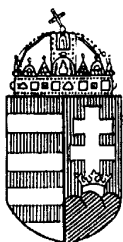


(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

## **SZABADALMI LEÍRÁS**

(11) Lajstromszám:

**202 102 B**

(22) Bejelentés napja: 1988.03.25.

(21) 2149/88

(33) GB

(32) 1987.03.27.

(31) 8707416

(86) PCT/GB88/00232

(87) WO 88/07369

(51) Int Cl<sup>5</sup>

**A 61 K 9/54**

**A 61 K 31/44**

(41) (42) Közzététel napja: 1990.03.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma

a Szabadalmi Közlönyben: 1991.02.28. SZKV 91/02.

(72) Feltalálók:

Jones, Harry Philip.

Mackey, Robert Judson

Gamlen, Michael John Desmond Dartford, Kent (GB)

(73) Szabadalmaz:

The Wellcome Foundation Ltd. London (GB)

### **(54) ELJÁRÁS ORÁLIS ADAGOLÁSRA ALKALMAS SZABÁLYOZOTT HATÓANYAG FELSZABADULÁSÚ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

#### **(57) KIVONAT**

A találmány tárgya eljárás orális adagolásra alkalmas szabályozott hatóanyag-felszabadulású gyógyszerkészítmények előállítására oly módon, hogy acrivastint vagy gyógyászati lag elfogadható sóját és adott esetben más ismert adalékanyagot is tartalmazó diszkrét szemcsék felületét a következő összetételű bevonattal vonják be:

a) akrilsav vagy metakrilsav egy vagy több alkilészteréből mint monomeregységekből álló polimer vagy kopolimer, és

b) etil-cellulóz

és a bevonatban az a) és b) komponenseket 2:1 és 1:2 közötti arányban alkalmazzák.

A leírás terjedelme: 5 oldal, 1 ábra

**HU 202 102 B**

A találmány tárgya eljárás szabályozott hatóanyag-felszabadulási, hatóanyagként acrivastint tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az acrivastin kémiai neve (E)-3-[6-[(E)-3-(1-pirrolidinil)-1-(p-tolil)-1-propenil]-2-piridil]-akrisav, amely az (I) általános képletnek felel meg.

A vegyületet a 85959 számú európai szabadalmi bejelentésben ismertették.

Az acrivastin hatásos antihisztamin szer, lényegében szedatív mellékhatása nincs, ami egyébként az antihisztamin szerekre, így például a bromfeniraminra, a klórfeniraminra és a triprolidinre jellemző. Ennek alapján igen előnyösen alkalmazható a fentiekben említett szabadalmi bejelentésben ismertetett betegségek, különösen megfűlés vagy vasomotoros nátha okozta orr-dugulás, valamint allergiás tünetek kezelésére.

Gyógyászati felhasználás esetén az acrivastint általában gyógyászatiilag és gyógyszerészetileg elfogadható sója formájában alkalmazzák. Ilyen sók például a következő savakkal képzett sók: sósav, kénsav, salétromsav, foszforsav, maleinsav, szalicilsav, toluolszulfonsav, bórkősav, citromsav, metánszulfonsav, hangyasav, malonsav, izotionsav, borostyánkősav, naftén-2-szulfonsav, benzoészav, továbbá alkálifémekkel képzett sók, így például nátrium-, kálium- vagy kalciumsók. Amennyiben másképpen nem jelölik, a fenti szabadalmi leírásban a hivatkozás minden esetben a gyógyszerészetileg elfogadható sókra vonatkozik. Különösen előnyös sóként említik a hidroklorid só.

Az acrivastint különböző formában lehet adagolni, így például orálisan. Azt találtuk, hogy konvencionális gyógyszerkészítmények formájában való orális adagolás esetében, felnőtt betegeknek, egy 8 mg-os dózis 8 órán keresztül biztosítja a hatásos vérszintet. Ezért ilyen készítmények alkalmazásával a kívánt hatás elérése érdekében napi háromszori adagolás szükséges.

Bár az acrivastin hatás-időtartama nem rossz, mindenképpen szükséges az adagolás olyan készítmények formájában, amelyek szabályozott felszabadulásiak, annak érdekében, hogy a hatás időtartamot még inkább megnöveljük, csökkentsük az adagolás gyakoriságát anélkül, hogy a napi dózist megnövelnénk. Szükséges továbbá, hogy az ilyen szabályozott felszabadulású készítményeknél a szervezetben relative egyenletes acrivastin szint legyen biztosítható. Mindazonáltal a biohosszúhatóság maximalizálása nem kell, hogy együttjárjon a lassú felszabadulással. Az előnyös felszabadulás az adagolást követően 3-4 óra.

Ismert, hogy a gyógyszerkészítményekből a hatóanyag felszabadulását például úgy késleltetik, hogy a hatóanyagot matrixba foglalják vagy filmréteggel vonják be és ilyen célra számos matrix vagy bevonóanyag ismert. Ismert azonban az is, hogy a felszabadulás nem csak a film vagy matrix-anyagtól, hanem magától a hatóanyagtól, az egyéb adalékanyagoktól, valamint ezek kölcsönhatásától is függ. Ezért egy adott gyógyszerkészítmény, illetve hatóanyag felszabadulási profilját előre nem lehet megjósolni.

A 2 087 235 számú nagy-britanniai szabadalmi bejelentésben késleltetett felszabadulású granulált

gyógyszerkészítményt írnak le, amelyben a granulált vagy kristályos hatóanyag felülete vízben oldhatatlan, de diszpergálható poliakrilát (pl. Eudragit E300) és vízben oldhatatlan, de diszpergálható cellulóz-éter (például Aquacoat ECD30) homogén keverékével van bevonva. A keverékben a két komponens aránya előnyösen poliakrilát:cellulóz-éter=(2,5:1) és (5:1) közötti érték. Hatóanyagként egyedül a kálium-kloridot, lítium-sókat, diclofenac-nátriumot és a pirofent említik.

A 2 086 725 A és 2 157 170 A számú nagy-britanniai szabadalmi bejelentésekben gyorsan széteső, sajtolat, illetve tárolásra stabil, gyorsan széteső, sajtolat készítményeket írnak le, amely készítmények az előzőekben említett bevonatos granulátumokat tartalmazzák. Mindkét esetben a bevonatban a komponensek aránya poliakrilát:cellulóz-éter=(2,5:1)-(5:1) közötti érték.

A 2 178 313 A számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban az előzőekhez hasonló film-bevonatos, késleltetett felszabadulású granulátumok előállítását ismertetik. Az ismertetett készítmények esetében azonban a bevonóanyagban a poliakrilát:etilén-cellulóz aránya 20:1 és 1:5 közötti érték, előnyösen 20:1 és 1:1, különösen 9:1 és 4:1 közötti érték, egészen különösen 5:1. A bemutatott példák többségében a bevonóanyag Eudragit E30D és Aquacoat ECD30 és az alkalmazott arány 5:1. Egy példában alkalmaztak 1:1 arányt. Ebben és a többi példában is azonban egy további Aquacoat ECD30 bevonatot is alkalmaztak. Hatóanyagként a következők kerültek felhasználásra: proxifilin, diprofilin, teofilin, kálium-klorid, dimetindén, nátrium-fluorid, 1,1-difenil-3-(N-piperidino)-1-propanol-metánszulfonát és venoruton. A 85859 számú európai szabadalmi bejelentés szerinti hatóanyagot nem említik.

Meglepetésszerűen azt találtuk, hogy ha acrivastin hatóanyag felületét poli(met)akrilsav-észter bázisú nem-ionos polimer és etil-cellulóz-latex diszperzió keverékével vonjuk be, a kapott készítmény nyújtott és szabályozott felszabadulást biztosít az acrivastin hatóanyagának a gyomor-bélrendszerben. Továbbá az általunk alkalmazott bevonatokkal ellátott szemcsék nem tapadnak össze, nem ragadós a felületük, ami az ismert bevonatok esetében fenáll olyannyira, hogy ennek kiküszöbölésére külön intézkedést alkalmaznak, azaz a szemcsék felületét még egy, csak etilcellulózból álló, szórással felvitt réteggel látják el.

A fentiek alapján találmányunk tárgya eljárás orális adagolásra alkalmas, hatóanyagként acrivastint tartalmazó szabályozott felszabadulású gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozik, amelynek a hatóanyag felületét a következő összetételű keverékekkel vonjuk be:

a) akrilsav és metakrilsav alkil-észterből mint ismétlődő monomeregységekből álló polimer vagy kopolimer, és

b) etil-cellulóz.

A találmány szerinti eljárással előállított készítményekben a bevonatban az a) komponens előnyösen akrilsav és/vagy metakrilsav egy vagy több 1-4 szénatomos alkilészterének, például a metil- vagy etilakrilátnak kopolimerje. Az ilyen polimerek átla-

gos molekulatömege 100 000 és 950 000 közötti érték. Ilyenek például a következők: Eudragit E30D (vizes diszperzió formájában), Rohm Pharma GmbH, Darmstadt gyártmány, és Scopacryl D340, AHP Chemie (NDK) gyártmány. Az Eudragit E30D átlagos molekulatömege 800 000. A bevonóanyag b) komponensét előnyösen vizes latex diszperzió formájában használjuk. Előnyös etil-cellulóz latex diszperzió például az Aquacoat ECD-30, FMC Corporation, Philadelphia, valamint a Surelease, Colorcon, West Point, Pennsylvania, gyártmányok.

Az a) és b) komponensek aránya a bevonóanyagban általában 2:1 és 1:2, előnyösen 1,5:1 és 1:1,5 közötti érték.

A fentiek szerinti a) és b) komponenseken kívül a bevonóanyag tartalmazhat még más egyéb adalékanyagot is, így például agglomerációt gátló anyagot (például talkum, kaolin vagy kolloid szilícium-dioxid, például Aerosil) a bevonattal ellátott szemcsék összetapadásának megállítására, és/vagy különböző anyagokat a bevonat permeabilitásának vagy porozitásának módifikálására, így például elektrolitokat (pl. nátrium-klorid), polietilén-glikolokat, laktózt szacharózt vagy mannitot. Ezen adalékanyagok mennyisége általában a bevonóanyagra számolva 5–40 tömeg%.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények szemcséinek magját hatóanyagként acrivastin alkotja, amely adott esetben még egy vagy több gyógyászati lag elfogadható hordozóanyaggal vagy egyéb adalékanyaggal el van keverve. Az említett hordozóanyagok és egy adalékanyagok ismertek a tabletták és granulátumok előállításánál és például a következők lehetnek: kötőanyagok, csúsztatóanyagok, inert hígítóanyagok, felületaktív anyagok, diszpergáló anyagok. A magot például úgy állítjuk elő, hogy az acrivastint elkeverjük a kívánt egyéb adalékanyagokkal és a kapott keveréket sajtoljuk vagy öntjük. Más módon úgy is eljárhatunk, hogy az acrivastint valamely inert magra visszük fel adott esetben egy vagy több megfelelő adalékanyaggal elkeverve, így például kötőanyaggal, például poli(vinil-pirrolidon)-nal készült oldata formájában, majd a felvitel után szárítás következik. Az acrivastin oldatát még előnyösebben savanyított, például sósavval savanyított formában alkalmazzuk. Az oldószer tartalmazhat még egy vagy több alkalmas egyéb oldószert, így például vizes alkoholt, például etanolt vagy izopropanolt.

A mag egy másik alkalmas kiviteli formája, amikor az acrivastint egy vagy több alkalmas adalékanyaggal, 0,5–2,0 mm átmérőjű gömbszemcsékké formázzuk. Ilyen gömbszemcsék ismertek, például a következő irodalmi helyen leírtak alapján: A.D. Reynolds, Manufacturing Chemists Aerosol News, June 1970, 40–43. Előállításuk például úgy történik, hogy a hatóanyagot vízzel és bármely egyéb adalékanyaggal elkeverjük, extrudálható masszává alakítjuk, extrudálással hosszúságú szemcséket képzünk, amelyeket ezután megfelelő berendezésben, például forgó lemezek között mozgatva a kívánt gömbszemcsévé alakítjuk, majd szitáljuk, a túl finom vagy túl durva szemcsék eltávolítása érdekében. A kapott szemcséket például ostya-kapszulákban vagy vizes szuszpenzió formájában hozzuk for-

galomba, vagy közvetlenül az ételre is szórhatjuk, de kapszula vagy tabletta formára is alakíthatjuk.

A bevonatot a kapott szemcsék felületére ismert eljárások segítségével visszük fel. Így például a polimert és az egyéb bevonó komponenseket megfelelő vizes közegben, így például vízben szuszpendáljuk és a kapott szuszpenziót bevonó-permetezéssel, például fluid-ágyban visszük fel a felületre. A bevonatot impregnálással is felvihetjük. A felületre felvitt réteget ezután „kezeljük”, általában 30–100 °C, előnyösen 50–80 °C közötti melegítéssel, előnyösen 70 °C-on végzett melegítéssel. A hőkezelés időtartama általában 0,25–3 óra, előnyösen 0,5–2 óra közötti érték.

Kívánt esetben a bevonattal ellátott szemcsék külső felületére egy további réteg acrivastint is felvihetünk. Ezt az előzőekben leírtakhoz hasonlóan végezzük. A bevont részecskék általában 5–25 tömeg% acrivastint tartalmaznak és a bevonat általában 1–15 tömeg%-a az egész készítménynek.

A találmány szerinti eljárással előállított bevonatos szemcséket általában egység dózisok formájában hozzuk forgalomba, így például tabletták vagy kapszulák formájában, amely készítmények még további adalékanyagot is tartalmazhatnak. A bevonatos szemcséket továbbá elkeverhetjük még egyéb más ismert gyógyhatású anyaggal is, így például szimpatomimetikus működést fokozó, anyaggal, így például docongestiv psuedoephedrinnel, köhögéscsillapító szerrel, például kodeinnel, gyulladásgátló szerrel, például lázcsillapító szerrel vagy köptetőszerrel. Ezek a kiegészítő hatóanyagok lehetnek azonnali felszabadulású vagy szintén szabályozott felszabadulású formában.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítményeket például a 85959 számú európai szabadalmi bejelentésben ismertetett esetekben alkalmazhatjuk, így például meghűlés vagy vasomotoros nátha okozta orr-eldugulás kezelésére, allergiás tünetek szimptomás kezelésére, így például nazális allergia, állandó nátha, csalánkiütés, angioneurális ödéma, allergiás kötőhártyagyulladás, ételallergia, gyógyszer és szérum reakciók, rovarcsípések, valamint deszenzibiláló reakciók esetében. Használhatók a fenti gyógyszerkészítmények továbbá még a következő esetekben is: az acrivastin viszketést csökkentő hatása révén allergiás dermatózis, neurodermatitis, anogenitalis viszketés, valamint nem-specifikus eredetűeknél, például bányahimlő, fényérzékenység vagy leégés.

Az acrivastin szükséges mennyisége a kezelendő betegség komolyságától és az adott körülményektől függ, felnőttek esetében (70 kg) általában 0,05–1,0 mg/kg, előnyösen 0,1–0,5 mg/kg, még előnyösebben 0,3–0,4 mg/kg mennyiségben használjuk naponta.

A találmány szerinti eljárással előállított készítmények az acrivastin szükséges napi mennyiségét osztott dózisok formájában is tartalmazhatják, így azokat 1–6 alkalommal adagolhatjuk naponta. A készítmények előnyösen a napi adag felét tartalmazzák, így napi kétszeri adagolás szükséges. A találmány szerinti eljárással nyert készítmények általában 1–20 mg, előnyösen 5–15 mg, még előnyösebben 12 mg acrivastint tartalmaznak.

A találmány szerinti eljárást közelebbről a következő példákkal illusztráljuk.

A példákban a bezárt anyag kioldását az Amerikai Egyesült Államok Gyógyszerkönyvének (21. kiadás, 1985) előírása alapján végeztük, a 2. készülék alkalmazásával. A kezdeti kioldást 0,1 mólos sósavval végeztük, majd 30 perc elteltével a pH-t 7-re állítottuk be és a vizsgálatot 4 órán át folytattuk.

### 1. példa

Szabályozott felszabadulású szemcsék

| Összetétel             | mg    | %     |
|------------------------|-------|-------|
| Acrivastin             | 9,00  | 13,42 |
| Non-pareil             | 53,01 | 79,06 |
| Poli(vinil-pirrolidon) | 0,58  | 0,86  |
| Eudragit E30D          | 1,03  | 1,54  |
| Aquacoat ECD30         | 1,03  | 1,54  |
| Mannit                 | 1,11  | 1,66  |
| Sósav (36%)            | 0,95  | 1,41  |
| Talkum                 | 0,34  | 0,51  |
|                        | 67,05 | 100   |

### Eljárás

Az acrivastint és poli(vinil-pirrolidon) az etanolban elkevertük. A sósavat a vízzel hígítottuk, úgy hogy 7 tömeg%-os oldatot nyerjünk, majd ezt lassan, állandó keverés közben az alkoholos szuszpenzióhoz adagoltuk, és addig kevertük, amíg az anyag teljesen feloldódott. Az így nyert oldatot ezután az inert magok (non-pareil) felületére permeteztük fluid-ágyas rendszerben. A mannitot vízben oldottuk és keverés közben hozzáadtuk az Aquacoat és Eudragit szuszpenziókat, majd a kapott polimer szuszpenziót a hatóanyaggal bevont magok felületére permeteztük fluid-ágyas rendszerben. A kapott szemcséket ezután 70 °C hőmérsékleten 1 órán át hőkezeltük. A talkumot a kapott szemcsékkel jól elkevertük és megfelelő ideig fluidizáltuk.

### 2. példa

| Összetétel kapszulánként: | mg    | %      |
|---------------------------|-------|--------|
| Acrivastin                | 12,00 | 14,03  |
| Non Pareil                | 64,40 | 75,30  |
| Poli(vinil-pirrolidon)    | 1,00  | 1,17   |
| Eudragit NE30D*           | 1,22  | 1,43   |
| Aquacoat ECD30D           | 1,22  | 1,43   |
| Mannit                    | 1,31  | 1,53   |
| Sósav (36%)               | 3,98  | 4,65   |
| Talkum                    | 0,39  | 0,46   |
|                           | 85,52 | 100,00 |

\*Eudragit NE30D=Eudragit E30D

### Eljárás

Az acrivastint és a poli(vinil-pirrolidon) az etanolban elkevertük, sósavval megsavanyítottuk az 1. példában leírtak szerint. A kapott oldat 3/4 részét fluid-ágyas rendszerben inert magok felületére permeteztük, majd a kapott részecskéket az 1. példában leírtak szerint Aquacoat ECD30, Eudragit NE30D és mannit keverékével bevontuk, 70 °C-on hőkezeltük. A fentmaradó hatóanyag oldatot ezután az így nyert szemcsék felületére vittük fel és 50 °C-on szárítottuk. A talkummal az 1. példában

leírtak szerint elkevertük, majd a szemcséket kapszulákba töltöttük.

Kioldódási jellemzők:

| 5 | Idő (perc) | %-os kioldás |
|---|------------|--------------|
|   | 60         | 64           |
|   | 120        | 79           |
|   | 180        | 87           |
|   | 240        | 92           |

10

### 3. példa

| Összetétel kapszulánként: | mg    | %      |
|---------------------------|-------|--------|
| Acrivastin                | 12,00 | 14,10  |
| Non Pareil                | 63,74 | 74,87  |
| poli(vinil-pirrolidon)    | 1,00  | 1,18   |
| Eudragit NE30D            | 1,44  | 1,69   |
| Aquacoat ECD30            | 1,44  | 1,69   |
| Mannit                    | 1,56  | 1,83   |
| Sósav (36%)               | 3,55  | 4,17   |
| Talum                     | 0,40  | 0,47   |
|                           | 85,13 | 100,00 |

A bevonatos szemcséket a 2. példában leírtak szerint állítottuk elő.

Kioldódási jellemzők:

| 25 | Idő (perc) | %-os kioldás |
|----|------------|--------------|
|    | 60         | 61           |
|    | 120        | 85           |
|    | 180        | 94           |
|    | 240        | 99           |

30

### 4. példa

| Összetétel kapszulánként   | mg     | %      |
|----------------------------|--------|--------|
| Acrivastin                 | 12,00  | 6,25   |
| Laktóz                     | 108,90 | 56,70  |
| Nátrium-keményítő-glikolát | 12,50  | 6,51   |
| Magnézium sztearát         | 0,60   | 0,31   |
| Sósav (36%)                | 0,95   | 0,49   |
| Poli(vinil-pirrolidon)     | 0,58   | 0,30   |
| Non-Pareil                 | 53,01  | 27,60  |
| Eudragit NE30D             | 1,03   | 0,54   |
| Aquacoat ECD30             | 1,03   | 0,54   |
| Mannit                     | 1,11   | 0,58   |
| Talkum                     | 0,34   | 0,18   |
|                            | 192,05 | 100,00 |

35

### Eljárás

Az előállítás az 1. példában leírtak szerint végeztük a hatóanyag 70%-ának felhasználásával. A fentmaradó 25%-ot a laktózzal és a nátrium-keményítő-glikoláttal elkevertük, majd a kapott homogén keveréket a magnézium-sztearáttal tovább kevertük és a kapott poranyagot és az előzőek szerint nyert szemcséket kapszulákba töltöttük.

Kiindulási jellemzők:

| 60 | Idő (perc) | Kioldás %-ban |
|----|------------|---------------|
|    | 60         | 67            |
|    | 120        | 78            |
|    | 180        | 85            |
|    | 240        | 93            |

65

## 5. példa

|                                                                         |                               |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Összetétel kapszulánként:                                               | mg                            |
| 2. példa szerint előállított szabályozott felszabadulású acrivastin     | 85,5 (-12 mg acrivastin)      |
| Pseudoephedrin szabályozott felszabadulású szemcsék formájában (Eurand) | 155,0 (-90 mg pseudoephedrin) |
| Talkum                                                                  | 1,2                           |
|                                                                         | 241,7                         |

## Eljárás

Az acrivastint és a pseudoephedrint külön-külön a talkummal elkevertük és a két poranyagot kapszulákba töltöttük.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás orális adagolásra alkalmas szabályozott felszabadulású antihisztamin gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként acrivastint vagy gyógyászati lag elfogadható sóját és adott esetben még más gyógyszerészeti lag elfogadható adalékanyagot is tartalmazó diszkrét szemcsék felületét a következő összetételű bevonattal vonjuk be:

a) akrilsav vagy metakrilsav egy vagy több alkilészteréből mint ismétlődő monomeregységekből álló polimer vagy kopolimer, és

b) etil-cellulóz, amely bevonatban az a) és b) komponenseket 2:1 és 1:2 közötti tömegarányban alkalmazzuk adott

esetben egyéb ismert adalékanyaggal együtt, és a kapott szemcséket adott esetben más a terápiában szokásos hatóanyaggal elkeverjük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bevonó anyag a) komponenseként akrilsav vagy metakrilsav egy vagy több 1-4 szénatomos alkilészterének kopolimerjét alkalmazzuk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bevonóanyag a) komponenseként 100 000 és 950 000 közötti átlagos molekulatömegű kopolimert alkalmazzunk.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az a) és b) komponenseket 1:1 tömegarányban alkalmazzuk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bevonatban az a) és b) komponensek mellett 5-40 tömeg% mennyiségben még a bevonat porozitását módosító adalékanyagot is alkalmazunk.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy porozitás-modifikáló anyagként manitot alkalmazzunk.

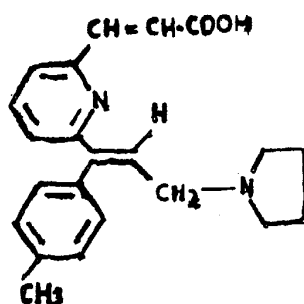
7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az acrivastint hidrogénklorid-sója formájában alkalmazzuk.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bevonatos szemcséket egység-dózis formájú készítménnyé alakítjuk.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a szemcséket még további hatóanyaggal is elkeverjük.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy további hatóanyagként pseudoephedrint alkalmazzunk.

11. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bevonatos szemcséket 50-80 °C közötti hőmérsékleten hőkezeljük.



(I)