(11) KUULUTUSJULKAISSU
UTLAGNINGSSKRIFT

(15) Patentti uppmätty
Patent meddelat 25 april 1995

(51) Kv.1k.5 - Int.c1.5
A 61K 31/44, 9/52

S U O M I - F I N L A N D
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentthakemus - Patentansökning
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag
(24) Alkupäivä - Löpdag
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utl. skriften publicerad
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan
(32) (33) (31) Etuwoikes - Prioritet
27.03.87 GB 8707416 P

(71) Hakija - Sökande

1. The Wellcome Foundation Limited, 183-193 Euston Road, London NW1 2BP, United Kingdom, (GB)

(72) Keksiä - Uppfinnare

1. Jones, Harry Philip, c/o The Wellcome Foundation Limited, Temple Hill, Dartford, Kent DA1 5AH, United Kingdom, (GB)
2. Mackey, Robert Judson, c/o The Wellcome Foundation Limited, Temple Hill, Dartford, Kent DA1 5AH, United Kingdom, (GB)
3. Gamlen, Michael John Desmond, c/o The Wellcome Foundation Limited, Temple Hill, Dartford, Kent DA1 5AH, United Kingdom, (GB)

(74) Asiames - Ombud: Dv Kolster Ab

(54) Keksiinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä suun kautta annettavaksi tarkoitetun, aktiiviyhdistettä kontrolloidutin
vapauttavan farmaseuttistaa formulaa, joka
sisältää erillisiä yksiköitä, jotka sisältävät akrivastinia tai sen suolaa
ja jotka on phäyllystetty seokseilla, joka sisältää a) kopolymeerit tai polymeriat
joka sisältää toistuvia monomeeri-yksiköitä, joita ovat akryli- ja metakryllihappojen alkylsterierit, ja b) etyylilisellulosaa, sekä menetelmän tällaisen
formuloiden vaalmistamiseksi.

Uppfinningen avser en farmaceutisk sammansättning med reglerad utlösning för oral administration, varvid den omfattar av
akrivastin eller ett salt därav bestående
enskilda enheter, vilka överdragits med
en blandning som innehåller (a) en
sam-
polymer eller polymer, som innehåller
återkommande monomerenheter, vilka
valts
bland alkylestrar av akryl- och metakryl-
syror, och (b) etylcellulosa, samt ett
förfara för framställning av dylika
sammansättningar.
Menetelmä suun kautta annettavaksi tarkoitetun, aktiiviyhdistettä kontrolloidusti vapauttavan farmaseuttisen formulaaion valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee menetelmää uusien farmaseuttisten formaalatioiden, erityisesti kontrolloidusti vapauttavien formaalatioiden valmistamiseksi, jotka sisältävät akrivastiinia aktiivisena aineosana.

Akrivastiini on hyväksytty nimi yhdisteelle (E)-3-{6-[(E)-3-(1-pyrrolidinyyli)-1-(p-tolyli)-1-propenyli]-2-pyridyyli}akryylihappo, jolla on rakennekaava:

![Chemical structure](attachment:image)

Tämä yhdiste esitetään EP-hakemusjulkaisussamme 85 959.

Akrivastiinilla on voimakas antihistamiiniaktiivisuus, ja se on samalla vapaa sedatiivisista vaikutuksista, joita tavallisesti liittyy antihistamiineihin, kuten bromifeniramiiniin, kloorifeniramiiniin ja triprolidiiniin. Sitä voidaan siksi käyttää edullisesti erilaisten tilojen, kuten EP-hakemusjulkaisussa 85 959 kuvattujen tilojen, hoitoon mukaan luettuina vilustuminen ja vasomotorisen nuhan aiheuttamien nenän tukkoiusuoireiden helpotus ja allergisten tilojen oireiden hallinta.

Käytettäessä akrivastiinia lääketieteessä sitä voidaan haluttaessa antaa farmakologisesti ja farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan muodossa. Tällaisiin suoloihin

Akrivastiinia voidaan antaa monella eri tavalla, mutta sitä on kätevää antaa suun kautta. Niinpä olemme havainneet, että annettaessa oraalisesti 8 mg:n annos akrivastiinia tavonomaisella tavalla formulointuna vapaaeh- toisille aikuisille saadaan tyypillisesti aikaan terapeuttisia akrivastiinipitoisuksisia veressä jopa noin 8 tunnin ajaksi. Siten tavonomaisia akrivastiiniformulaatioita an- netaan edullisesti kolmesti vuorokaudessa oireiden jatku- van helpotuksen aikaansaamiseksi.

Vaikka akrivastiinin vaikutuksen kesto on käyttö- kelpoinen, olisi kuitenkin toivottavaa antaa akrivastiinia kontrolloidusti vaikuttavana formulointiona lääkkeen vaiku- tuksen keston pidentämiseksi ja siten annostelutihyyden vähentämiseksi vuorokautista kokonaisannosta suurentamatta. Olisi myös toivottavaa, että tällaisella kontrolloi- dusti vapauttavalta formulointilla saataisiin aikaan suh- teellisen tasaisia akrivastiinipitoisuksisia elimistössä.

On kuitenkin havaittu, että hyötyosuuden pitämiseksi mah- dollisimman hyvänä ei vapautumisnopeus saisi olla liian pieni. Akrivastiinin tulisi edullisesti vapautua 3 - 4 tunnin kuluttua annosta.

On yleisesti tunnettu lääkkeiden formulointialal- la, että aktiivisten aineiden vapautumista farmaseuttisis-
ta koostumuksista voidaan viivyttää formuloimalla aktiivinen aineosa matriisiin tai päälystämällä aktiivinen aineosa kalvolla, ja tunnetaan monia erilaisia vapautumista hidastavia aineita käytettäviksi tällaisissa matriiseissa ja kalvopäälysteissä. On kuitenkin myös tunnettua, että vapautumisnopeus ei riipu pelkästään kalvopäälysteen tai matriisin muodostavan aineen luonteesta vaan myös aktiivisen aineen ja täyteaineiden luonteesta ja niiden välisistä vuorovaikutuksista. Siksi ei yleensä ole mahdollista ennustaa tietyn formulaaion vapauttamiskäyrää.


GB-hakemusjulkaisussa 2 178 313A kuvataan menetelmää kalvopäälysteisten, rakeisten, hidastetusti vapauttavien muotojen, jotka ovat samankaltaisia kuin edellä mainituissa julkaisuissa esitetyt, valmistamiseksi. Tämän julkaisun mukaisesti polyakrylaatin ja etyyliselluloosan suhde päälystysseoksessa voi kuitenkin olla 20:1 - 1:5.

Olemme nyt yllättävästi havainneet, että päälystettäessä akrivastiini poly(met)akryylihappoesteripohjaisen ionittoman polymeerin ja etyyliselluloosalateksidispersio seoksella saadaan tuloksena olevalla formulaaatioilla aikaan edullisella tavalla viivytetty ja kontrolloitu akrivastiinin vapautuminen sinä aikana, kun formulaaatio kulkee ruuansulatuskanaavan läpi.

Tämä keksintö tarjoaa siten käyttetäväksi menetelmän suun kautta annettavaksi tarkoitetun, aktiiviyhdistettä kontrolloidusti vapauttavan farmaseuttisen formulaaation valmistamiseksi, jolloin menetelmällä on tunnusomaista, että levitetään akrivastiinia tai sen suolaa sisältäville erillisille yksiköille päälysteseosta, joka sisältää

a) polymeeria tai kopolymeeria, joka sisältää toistuvia monomeeriyskiköitä, jotka ovat akryyli- tai metakryylihappojen alkyyliestereitä, ja

b) etyyliselluloosaa, jolloin komponentteja (a) ja (b) on läsnä päälysticeessä painosuhteessa 2:1 - 1:2.
Tämän keksinnön mukaisesti valmistettujen formulao- 
tioiden päälysteessä komponentti a) on edullisesti akryyl-
li- ja/tai metakryyliaapon yhden tai useamman C₄₄-alkyli-
esterin, esimerkiksi metyyli- tai etyyliakryylaatin kope-
lyeeri. Tällaisten polymeerien molekyylimassa on tyypli-
lisesti alueella 100 000 - 950 000. Erityisesimerkkeihin 
tällaisista polymeereistä kuuluvat tuotteet, joita on saa-
tavana kauppanimillä Eudragit® E30D (vesidispersion mu-
dossa, Rohm Pharma GmbH, Darmstadt, Saksan liittotasav-
ta) ja Scopacryl® D340 (AHP Chemie, Saksan demokraattinen 
asavalta). Eudragit® E30D:n keskimääräinen molekyylimassa 
on esimerkiksi 800 000. Päälysteen komponenttia (B) käy-
tetään edullisesti vesilateksidispersion muodossa. Sovel-
tuviin etyyliselluloosan lateksidispersioihin kuuluvat 
tuotteet, joita on saatavana kauppanimillä Aquacoat® ECD30 
(FMC Corporation, Philadelphia, USA) ja Surelease® (Color-
con, West Point, Pennsylvania).

Komponentteja (a) ja (b) on päälystysseoksessa 
läsnä yleensä edullisesti massasuhteessa 1,5:1 - 1:1,5 ja 
edullisimmin 1:1.

Edellä kuvattujen komponenttien (a) ja (b) lisäksi 
kontrolloidusti vapauttava päälyste voi sisältää muita 
sopivia aineita, kuten agglomerointumista estäviä aineita 
(esimerkiksi talkkia, kaoliinia tai kolloidista piidioksi-
dia, esimerkiksi Aerosillia) päälystettyjen ytimien tart-
tumisen estämiseksi ja/tai aineita päälysteen läpäisevyysten 
den tai huokoisuuden muuntamiseksi, kuten elektrolyytejä 
(esimerkiksi natriumkloridia), polyetyleeniglykoleja, lakt-
toosia, sakkaroosia tai mannitolia. Tällaisten muiden ai-
neosien osuus on typillisesti 5 - 40 paino-% päälyysteestä. Eräs erityisen edullinen lisäaineosa on mannitoli.

Edellä mainitut erilliset yksiköt ovat yleensä yti-
mien muodossa, jotka sisältävät akrivastiinia mahdollises-


Eräs toinen vaihtoehtoinen ytimen muoto on akrivastiinin formulointi yhden tai useamman sopivan täyteaineen kanssa niin kutsutuksi sferoideiksi, ts. pallomaisiksi hiukkasiksi, joiden läpimitta on 0,5 – 2 mm. Tällaiset sferoidit ovat alalla tunnettuja, katso esimerkiksi A.D. Reynolds, Manufacturing Chemists Aerosol News, kesäkuu 1979, s. 40 – 43. Tällaisia sferoideja voidaan valmistaa sekoittamalla aktiivinen aineosa veden ja mahdollisten sopivien täyteaineiden kanssa suulakepuristettavissa olevalaksi massaksi, joka sitten suulakepuristetaan pitkäomaisiksi hiukkasiksi ja muutetaan sferoideiksi käyttämällä esimerkiksi sferonisaattoria, joka sisältää pyörivän levyn, jolla pitkäomaiset hiukkaset muutetaan levyn pyörimisliikkeen vaikutuksesta pallomaisiksi hiukkasiksi, minkä jälkeen tehdään seulonta liian hienojakoisten tai liian
karkeiden hiukkasten poistamiseksi. Sferoidit voidaan pakata sellaisinaan esimerkiksi pieneen pussiin suspendoita-viksi veteen ennen antamista tai siroteltaviksi ruokaan, tai ne voidaan sisällyttää kapseliin tai tablettiin.


Tämän keksinnön mukaisesti valmistetut, päälyystetyt, eriliset akrivastiiniyksiköt ovat edullisesti yksiköönnä muodossa, esimerkiksi tablettina tai kapselina. Tällaiset yksikköonnostdot voivat sisältää päälyystetty-jä, erillisä akrivastiiniyksiköitä seoksena farmaseuttisesti hyväksytävien kantaja- tai täyteaineiden, kuten edellä kuvatujen, kanssa. Vaihtoehtoisesti tai lisäksi päälyystettyjä yksiköitä voidaan sekoittaa muiden terapeuttisten aineiden, esimerkiksi sympatomimeettisten ai-
neiden, kuten turvotusta vähentävän pseudoefedriinin, ys-
käänlääkkeen, kuten kodeiinin, analgeettisen aineen, anti-
inflammatorisen aineen, kuumetta alentavan aineen tai li-
maa irrottavan aineen, kanssa. Tällaiset muut terapeutti-
set aineet voivat olla välittömästi vapautuvaksi tarkoite-
tussa muodossa tai ne voivat itsessään olla formuloihina
kontrolloidusti vapautuvaksi.

Tämän keksinnön mukaisesti valmistettuja formulaa-
tioita voidaan käyttää erilaisten tilojen, kuten EP-hake-
musjulkaisuessa 85 959 kuvattujen tilojen, hoitoon. Niinpä
näitä formuloita voidaan käyttää esimerkiksi vilustumisten
ja vasomotorisen suhnan aiheuttamien nenän tuoksuisuoirei-
den helpottamiseen ja allergisten tilojen, mukaan luettui-
na nenäänallergia, monivuotinen uhu, urtikaria, verisuoni-
häiriöpohö, allerginen sidekalvontulehdus, elintarvikeal-
lergia, lääke- ja seerumireaktiot, hyönteistenpuremat ja
-pistot ja desensibilisaatioreaktiot, oireiden hallintaan.
Formulaatioita voidaan käyttää myös tiloissa, jotka rea-
goivat akrivastiinin kutinaa estävän vaikutukseen, mukaan
luettuina allergiset ihotaudit, hermostolliset ihohäiriöt,
sukuelinten ja peräaukon kutina, epäpäätiesistä alkuperää
oleva, kuten ihottuman aiheuttama, kutina ja tietyn syyyn,
kuten vesirokon, valonherkkyyden ja auringonpolttamien
aiheuttama kutina.

Edellä mainittujen tilojen hoitoon tarvittava akriv-
astiinimäärä riippuu hoidettavan tilan luonteesta ja va-
kavuudesta. Tyyppillinen suun kautta annettava akrivistii-
niannos on keskipainoisella (noin 70 kg) aikuisella 0,05-
1,0 mg/kg vuorokaudessa, edullisesti 0,1–0,5 mg/kg vuoro-
kaudessa ja edullisimmin 0,3–0,4 mg/kg vuorokaudessa.

Tämän keksinnön mukaisesti valmistettuja formulaa-
tioina annettava vuorokautinen kokonaisannos voi olla
jaettuna yksikköannoksiksi, joita voidaan antaa esimerkik-
si 1–6 kertaa vuorokaudessa. On kätevää, että yksikköan-
nos sisältää puolet vuorokautisesta akrivastiinikokonais-
annoksesta, mikä mahdollistaa annon kahdesti vuorokauden
sa. Tyypillinen yksikköannos sisältää edullisesti 1 - 20
mg, edullisesti 5 - 15 mg ja edullisimmin noin 12 mg akrivastiinia.

Keksintöä valaistaan seuraavassa sitä rajoittamattomin esimerkein.

Esimerkkeissä kapseloidun materiaalin liukeneminen mitattiin US Pharmacopoeian (21. painos, 1985) mukaisella
menetelmällä käyttämällä laitteistoa 2. Liuotusväliaine
oli alussa 0,1 M kloorivetyhappo, 30 minuutin kuluttua pH
säädettiin arvoon 7,0 ja jatkettiin testausta 4 tuntia.

Esimerkki 1

Kontrolloidunstii vapauttavat pelletit

<table>
<thead>
<tr>
<th>Aineosat</th>
<th>mg</th>
<th>%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Akrivastiinia</td>
<td>9,00</td>
<td>13,42</td>
</tr>
<tr>
<td>Nonparelleja</td>
<td>53,01</td>
<td>79,06</td>
</tr>
<tr>
<td>Polvinyylipyrroldonia</td>
<td>0,58</td>
<td>0,86</td>
</tr>
<tr>
<td>Eudragit® E30D:stä</td>
<td>1,03</td>
<td>1,54</td>
</tr>
<tr>
<td>Aquacoat® ECD30:stä</td>
<td>1,03</td>
<td>1,54</td>
</tr>
<tr>
<td>Mannitolia</td>
<td>1,11</td>
<td>1,66</td>
</tr>
<tr>
<td>Kloorivetyhappoa</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>(36-%:ista)</td>
<td>0,95</td>
<td>1,41</td>
</tr>
<tr>
<td>Talkkia</td>
<td>0,34</td>
<td>0,51</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>67,05</td>
<td>100</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Menetelmä

Formulaatio valmistettiin seuraavalla yleisellä
menetelmällä:

Akrivastiini ja polvinyylipyrroldioni sekoitettiin
etanolii. Kloorivetyhappo laimennettiin vedellä 7-paino-
prosenttiseksi liuokskeksi ja lisättiin hitaasti alkoholi-
suspensioon jatkuvasti sekoittaa. Sekoitusta jatkettiin,
kunnes kiinteä materiaali oli liuennut kokonaan. Lääkeli-
uos suihkutettiin nonparelleille leijukerrosjärjestelmäs-
sä. Mannitoli liuotettiin veteen ja lisättiin Aquacoat®-

Esimerkki 2

Sisältö kapselia kohden

<table>
<thead>
<tr>
<th>Aineosa</th>
<th>mg</th>
<th>%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Akrivastiinia</td>
<td>12,00</td>
<td>14,03</td>
</tr>
<tr>
<td>Nonparelleja</td>
<td>64,40</td>
<td>75,30</td>
</tr>
<tr>
<td>Polyvinylpyrrolidonia</td>
<td>1,00</td>
<td>1,17</td>
</tr>
<tr>
<td>Eudragit® NE30D:*:tä</td>
<td>1,22</td>
<td>1,43</td>
</tr>
<tr>
<td>Aquacoat® ECD30D:tä</td>
<td>1,22</td>
<td>1,43</td>
</tr>
<tr>
<td>Mannitolia</td>
<td>1,31</td>
<td>1,53</td>
</tr>
<tr>
<td>Kloorivetyhappoa (36-%:ista)</td>
<td>3,98</td>
<td>4,65</td>
</tr>
<tr>
<td>Talkkia</td>
<td>0,39</td>
<td>0,46</td>
</tr>
</tbody>
</table>

* Eudragit® NE30D = Eudragit® E30D

Menetelmä

Akrivastiini ja polyvinylpyrrolidoni sekoitettiin etanoliin, ja seos tehtiin happamaksi kloorivetyhapolla, jolloin saatiin esimerkissä 1 kuvaton kaltainen lääkekuluios. Kolme neljäsosaa tästä liuoksesta suihkutettiin nonparelleille leijukerrosjärjestelmössä. Nonparellit päällystettiin suspensiolla, joka sisälsi Aquacoat® ECD30:n, Eudragit® NE30D:n ja mannitolin seosta, esimerkissä 1 kuvatulla tavalla, ja pellettejä kypsytettiin 1 tunti lämpötilassa 70 °C. Jäljellä oleva osa lääkeliuoksesta levitettiin sitten pelleteille, jotka kuivattiin lämpötilassa 50 °C. Talkki jaettiin kaikkialle pellettikerrokseen ja pidettiin sitä leijutilassa sopiva aika. Sitten pelletit pakattiin kapseleihin.
Liokenemiskäyrä

<table>
<thead>
<tr>
<th>Aika (min)</th>
<th>Liakeneminen (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>60</td>
<td>64</td>
</tr>
<tr>
<td>120</td>
<td>79</td>
</tr>
<tr>
<td>180</td>
<td>87</td>
</tr>
<tr>
<td>240</td>
<td>92</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Esimerkki 3

Sisältö kapselia kohden

<table>
<thead>
<tr>
<th>Ainesosat</th>
<th>mg</th>
<th>%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Akrivastiinia</td>
<td>12,00</td>
<td>14,10</td>
</tr>
<tr>
<td>Nonparelleja</td>
<td>63,74</td>
<td>74,87</td>
</tr>
<tr>
<td>Polyvinylpirrolidonia</td>
<td>1,00</td>
<td>1,18</td>
</tr>
<tr>
<td>Eudragit R NE30D:tä</td>
<td>1,44</td>
<td>1,69</td>
</tr>
<tr>
<td>Aquacoat R ECD30:tä</td>
<td>1,44</td>
<td>1,69</td>
</tr>
<tr>
<td>Mannitonia</td>
<td>1,56</td>
<td>1,83</td>
</tr>
<tr>
<td>Kloorivetyhappoa (36-paino-%:ista)</td>
<td>3,55</td>
<td>4,17</td>
</tr>
<tr>
<td>Talkkia</td>
<td>0,40</td>
<td>0,47</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Menetelmä

Päällystetyt pelletit valmistettiin esimerkin 2 mukaisella menetelmällä.

Liokenemiskäyrä

<table>
<thead>
<tr>
<th>Aika (min)</th>
<th>Liakeneminen (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>60</td>
<td>61</td>
</tr>
<tr>
<td>120</td>
<td>85</td>
</tr>
<tr>
<td>180</td>
<td>94</td>
</tr>
<tr>
<td>240</td>
<td>99</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Esimerkki 4
Sisältö kapselia kohden

<table>
<thead>
<tr>
<th>Aineosa</th>
<th>mg</th>
<th>%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Akrivastiinia</td>
<td>12,00</td>
<td>6,25</td>
</tr>
<tr>
<td>Laktoosia</td>
<td>108,90</td>
<td>56,70</td>
</tr>
<tr>
<td>Natriumtärkkelysglykollaattia</td>
<td>12,50</td>
<td>6,51</td>
</tr>
<tr>
<td>Magnesiumstearaattia</td>
<td>0,60</td>
<td>0,31</td>
</tr>
<tr>
<td>Kloorivetynappaa (36-paino-%:ista)</td>
<td>0,95</td>
<td>0,49</td>
</tr>
<tr>
<td>Polyvinylipyrrolidonia</td>
<td>0,58</td>
<td>0,30</td>
</tr>
<tr>
<td>Nonparelleja</td>
<td>53,01</td>
<td>27,60</td>
</tr>
<tr>
<td>Eudragit® NE30D:tä</td>
<td>1,03</td>
<td>0,54</td>
</tr>
<tr>
<td>Aquacoat® ECD-30:tä</td>
<td>1,03</td>
<td>0,54</td>
</tr>
<tr>
<td>Mannitolia</td>
<td>1,11</td>
<td>0,58</td>
</tr>
<tr>
<td>Talkkia</td>
<td>0,34</td>
<td>0,18</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>192,05</td>
<td>100,0</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Menetelmä
Akrivasiinia kontrolloidusti vapauttavat pelletit valmistettiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla käyttämällä 75 % akrivastiinista, ja pelletit sekoitettiin talkin kanssa. Loput 25 % akrivastiinista sekoitettiin laktoosin ja natriumtärkkelysglykollaatin kanssa, kunnes saatiin homogeeninen seos, ja sekoitettiin tämä seos edelleen magnesiumstearaatin kanssa. Jauhe ja pelletit pakattiin sitten kapseleihin.

Liukeneniskäyrä

<table>
<thead>
<tr>
<th>Aika (min)</th>
<th>Liukeneninen (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>60</td>
<td>67</td>
</tr>
<tr>
<td>120</td>
<td>78</td>
</tr>
<tr>
<td>180</td>
<td>85</td>
</tr>
<tr>
<td>240</td>
<td>93</td>
</tr>
</tbody>
</table>
### Esimerkki 5

Sisältö kapselia kohden

<table>
<thead>
<tr>
<th>Aineosat</th>
<th>mg</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>* Kontrolloidusti vapauttavia</td>
<td>85,5</td>
</tr>
<tr>
<td>akrivastiinipellettejä</td>
<td>(sisältävät 12 mg akrivastiinia)</td>
</tr>
<tr>
<td>Kontrolloidusti vapauttavia</td>
<td>155,0</td>
</tr>
<tr>
<td>pseudoefedriinipellettejä</td>
<td>(sisältävät 90 mg pseudoefedriiniä)</td>
</tr>
<tr>
<td>(Eurand)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Talkkia</td>
<td>1,2</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>241,7</td>
</tr>
</tbody>
</table>

* Valmistettu esimerkin 2 mukaisesti

**Menetelmä**

Akrivastiinia ja pseudoefedriiniä kontrolloidusti vapauttavat pelletit sekoitettiin molemmat talkin kanssa, ja näitä kaksi komponenttia pakattiin kapseleihin.
Patenttivaatimuksien

1. Menetelmä suun kautta annettavaksi tarkoitetun aktiiviyhdistetyn kontrolloidun vapauttavan farmaseuttisen formulaaion valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että levitetään akrivastiinia tai sen suolaa sisältäville erillisille yksiköille päällysteoseosta, joka sisältää
   a) polymeeria tai kopolymeeria, joka sisältää toistuvia monomeeriyskiköitä, jotka ovat akryyli- tai metakryylihappojen alkyyliesterit, ja
   b) etyyliselluloosaa,
   jolloin komponentteja (a) ja (b) on läsnä päällysteessä painosuhteessa 2:1 - 1:2.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että päällysteen komponentti (a) on akryyli- tai metakryylihapon yhden tai useamman C₄₉-alyyliesterin kopolymeri.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kopolymeerin keskimääräinen molekyylinpaino on 100 000 - 950 000.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että komponentteja (a) ja (b) on läsnä päällysteessä painosuhteessa 1:1.

5. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että päällyste sisältää 5 - 40 % ainetta, joka on tarkoitetu päällysteen huokosuuden muuntamiseen.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että aine, joka on tarkoitetu päällysteen huokosuuden muuntamiseen, on mannitoli.

7. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että akrivastiinia käytetään hydrokloridisulolana.

8. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että päällystetyt yksittäiset yksiköt formuloidaan yksikköannosmuotoon.
9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, 
tunnettu siitä, että päälystetyt erilliset yksiköt sekoitetaan toisen terapeuttisen aineen kanssa.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, 
tunnettu siitä, että toinen terapeuttinen aine on 
pseudoefedriini.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, 
tunnettu siitä, että päälystetyt yksiköt kuumentetaan lämpötilaan 50 - 80 °C.
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en farmaceutisk sammansättning för oral administration och med reglerad frisättning av det aktiva ämnet, kännetecknat av, att man utbredar på enskilda enheter som innehåller akrivastin eller ett salt därav en beläggningsblandning som innehåller:

a) en polymer eller sampolymer som innehåller återkommande monomerenheter, vilka är alkylestrar av akryl- eller metakrylsyror och
b) etylcellulosa.

varvid komponenterna (a) och (b) är närvarande i beläggningen i ett viktförhållande av 2:1 - 1:2.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av, att beläggningskomponenten (a) är en sampolymer av en eller flera C₄₄-alkylestrar av akryl- eller metakrylsyra.

3. Förfarande enligt patentkrav 2, kännetecknat av, att den genomsnittliga molekylvikten av sampolymeren är 100 000 - 950 000.

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 3, kännetecknat av, att komponenterna (a) och (b) är närvarande i beläggningen i ett viktförhållande av 1:1.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 4, kännetecknat av, att beläggningen innehåller 5 - 40 % av ett medel för modifiering av porositeten i beläggningen.

6. Förfarande enligt patentkrav 5, kännetecknat av, att medlet för modifiering av porositeten i beläggningen är mannitol.

7. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 6, kännetecknat av, att akrivastin används som hydrokloridsalt.
8. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 7, kan nec knat av, att de belagda, enskilda enheterna formuleras i enhetsdosform.

9. Förfarande enligt patentkrav 8, kan nec knat av, att de belagda, enskilda enheterna blandas med ett ytterligare, terapeutiskt medel.

10. Förfarande enligt patentkrav 9, kan nec knat av, att det ytterligare, terapeutiska medlet är pseudoefedrin.

11. Förfarande enligt patentkrav 1, kan nec knat av, att de beladga enheterna uppvärms till en temperatur av 50 - 80 °C.