheder af acrivastin på konventionel måde. Således kan f.eks. polymeren og vilkårlige andre overtrækskomponenter suspenderes i et egnet flydende medium, f.eks. vand, til dannelse af en dispersion af polymeren. Dis-

persionen kan derefter påføres på de særskilte enheder ved sprøjteovertrækning, f.eks. i et fluid bed, til dannelse af et overtræk af den ønskede tykkelse. Af andre metoder til påføring af overtrækkene kan der nævnes pandeovertrækning. Efter påføring af overtrækket kan de overtrukne enheder opvarmes til "hærdning" af filmen. De overtrukne enheder opvarmes fordelagtigt til en temperatur i området fra 30-100°C, fortrinsvis fra 50-80°C, f.eks. til 70°C. Opvarmningen foretages almindeligvis i mellem 0,25 og 3 timer, f.eks. i 0,5 til 2 timer.

Om ønsket kan der påføres yderligere acrivastin på ydersiden af de overtrukne enheder. Dette kan f.eks. gennemføres på tilsvarende måde som påføringen af acrivastin på en indifferent kerne som beskrevet ovenfor. De overtrukne enheder indeholder almindeligvis mellem 5 og 25 vægt% acrivastin. Overtrækket udgør typisk 1 til 15 vægt% af den totale formulering.

De overtrukne særskilte enheder af acrivastin ifølge den foreliggende opfindelse præsenteres fortrinsvis i enhedsdosisform, f.eks. som en tablet eller en kapsel. Sådanne enhedsdosisformer kan om hensigtsmæssigt omfatte overtrukne særskilte enheder af acrivastine i blanding med farmaceutisk acceptable bærestoffer eller hjælpestoffer, såsom de ovenfor beskrevne. De overtrukne enheder kan alternativt eller yderligere være blandet med andre terapeutiske midler, f.eks. sympathomimetiske midler, såsom dekongestanten pseudoephedrin, et antitussivt middel, såsom codein, en analgetikum, et antiinflammatorisk middel, et antipyretikum eller et ekspektorans. Sådanne yderligere terapeutiske midler kan være i en form, der er beregnet til øjeblikkelig frigivelse, eller de kan selv være formuleret til reguleret frigivelse.

Formuleringen ifølge den foreliggende opfindelse kan anvendes til behandling af flere forskellige lidel-

ser, såsom de i EPA beskrivelse nr. 85959 beskrevne. Formuleringen kan således f.eks. anvendes til lindring af symptomer ved næsetilstoppelse som følge af forkølelse og vasomotorisk rhinitis og til symptomatisk kontrol af allergiske lidelser, herunder nasal allergi, stadig tilbagevendende rhinitis, urticaria, angioneurotisk ødem, allergisk konjunktivitis, fødevareallergi, medikament- og serumreaktioner, insektbid og -stik og desensibiliserende reaktioner. Formuleringen kan også anvendes ved lidelser, som reagerer på acrivastines antipruritiske virkning, herunder allergiske dermatoser, neurodermatitis, anogenital pruritus og pruritus af ikke-specifik oprindelse, såsom eksem, og af specifikke årsager, såsom skoldkopper, fotosensibilitet og solskoldning.

Den nødvendige mængde acrivastin til behandling af de ovennævnte lidelser vil afhænge af arten og alvorligheden af den lidelse, der skal behandles. En typisk oral dosis af acrivastin til en voksen person af gennemsnitlig legemsvægt (omkring 70 kg) ligger i området fra 0,05 til 1,0 mg/kg pr. dag, fortrinsvis fra 0,1 til 0,5 mg/kg pr. dag, mest foretrukket fra 0,3 til 0,4 mg/kg pr. dag.

Den totale daglige dosis af acrivastin, givet ved hjælp af formuleringen ifølge den foreliggende opfindelse, kan præsenteres som delte enhedsdoser, der kan administreres f.eks. fra 1 til 6 gange pr. dag. En enhedsdosis ifølge den foreliggende opfindelse indeholder bekvemt halvdelen af den totale daglige dosis af acrivastin og muliggør således to daglige doseringer. En typisk enhedsdosis ifølge den foreliggende opfindelse vil fortrinsvis indeholde fra 1 til 20 mg acrivastin, fortrinsvis 5 til 15 mg, mest foretrukket ca. 12 mg.

Opfindelsen belyses nærmere ved hjælp af de efterfølgende ikke-begrænsende eksempler..

I eksemplerne målttes opløsning af det indkapslede materialer ved hjælp af den i U.S. Pharmacopoeia (21. udgave, 1985) angivne metode under anvendelse af apparat 2. Det første opløsningsmedium var 0,1M saltsyre; efter 30 minutter indstilledes pH-værdien på 7,0, og afprøvningen fortsattes i 4 timer.

Eksempel 1 - Pellets med reguleret frigivelse

<u>10 Bestanddele</u>	<u>mg</u>	<u>%</u>
Acrivastin	9,00	13,42
Nonpareil	53,01	79,06
Polyvinylpyrrolidon	0,58	0,86
15 Eudragit® E30D	1,03	1,54
Aquacoat® ECD30	1,03	1,54
Mannitol	1,11	1,66
Saltsyre (36%)	0,95	1,41
Talkum	<u>0,34</u>	<u>0,51</u>
20	67,05	100

Metode

Formuleringen fremstilledes efter følgende generelle metode:

- 25 Acrivastinet og polyvinylpyrrolidonet omrørtes i ethanol. Saltsyren fortyndedes med vand til opnåelse af en 7 vægt/vægt% opløsning og sattes langsomt til den alkoholiske suspension under konstant omrøring. Blandeoperationen fortsattes, indtil alt fast materiale var
- 30 opløst. Medikamentopløsningen sprøjtedes på de nævnte nonpareils i et fluid-bed-system. Mannitolet opløstes i vand, og Aquacoat®- og Eudragit®-suspensionerne til-sattes under omblanding. Polymersuspensionen sprøjte-des på de medikamentovertrukne nonpareils i et fluid-
- 35 bed-system. Pellet'erne hærdes ved 70°C i 1 time. Talkummet fordeltes gennem hele pellet-lejet og flui-diseredes i et passende tidsrum.

Eksempel 2

<u>Indhold pr. kapsel</u>		
5	<u>Bestanddele</u>	
	<u>mg</u>	<u>%</u>
	Acrivastin	12,00
	Nonpareil	64,40
10	Polyvinylpyrrolidon	1,00
	Eudragit [®] NE30D ¹	1,22
	Aquacoat [®] ECD30	1,22
	Mannitol	1,31
	Saltsyre (36%)	3,98
15	Talkum	0,39
		<u>85,52</u>
		<u>100,0</u>

¹Eudragit [®] NE30D = Eudragit [®] E30D

20 Metode

Acrivastinet og polyvinylpyrrolidonet omrørtes i ethanol og syrnedes med saltsyre til opnåelse af en medikamentopløsning som beskrevet i eksempel 1. Tre-fjerdedele af denne opløsning sprøjtedes på de anførte
 25 nonpareils i et fluid-bed-system. De nævnte nonpareils blev overtrukket med en suspension af en blanding af Aquacoat [®] ECD30, Eudragit [®] NE30D og mannitol, som beskrevet i eksempel 1, og pellet'erne hærdes i 1 time ved 70°C. Den tilbageværende medikamentopløsning påfør-
 30 tes derefter på pellet'erne, som tørredes ved 50°C. Talkummet fordeltes gennem hele pellet-lejet og fluidiseredes i et passende tidsrum. Pellet'erne fyldtes derefter i kapsler.

Opløsningsprofil

	<u>Tid (min)</u>	<u>% Opløsning</u>
5	60	64
	120	79
	180	87
	240	92

10

Eksempel 3Indhold pr. kapsel

	<u>Bestanddele</u>	<u>mg</u>	<u>%</u>
15			
	Acrivastin	12,00	14,10
	Nonpareil	63,74	74,87
	Polyvinylpyrrolidon	1,00	1,18
	Eudragit® NE30D	1,44	1,69
20	Aquacoat® ECD30	1,44	1,69
	Mannitol	1,56	1,83
	Saltsyre (36 vægt/vægt%)	3,55	4,17
	Talkum	0,40	0,47
		85,13	100,0

25

Metode

De overtrukne pellets blev fremstillet efter fremgangsmåden ifølge eksempel 2.

Opløsningsprofil

	<u>Tid (min)</u>	<u>Opløsning (%)</u>
5	60	61
	120	85
	180	94
	240	99

10

Eksempel 4Indhold pr. kapsel

	<u>Bestanddele</u>	<u>mg</u>	<u>%</u>
15			
	Acrivastin	12,00	6,25
	Lactose	108,90	56,70
	Natriumstivelsesglycolat	12,50	6,51
	Magnesiumstearat	0,60	0,31
20	Saltsyre (36 vægt/vægt%)	0,95	0,49
	Polyvinylpyrrolidon	0,58	0,30
	Nonpareil	53,01	27,60
	Eudragit ® NE30D	1,03	0,54
	Aquacoat ® ECD-30	1,03	0,54
25	Mannitol	1,11	0,58
	Talkum	0,34	0,18
		192,05	100,0

Metode

30 Acrivastin -pellets med reguleret frigivelse fremstilledes som beskrevet i eksempel 1 under anvendelse af 75% af acrivastinet, og pellet'erne blandedes med talkummet.

Det tilbageværende 25% acrivastine blandedes med
 35 lactosen og natriumstivelsesglycolat, indtil der var opnået en homogen blanding, og denne blandedes yderli-

13

gere med magnesiumstearatet. Pulveret og pellet'erne fyldtes derefter i kapsler.

Opløsningsprofil

5		
	<u>Tid (min)</u>	<u>Opløsning (%)</u>
	60	67
	120	78
	180	85
10	240	93

Eksempel 5

Indhold pr. kapsel

15	<u>Bestanddele</u>	<u>mg</u>	
	'Acrivastin -pellets med reguleret frigivelse	85,5	(indeholdende 12 mg acrivastin)
20	Pseudoephedrin	155,0	(indeholdende 90 mg pseudoephedrin)
	Pellets med reguleret frigivelse (Eurand ®)		
25	Talkum	<u>1,2</u>	
		241,7	

' Fremstillet som i eksempel 2.

30 Metode

De til reguleret frigivelse indrettede acrivastin -pellets og pseudoephedrin-pellets blandedes hver med talkum, og de to komponenter fyldtes i kapsler.

P A T E N T K R A V

1. Farmaceutisk formulering til oral administrering og med reguleret frigivelse, k e n d e t e g n e t ved, at den omfatter særskilte enheder indeholdende acrivastin eller et salt heraf og overtrukket med en blanding indeholdende:

a) en polymer eller copolymer indeholdende monomer-gentagelsesenheder valgt blandt alkylestere af acryl- og methacrylsyre og

10 b) ethylcellulose,

hvor komponenterne (a) og (b) er til stede i overtrukket i et vægtforhold på fra 2:1 til 1:2.

2. Formulering ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at overtrækskomponent (a) er en copolymer af en eller flere C_{1-4} alkylestere af acryl- eller methacrylsyre.

3. Formulering ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at copolymeren har en middelmolekylvægt i området fra 100.000 til 950.000.

20 4. Formulering ifølge et vilkårligt af kravene 1 til 3, k e n d e t e g n e t ved, at komponenterne (a) og (b) er til stede i overtrukket i et vægtforhold på 1:1.

5. Formulering ifølge et vilkårligt af kravene 1 til 4, k e n d e t e g n e t ved, at overtrukket indeholder mellem 5 og 40% af et middel til modificering af overtrukketets porøsitet.

6. Formulering ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t ved, at midlet til modificering af overtrukketets porøsitet er mannitol.

30 7. Formulering ifølge et vilkårligt af kravene 1 til 6, k e n d e t e g n e t ved, at acrivastin er til stede som et hydrochloridsalt.

8. Formulering ifølge et vilkårligt af kravene 1 til 7, k e n d e t e g n e t ved, at de overtrukne særskilte enheder præsenteres i enhedsdosisform.

9. Formulering ifølge krav 8, k e n d e t e g -
5 n e t ved, at de overtrukne særskilt enheder er blandet med et yderligere terapeutisk middel.

10. Formulering ifølge krav 9, k e n d e t e g -
n e t ved, at det yderligere terapeutiske middel er pseudoephedrin.

10 11. Fremgangsmåde til fremstilling af en formulering ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man på særskilte enheder indeholdende acrivastin eller et salt heraf påfører en overtræksblanding indeholdende

15 a) en polymer eller copolymer indeholdende monomer-gentagelsesenheder valgt blandt alkylestere af acryl- og methacrylsyre og

b) ethylcellulose,

hvor komponenterne (a) og (b) er til stede i over-
20 trækket i et vægtforhold på fra 2:1 til 1:2.

12. Fremgangsmåde ifølge krav 11, k e n d e -
t e g n e t ved, at de overtrukne enheder opvarmes til en temperatur i området fra 50 til 80°C.