

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 955979 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

- (21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **955979**
- (51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61K 31/445
A61K 31/135
A61K 9/22
- (22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **07.06.1994**
- (23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **13.12.1995**
- (41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **13.12.1995**
- (43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**
- (86) Kansainvälinen hakemus - **07.06.1994** **PCT/EP1994/001878**
Internationell ansökan - International
application
- (32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority
14.06.1993 EP 93201697

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BELGIA, (BE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Gilis, Paul Marie Victor, Beerse, BELGIA, (BE)
2 • Jans, Eugeen Marie Jozef, Meerhout, BELGIA, (BE)
3 • Gijs, Guido Jozef Maria, Belgium, BELGIA, (BE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Jatkuvasti vapauttava, kalvopäällysteinen astemitsoli- ja pseudoefedri initabletti
Kontinuerligt frigörande, filmbelagd astemizol- och pseudoefedrintablett

Jatkuvasti vapauttava, kalvopäällysteinen astemitsoli- ja pseudoefedriinitabletti

5 Keksintö koskee jatkuvasti vapauttavaa, kalvopäällysteistä tablettia, joka sisältää aktiivisina valmistusaineina antihistamiinista, antiallergista ainetta astemitsolia ja adrenergistä, verentungosta vähentävää ainetta pseudoefedriinihydrokloridia, ja myös menetelmää sellaisten tablettien valmistamiseksi.

10 Antihistamiininen antiallerginen aine astemitsoli, sen valmistus ja aktiivisuus tunnetaan US-patenttijulkaisusta 4 219 559. Astemitsolin farmakokinetiikka ihmisessä, erityisesti sen nopea jakaantuminen kudoksiin ja sen terminaalinen puoliintumisaika noin 1 päivä, tunnetaan julkaisusta Drug Dev. Res., 8 (1-4), 71 - 78, 1986. Pseudoefedriini, ja erityisesti sen hydrokloridisuola on tunnettu verentungosta vähentävä aine, jonka puoliintumisaika on useita tunteja, tyypillisesti noin 6 - 8 tuntia. Sen vuoksi sitä käytetään tavallisesti jaettuina 60 mg:n annoksina
15 kolme tai neljä kertaa päivässä, tai jatkuvasti vapauttavissa valmisteissa, tavallisesti annoksina noin 120 mg joka 12. tunti.

 Allergisista häiriöistä, kuten allergisesta riniitistä, monivuotisesta riniitistä ja vastaavista, kärsivien potilaiden eräs tehokas hoito vaatii koostumusta, joka annettaessa vapauttaa antihistamiinista ainetta ja verentungosta vähentävää ainetta sillä tavalla, että molempien aktiivisten valmistusaineiden tehokkaita plasmatasoja ylläpidetään seuraavien 24 tunnin ajan, ts. seuraavaan antoon
20 asti.

 Keksintö koskee sellaista koostumusta, joka sisältää (i) astemitsolia, jolla on terminaalinen puoliintumisaika noin 24 tuntia ja nopea jakaantuminen eikä siten tarvitse mitään erikoistoimenpiteitä, yhdessä (ii) pseudoefedriinihydrokloridin kanssa, jolla on liian lyhyt puo-
35

liintumisaika tehokkaiden plasmatasojen saavuttamiseksi halutuksi 24 tunniksi ja joka sen vuoksi vaatii erityisiä teknisiä toimenpiteitä.

5 Erityisesti keksinnön mukainen koostumus koskee tablettia, joka sisältää

(a) jatkuvasti vapauttavaa matriisiydintä, joka käsittää pseudoefedriinihydrokloridia aktiivisena valmistusaineena, hyvin viskoosia hydrofiilistä polymeeriä matriisimateriaalina, kiinteää laimennusainetta ja mahdollisesti muita alalla tunnettuja formulointiaineita, kuten esimerkiksi granulointiaineita, liukuaineita, tabletin sideaineita, liuottimia, paakkuuntumisenestoaineita, säilöntäaineita tai voiteluaineita;

(b) jatkuvasti vapauttavaa päällystettä;

15 (c) lääkepäälllystettä, joka käsittää astemitsolia ja pseudoefedriinihydrokloridia aktiivisina valmistusaineina, hydrofiilistä polymeeriä, ja mahdollisesti muita alalla tunnettuja formulointiaineita, kuten surfaktantteja, pehmittäjä, voiteluaineita; ja

20 (d) eristepäälllystettä.

Mainitut tabletit sisältävät edullisesti noin 75 % käytettävissä olevasta pseudoefedriinihydrokloridista ytimessä, josta se vapautuu pidennetyn ajanjakson aikana, ja loput 25 % lääkepäälllysteessä, josta se vapautuu ja otetaan vastaan antihistamiinisen astemitsolin kanssa välittömästi sulamisen jälkeen.

30 Tabletit sisältävät 60 - 240 mg pseudoefedriinihydrokloridia ytimessä, 20 - 80 mg pseudoefedriinihydrokloridia lääkepäälllysteessä ja 5 - 20 mg astemitsolia mainituksa lääkepäälllysteessä. Aikuisille ihmisille tarkoitetut tabletit sisältävät edullisesti noin 180 mg pseudoefedriinihydrokloridia ytimessä, noin 60 mg pseudoefedriinihydrokloridia lääkepäälllysteessä, ja noin 10 mg astemitsolia lääkepäälllysteessä. Alhaisemman kehonpainon omaaville ihmisille, esimerkiksi lapsille, tarkoitetut tabletit ovat

kooltaan edullisesti vain puolet, ja sisältävät siten noin 90 mg pseudoefedriinihydrokloridia ytimessä, noin 30 mg pseudoefedriinihydrokloridia lääkepäällysteessä, ja noin 5 mg astemitsolia lääkepäällysteessä.

5 Tabletin ytimessä olevan hyvin viskoosin hydrofiilisen polymeerin olisi vapautettava siinä oleva aktiivinen valmistusaine vähitellen, edullisesti nolla-asteen vapautumiskinetiikalla. Sopivilla hyvin viskooseilla polymeereillä on viskositeetti alueella noin 3 500 - 100 000
10 mPa·s, erityisesti alueella noin 4 000 - 20 000 mPa·s. Esimerkkejä sellaisista polymeereistä ovat hydroksipropyylimetyyliselluloosa, hydroksipropyyliselluloosa ja hydroksietyyliselluloosa. Aktiivisella pseudoefedriinihydrokloridivalmistusaineella tämä voidaan saavuttaa mukavasti
15 käyttämällä hydroksipropyylimetyyliselluloosaa, jonka viskositeetti on noin 15 centistokea (15 000 mPa·s), esimerkiksi hypromelloosi 2208:aa, tai käyttämällä hydroksipropyyliselluloosapolymeeriä, jonka viskositeetti on noin
20 4 000 - 6 000 mPa·s. Ytimessä tarvittava hydrofiilisen polymeerin määrä riippuu sekä siinä olevan pseudoefedriinihydrokloridin määrästä että polymeerin viskositeetista. Pseudoefedriinihydrokloridin määrän kasvaessa ja/tai viskositeetin alentuessa tarvitaan enemmän polymeeriä. Käytetty hydroksipropyylimetyyliselluloosan (15 000 mPa·s)
25 määrä voi olla alueella noin 50 - 90 paino-% pseudoefedriinihydrokloridin määrästä ja on edullisesti noin 60 - 75 %.

 Kiinteä laimennusaine tabletin ytimessä voi olla liukoisia laimennusaineita, esimerkiksi sakkaroosia, laktoosia, trehaloosia, maltoosia, mannitolia, sorbitolia,
30 tärkkelyksiä (maissi-, vehnä-, maissi-, riisi-, peruna-), tärkkelyshydrolysaatteja, mikrokiteisiä tärkkelyksiä, esihyytelöityä tärkkelystä ja se voi olla myös liukenemattomia laimennusaineita, esimerkiksi dikalsium- tai trikalsiumfosfaattia. Se on edullisesti laktoosia, ja sen määrä
35

voi vaihdella alueella noin 75 - 85 paino-% käytetystä pseudoefedriinihydrokloridista.

Mahdollisista formulointiaineista, joita edelleen voi olla tabletin ytimessä, voidaan mainita aineet, kuten
5 polyvidoni, jolla on suspendointi- ja dispergoimisominaisuuksia ja myös, kuten tässä koostumuksessa, käyttökelpoisia tabletinsitomis- ja -granulointiominaisuuksia; liuot-
timia, erityisesti niitä, joita käytetään valmistuksen aikana, esimerkiksi vettä ja alempia alkoholeja, kuten eta-
10 noli ja isopropanoli; liukuaineita, kuten kolloidinen silikageeli; voiteluaineita, kuten magnesiumstearaatti ja/
tai -palmitaatti, steariinihappo; tarttumisenestoaineita, kuten talkki ja maissitärkkelys.

Polyvidonin määrä keksinnön mukaisissa tableteissa
15 voi olla alueella 2 - 6 %, ja on erityisesti noin 5 %; liukuaineen määrä voi olla alueella 0,5 - 1 %, ja voiteluaineen määrä voi olla alueella 1,5 - 4 % (kaikki prosentiosuudet ovat ytimessä käytetyn pseudoefedriinihydrokloridimäärän painon perusteella).

20 Jatkuvasti vapauttava päällyste, joka peittää tabletin ytimen, olisi suunniteltava siten, että se vapauttaa sisällön hitaasti, erityisesti, että se ei vapauta ytimen sisältöä ennen kuin lääkepäällysteessä olevan pseudoefedriinihydrokloridin alkuannos on vapautunut. Käyttämällä
25 pseudoefedriinihydrokloridin alussa tapahtuvaa, nopeaa vapautumista päällysteestä, mitä seuraa pseudoefedriinin jatkuva vapautuminen ytimestä, saavutetaan tunnin sisällä pseudoefedriinin tehokkaat plasmakonsentraatiot ja ylläpidetään noin 24 tunnin ajan. Edullisesti jatkuvasti vapaut-
30 tava päällyste käsittää etyyliiselluloosaa yhdessä alhaisen viskositeetin omaavan hydroksipropyyliselluloosan tai hydroksipropyylimetyyliiselluloosan, esimerkiksi hypromelloosi 2910:n kanssa, 5 mPa·s, ja mahdollisesti pehmittimen, kuten polyetyleeniglykolin, esimerkiksi PEG 400:n kanssa.
35 Etyyliiselluloosa:hydroksipropyylimetyyliiselluloosa:pehmi-

tysaine-suhde voi olla alueella noin 7:3:2 - 9:1:2, ja on edullisesti noin 4:1:1. Jatkuvasti vapauttavan päällysteen määrä on tyypillisesti alueella noin 2 - 3 paino-% koko ytimen painosta, edullisesti noin 2,5 - 2,75 %.

5 Lääkepäällyste käsittää aktiivisia valmistusaineita astemitsoli, edullisesti mikronisoitua, ja pseudoefedriinihydrokloridi, tässä edellä mainitut määrät suspendoitui-
na alhaisen viskositeetin omaavaan hydrofiiliseen polymeeriin, kuten hydroksipropyylimetyyliselluloosaan, esimerkiksi hypromelloosi 2910:een, 5 mPa·s, ja surfaktanttia,
10 kuten sorbitaaniesterin polyoksietyleenijohdannaista, esimerkiksi polysorbaatti 20:tä, polysorbaatti 40:tä, polysorbaatti 60:tä tai polysorbaatti 80:tä. Mahdollisista
formulointiaineista, joita lääkepäällysteessä edelleen
15 voidaan käyttää, voidaan mainita pehmittimet, kuten polyetyleeniglykoli, esimerkiksi PEG 400 ja muut alalla tunnetut formulointiaineet.

Lääkepäällysteessä käytetty hydrofiilisen polymeerin määrä olisi pidettävä minimaalisena tabletin koon ja
20 valmistuksen vaivan rajoittamiseksi. Toisaalta sen olisi oltava riittävä peittääkseen aktiiviset astemitsoli- ja pseudoefedriinihydrokloridivalmistusaineet tehokkaasti välittömältä vapautumiselta jatkuvasti vapauttavalle ytimelle. Mainittu määrä voi olla alueella noin 6 - 10 mg/mg
25 astemitsolia, ja on edullisesti noin 7 mg/mg astemitsolia (eli kokonaislääkemäärä:polymeeri on tyydyttävästi noin 1:1). Pehmitintä ja surfaktanttia on läsnä määrät noin 1 - 2 mg, vastaavasti 0,025 - 0,035 mg/mg astemitsolia.

Eristepäällyste käsittää hydrofiilistä polymeeriä,
30 kuten hydroksipropyylimetyyliselluloosaa, esimerkiksi hypromelloosi 2910:tä, 5 mPa·s, ja pehmitintä, kuten polyetyleeniglykolia, suhteessa 4:1. Eristepäällyste voi mahdollisesti olla tehty läpinäkymättömäksi esimerkiksi pigmentillä, kuten titaanidioksidi. Eristepäällyste ei ainoastaan
35 estä lääkkeiden menetystä välittömään vapautumiseen

hankauksella, vaan se myös parantaa varastoinninkestävyyttä (stabiilisuutta) ja erityisesti tabletin organoleptisiä ominaisuuksia.

Edulliset tabletit sisältävät likimääräisesti

5

(a) ytimessä

- 180 mg pseudoefedriinihydrokloridia

- 142,65 mg laktoosia

- 9 mg polyvidonia

- 1,35 mg kolloidista piidioksidia

10

- 117 mg hypromelloosi 2208:aa, 15 000 mPa·s

- 4,5 mg magnesiumstearaattia

(b) jatkuvasti vapauttavassa päällysteessä

- 8 mg etyyliiselluloosaa, 20 mPa·s

- 2 mg hypromelloosi 2910:tä, 5 mPa·s

15

- 2 mg PEG 400:aa

(c) lääkepäällysteessä:

- 60 mg pseudoefedriinihydrokloridia

- 10 mg mikrohienoa astemitsolia

- 70 mg hypromelloosi 2910:tä, 5 mPa·s

20

- 16,8 mg PEG 400:aa

- 0,3 mg polysorbaatti 80:tä; ja

(d) eristepäällysteessä:

- 8 mg hypromelloosi 2910:tä, 5 mPa·s

- 2 mg propyleeniglykolia.

25

Keksinnön mukaiset tabletit voidaan valmistaa mukavasti seuraavalla tavalla.

Tabletin ydin valmistetaan sekoittamalla pseudoefedriinihydrokloridin läpikotaisin kiinteän laimennusaineen, edullisesti laktoosin, kanssa. Seos lisätään leijupetigranulointilaitteeseen (esimerkiksi Glatt tyyppi WSG-30) ja sekoitetaan edelleen homogeeniseksi. Seokseen suihkutetaan granulointinestettä, joka koostuu vedestä, alkoholista, kuten isopropanoli, ja granulointiaineesta, kuten polyvidoni K90, käyttäen sumutusilmanpainetta, joka on säädetty lähelle maksimitasoja. Kuivat rakeet seulotaan

35

sopivan verkon läpi. Myös hydrofiilinen polymeeri, edullisesti hypromelloosi 2208, 15 000 mPa·s, ja kolloidinen piidioksidiliukuaine seulotaan ja sekoitetaan granulaatin kanssa läpikotaisin. Sitten lisätään voiteluaine ja seosta
5 sekoitetaan hyvin, kunnes se on homogeenista. Seos puristetaan valkoisiksi tableteiksi.

Valmistetaan jatkuvasti vapauttavaa päällystettä lisäämällä hitaasti etyyliiselluloosaa, 20 mPa·s, ja hypromelloosi 2910:tä, 5 mPa·s, liuokseen, jossa on etanolia,
10 dikloorimetaania ja pehmitintä, ja sekoittamalla täydelliseen liukenemiseen asti. Tablettiytimet lisätään päällystysastiaan (esimerkiksi Glatt tyyppi GC-750) ja lämmitetään ilmalla ulostuloilman lämpötilaan noin 35 - 40 °C. Jatkuvasti vapauttavan päällysteen liuos lisätään ytimille
15 ilmanpaineella käytetyllä suihkeella. Päällystämisen loppuun suorittamisen jälkeen päällystetyt ytimet kuivataan kuivalla ilmalla.

Lääkepäällyste valmistetaan lisäämällä hydrofiilinen polymeeri, pehmitin ja surfaktantti hitaasti sekoitettuun ja lämmitettyyn vesimäärään. Lisätään peräkkäin vielä
20 vettä ja molempaa aktiivista valmistusainetta, ja suspensio homogenisoidaan. Seoksen annetaan jäähtyä ympäristön lämpötilaan sekoittaen. Päällystetyt ytimet lisätään päällystysastiaan ja lämmitetään ilmalla ulostuloilman lämpötilaan noin 45 - 50 °C. Lääkepäällystesuspensio suihkute-
25 taan päällystetyille ytimille ja suihkutuksen loppuun suorittamisen jälkeen lääkepäällysteiset tabletit kuivataan kuivalla ilmalla.

Eristepäällyste valmistetaan lisäämällä hydrofiilinen polymeeri ja pehmitin sekoitettuun ja kuumennettuun
30 vesimäärään. Lisätään vielä vettä ja liuoksen annetaan jäähtyä ympäristön lämpötilaan. Lääkepäällysteiset tabletit lisätään päällystysastiaan ja lämmitetään ilmalla ulostuloilman lämpötilaan noin 45 - 50 °C. Eristepäällysteliuos suihkutetaan lääkepäällysteisille tableteille ja
35

suihkuttamisen loppuun suorittamisen jälkeen viimeistellyt tabletit kuivataan kuivalla ilmalla. Päälystetyt tabletit olisi pakattava vesihöyryä läpäisemättömiin astioihin, esimerkiksi rakkulapakkauksiin (alu-alu; PVDC, PE, PVC-
5 alu).

Edellä kuvattuja menetelmäparametrejä käyttämällä voidaan saada mukava, toistettavissa oleva valmistusmenetelmä astemitsolin ja pseudoefedriinihydrokloridin jatkuvasti vapauttavien, kalvopäälysteisten tablettien valmistukseen. Farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että
10 täten saadut tabletit aiheuttavat sulamisen jälkeen lääkepäälysteessä olevan astemitsolin ja 25 %:n pseudoefedriinihydrokloridia välittömän vapautumisen, minkä jälkeen seuraa pseudoefedriinihydrokloridin 0-kertaluokan vapautuminen jatkuvasti vapauttavasta matriisiytimestä. Molempien
15 aktiivisten valmistusaineiden tehokkaita plasmatasoja ylläpidetään ainakin 24 tunnin ajan.

Esimerkki

a) Tablettiytimen valmistus

20 Sekoitettiin planeettasekoittimessa 12,6 kg pseudoefedriinihydrokloridia ja 9,986 kg laktoosia. Seos lisättiin leijupetigranulointilaitteeseen, sekoitettiin jälleen, ja suihkutettiin liuksella, jossa oli 315 g polyvidoni K90:tä 2,03 l:ssa vettä ja 4,76 l:ssa isopropanolia
25 sumutusilmanpaineella noin 0,35 MPa. Granulaatti kuivatettiin lisäämällä edelleen kuivaa ilmaa. Kuivattu granulaatti seulottiin oskilloivalla seulalla (seulan silmäkoko 1 mm). Seulottiin hypromelloosi 2208:aa, 15 000 mPa·s (8,19 kg), ja kolloidista piidioksidia (Aerosil , 94,5 g)
30 samanlaisissa olosuhteissa, ja sekoitettiin granulaatin kanssa planeettasekoittimessa homogeeniseksi. Lisättiin magnesiumstearaattia (315 g) ja sekoitettiin sen kanssa läpikotaisin. Sitten granulaatti puristettiin pyörivällä puristimella (Korsch PH 106) 70 000 valkoiseksi tabletiksi,
35 jotka painoivat kukin 450 mg.

b) Jatkuvasti vapauttavan päällysteen liuoksen valmistus

Ruostumattomasta teräksestä valmistettuun astiaan lisättiin 11,01 kg etanolia, 7,315 kg dikloorimetaania ja 154 g PEG 400:aa. Lisättiin hitaasti etyyliiselluloosaa 20 mPa·s (616 g), ja hypromelloosi 2910:tä, 5 mPa·s (154 g), sekoittaen.

c) Lääkepäällystesuspension valmistus

Kuumennettiin vettä (35,007 kg) noin 70 °C:seen ja siihen lisättiin hitaasti ja sekoittaen hypromelloosi 2910:tä, mPa·s (5,39 kg), PEG 400:aa (1,294 kg) ja polysorbaatti 80:tä (23,1 g). Lisättiin vettä (17,503 kg), minkä jälkeen lisättiin hitaasti pseudoefedriinihydrokloridia (4,62 kg) ja mikrohienoa astemitsolia (770 g). Suspensio homogenisoitiin ja annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan jatkaen sekoitusta.

d) Eristepäällysteliuoksen valmistus

Kuumennettiin vettä (3,593 kg) noin 70 °C:seen ja siihen lisättiin hypromelloosi 2910:tä, 5 mPa·s (616 g), ja propyleeniglykolia (154 g). Lisättiin vettä (1,797 kg) ja seosta sekoitettiin täydelliseen liukenemiseen asti.

e) Tablettiytimen päällystäminen

Tablettiytimet lisättiin päällystysastiaan (Glatt GC 750) ja kuumennettiin lämpimällä ilmalla ilman ulostulolämpötilaan noin 35 - 40 °C. Jatkuvasti vapauttavan päällysteen liuos suihkutettiin ytimille. Suihkutuksen loppuun saattamisen jälkeen kuumennus keskeytettiin, mutta ilmanlisäystä ylläpidettiin noin 10 minuutin ajan tablettien kuivaamiseksi. Päällystetyt ytimet poistettiin laitteesta ja varastoitiin.

Päällystetyt ytimet lisättiin jälleen päällystysastiaan (Glatt GC 750) ja kuumennettiin lämpimällä ilmalla ulostuloilman lämpötilaan noin 45 - 50 °C. Lääkepäällysteliuos suihkutettiin päällystetyille ytimille. Suihkuttamisen loppuun saattamisen jälkeen kuumennus keskeytettiin,

mutta ilmanlisäystä ylläpidettiin noin 10 minuutin ajan tablettien kuivaamiseksi. Lääkkeellä päällystetyt ytimet poistettiin laitteesta ja varastoitiin.

5 Lääkkeellä päällystetyt ytimet lisättiin jälleen päällystysastiaan (Glatt GC 750) ja kuumennettiin lämpimällä ilmalla ulostuloilman lämpötilaan noin 45 - 50 °C. Eristepäällysteliuos suihkutettiin lääkkeellä päällystetyille ytimille. Suihkuttamisen loppuun saattamisen jälkeen kuumennus keskeytettiin, mutta ilmanlisäystä ylläpidettiin noin 10 minuutin ajan tablettien kuivaamiseksi.
10 Tabletit poistettiin laitteesta ja varastoitiin.

Patenttivaatimukset

1. Tabletti, t u n n e t t u siitä, että se sisältää

5 (a) jatkuvasti vapauttavaa matriisiydintä, joka käsittää pseudoefedriinihydrokloridia aktiivisena valmistusaineena, hyvin viskoosia hydrofiilistä polymeeriä matriisimateriaalina ja kiinteää laimennusainetta;

(b) jatkuvasti vapauttavaa päällystettä;

10 (c) lääkepäällystettä, joka käsittää astemitsolia ja pseudoefedriinihydrokloridia aktiivisina valmistusaineina, ja hydrofiilistä polymeeriä; ja

(d) eristepäällystettä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen tabletti, t u n -
15 n e t t u siitä, että 75 % käytettävissä olevasta pseudoefedriinihydrokloridista on ytimessä ja loput 25 % lääkepäällysteessä.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen tabletti, t u n -
n e t t u siitä, että ydin sisältää noin 60 - 240 mg pseudoefedriinihydrokloridia ja lääkepäällyste sisältää
20 noin 20 - 80 mg pseudoefedriinihydrokloridia ja noin 5 - 20 mg astemitsolia.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen tabletti, t u n -
n e t t u siitä, että hyvin viskoosi hydrofiilinen polymeeri on hydroksipropyylimetyyliselluloosaa, jonka viskositeetti on noin 15 000 mPa·s, ja kiinteä laimennusaine on laktoosia.
25

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen tabletti, t u n -
n e t t u siitä, että jatkuvasti vapauttava päällyste käsittää etyyliiselluloosaa yhdessä alhaisen viskositeetin omaavan hydroksipropyylimetyyliselluloosan kanssa.
30

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen tabletti, t u n -
n e t t u siitä, että lääkepäällyste käsittää aktiivisia valmistusaineita astemitsoli ja pseudoefedriinihydrokloridi
35 di suspendoituna hydrofiiliseen polymeeriin.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen tabletti, t u n -
n e t t u siitä, että lääkepäällyste käsittää edelleen
pehmitysainetta ja surfaktanttia.

5 8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen tabletti, t u n -
n e t t u siitä, että eristepäällyste käsittää hydrofii-
listä polymeeriä ja pehmitysainetta.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen tabletti, t u n -
n e t t u siitä, että se sisältää likimäärin

(a) ytimessä

- 10 - 180 mg pseudoefedriinihydrokloridia
- 142,65 mg laktoosia
- 9 mg polyvidonia
- 1,35 mg kolloidista piidioksidia
- 117 mg hypromelloosi 2208:aa, 15 000 mPa·s
15 - 4,5 mg magnesiumstearaattia

(b) jatkuvasti vapauttavassa päällysteessä

- 8 mg etyyliiselluloosaa, 20 mPa·s
- 2 mg hypromelloosi 2910:tä, 5 mPa·s
- 2 mg PEG 400:aa

20 (c) lääkepäällysteessä:

- 60 mg pseudoefedriinihydrokloridia
- 10 mg mikrohienoa astemitsolia
- 70 mg hypromelloosi 2910:tä, 5 mPa·s
- 16,8 mg PEG 400:aa

25 - 0,3 mg polysorbaatti 80:tä; ja

(d) eristepäällysteessä:

- 8 mg hypromelloosi 2910:tä, 5 mPa·s
- 2 mg propyleeniglykolia.

30 10. Menetelmä jonkin patenttivaatimuksista 1 - 9
mukaisen tabletin valmistamiseksi, t u n n e t t u sii-
tä, että

35 valmistetaan ydintä sekoittamalla pseudoefedriini-
hydrokloridia läpikotaisin kiinteän laimennusaineen ja
hydrofiilisen polymeerin kanssa sekoittaen seosta, kunnes
se on homogeenistä;

puristetaan seos tableteiksi;

suihkutetaan ytimille jatkuvasti vapauttavaa päällystettä;

5 suihkutetaan päällystetyille ytimille lääkepäällyste-
teen suspensiota, joka käsittää astemitsolia, pseudoefed-
riinihydrokloridia ja hydrofiilistä polymeeriä; ja

suihkutetaan eristepäällysteliuos lääkkeellä päällystetyille tableteille.

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

Patentti- ja innovaatiolinja

PL 1160

00101 Helsinki

TUTKIMUSRAPORTTI

PATENTTIHAKEMUS NRO	LUOKITUS, IPC7
955979	A61K 31/445

TUTKITUT PATENTTILUOKAT (luokitusjärjestelmät ja luokkatiedot)

TUTKIMUKSESSA KÄYTETYT TIETOKANNAT

VIITEJULKAISUT

Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot ja tiedot sen olennaisista kohdista	Koskee vaatimuksia

Jatkuu seuraavalla sivulla

- *) X Julkaisu, jonka perusteella keksintö ei ole uusi tai ei eroa olennaisesti ennestään tunnetusta tekniikasta.
Y Julkaisu, jonka perusteella keksintö ei eroa olennaisesti ennestään tunnetusta tekniikasta, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu yhdessä.
A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu.
- O Tullut julkiseksi esitelmän välityksellä, hyväksikäyttämällä tai muutoin muun kuin kirjoituksen avulla.
P Julkaistu ennen hakemuksen tekemispäivää mutta ei ennen aikaisinta etuoikeuspäivää.
T Julkaistu hakemuksen tekemispäivän tai etuoikeuspäivän jälkeen ja valaisee keksinnön periaatetta tai teoreettista taustaa.
E Aikaisempi suomalainen tai Suomea koskeva patentti- tai hyödyllisyysmallihakemus, joka on tullut julkiseksi hakemuksen tekemispäivänä (etuoikeuspäivänä) tai sen jälkeen.
D Julkaisu, joka on mainittu hakemuksessa.
L Julkaisu, joka kyseenalaistaa etuoikeuden, osoittaa toisen julkaisun julkaisupäivämäärän tai johon viitataan jostakin muusta syystä.
& Samaan patenttiperheeseen kuuluva julkaisu.

Lisätietoja liitteessä

Päiväys	Tutkijainsinööri
14.1.2005	Ritva Aalto