Description

The present invention relates generally to novel pharmaceutical compositions of matter comprising the non-sedating antihistamine loratadine or the decarbalkoxylation product thereof (i.e. 8-chloro-6,11-dihydro-11-(4-piperidylidene)-5H-benzo[5,6]-cyclohepta[1,2-b]-pyridine), in combination with the non-steroidal anti-inflammatory drug ibuprofen, the decongestant pseudoephedrine, and suitable pharmaceutically acceptable non-toxic carriers or excipients. Said compositions are useful in the treatment, management or mitigation of cough, cold, cold-like and/or flu symptoms and the discomfort, pain, fever and general malaise associated therewith.

Non-narcotic analgesics, most of which are also known as non-steroidal anti-inflammatory drugs, such as ibuprofen, are widely administered orally in the treatment of mild to severe pain, and have been disclosed as useful in treating cough/cold symptoms in combination with certain antihistamines and decongestants. See, for example U.S. Patents 4,552,899, 4,619,934 and 4,783,465, all to Sunshine et al.

It is a primary object of the present invention to provide a novel sustained release pharmaceutical composition comprising a coated tablet wherein the tablet coating comprises an antihistaminic-effective amount of loratadine or 8-chloro-6,11-dihydro-11-(4-piperidylidene)-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine and a hydrophilic polymer and the tablet core comprises an analgesic-effective amount of ibuprofen, a decongestant-effective amount of pseudoephedrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a swellable hydrophilic polymer, and wherein the tablet coating and the tablet core further comprise pharmaceutically acceptable excipients.

The pharmaceutical compositions of the present invention are useful for the symptomatic relief of cough, cold, cold-like and flu symptoms by the administration of preselected dosages of the pharmaceutical compositions of the present invention. Cold-like symptoms as used herein refers to coryza, nasal congestion, upper respiratory infections, allergic rhinitis, otitis, sinusitis, etc.

A combination dosage form especially suitable for administration of a combination comprising ibuprofen, loratadine or its decarbalkoxylation product, and pseudoephedrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof is disclosed. The dosage form provides for the sustained release of ibuprofen and pseudoephedrine or a salt thereof, preferably the sulfate, and the immediate release of loratadine or its decarbalkoxylation product, since the latter are inherently long-acting. Release of ibuprofen and pseudoephedrine takes place over 2 to 16 hours, preferably 5 to 12 hours. One or two, preferably two tablets are administered at a time. Concentration ranges for the actives are as follows: pseudoephedrine salt, 30-240 mg/tablet; ibuprofen, 100-800 mg/tablet; and loratadine or its decarbalkoxylation product, 0.5- 10 mg/tablet. The concentration ranges represent 3 to 25% of coated tablet weight for pseudoephedrine salt, 10 to 55% for ibuprofen, and 0.05 to 1.5% for loratadine.

The preferred dosage form is a coated tablet, wherein loratadine or its decarbalkoxylation product is present in the tablet coating and ibuprofen and the pseudoephedrine salt are present in the tablet core, which core also comprises a swellable hydrophilic polymer as a binder. When the dosage form comes into contact with gastric or aqueous media, the coating dissolves rapidly to release loratadine and the core hydrates and slowly releases ibuprofen and pseudoephedrine by erosion of the hydrated layer and/or by diffusion of drug through the core. The rate and duration of release is controlled by the relative concentration of the hydrophilic polymer, as well as by the particular characteristics of the hydrophilic polymer selected.

Loratadine, the USAN chemical name of which is ethyl 4-(8-chloro-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6] cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-ylidene)-1-piperidine-carboxylate, is claimed in US Patent 4,282,233, and its decarbalkoxylation product, 8-chloro-6,11-dihydro-11-(4-piperidylidene)-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine, claimed in US Patent 4,659,716.

Pharmaceutically acceptable salts of loratadine and its decarbalkoxylation product are also contemplated for use in the present invention. The dosage range for both loratadine and its decarbalkoxylation product is 0.5 to 10 mg per day, preferably 5 to 10 mg/day, depending on the age, weight, condition, etc. of the patient.

Typical swellable hydrophilic polymers include cellulosic ethers such as methylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxy-ethylcellulose, carboxymethylcellulose and carboxyethylcellulose, or mixtures thereof, with hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) being preferred. Particularly useful HPMC polymers are HPMC USP 2910 and USP 2208, for example The Dow Chemical Company's METHOCEL E4M, E15M and K100M, wherein the designation "E" refers to USP 2910 and the designation "K" refers to USP 2208, and wherein the number designation refers to the viscosity in a 2% aqueous solution (e.g. 4M designates a viscosity of 4000 cps) and indicates the number average molecular weight (Mn) of the polymers (E4M has Mn 86,000, E15M has Mn 120,000, and K100M has Mn 246,000). The hydrophilic polymer or polymer mixture is present at a concentration of 5 to 15% of the tablet core weight.

The tablet core optionally further comprises excipients such as insoluble polymers, soluble or insoluble fillers, antiadherents, lubricants and additional binders. Typical fillers include dibasic calcium phosphate and

the dihydrate thereof, microcrystalline cellulose and lactose, with microcrystalline cellulose being preferred. Fillers are present at a concentration of about 10% to about 20% of the tablet core weight. Antiadherents, used to prevent tablets from sticking to the tablet press, typically include silicas such as silicon dioxide and talc, and are present at a concentration of 0 to about 5% of the tablet core weight. Typical lubricants are magnesium stearate and stearic acid, present at a concentration of 0.25 to 5% of the tablet core weight. Additional binders used in the granulation of the drug-polymer mixture typically include povidone and cornstarch. Such binders are present at a concentration of 0.5 to 3% of the tablet core weight.

The tablet coating comprises, in addition to the active, a hydrophilic polymer as described above, preferably HPMC, and a plasticizer such as polyethylene glycol (PEG). A preferred HPMC for tablet coating is HPMC 2910 having a viscosity of 4-60 cps in a 2% aqueous solution, more preferably having a viscosity of 6 cps. The PEG preferably has a molecular weight of 300-6000. The ratio of polymer to plasticizer is 2:1 to 5:1, with 5:1 being preferred.

For preferred compositions of the present invention, either the ibuprofen or the pseudoephedrine (or salt thereof) is also coated with HPMC-PEG as described for the tablet coating in order to avoid stability problems arising from the physical incompatibility of ibuprofen and pseudoephedrine.

The methods of preparing compositions of the present invention, e.g. granulation, tablet compression and tablet coating, are all well known to those skilled in the art.

EXAMPLE 1

A. Core Tablet

	mg/tablet
Pseudoephedrine Sulfate	120
Ibuprofen 90%*	555
HPMC K100M	100
Povidone	10
Microcrystalline Cellulose	154
HPMC/PEG	28
Magnesium Stearate	5
	972

*Equivalent to 500 mg ibuprofen

B. Active Coating

Loratadine	5
HPMC/PEG	10

Method of Manufacture

A. Core

1. Blend pseudoephedrine sulfate, microcrystalline cellulose and HPMC K100M for 5-30 minutes in a suitable mixer.
2. Dissolve povidone in a hydroalcoholic mixture and use it to granulate the powder mix.
3. Dry and mill the pseudoephedrine sulfate granulation using suitable size screen.
4. Coat ibuprofen with HPMC/PEG solution in a suitable coater (see part B below).
5. Blend the screened pseudoephedrine sulfate granulation with coated ibuprofen and remaining ingredients for 3-15 minutes.
6. Compress into suitable size tablets.

B. Ibuprofen coating

1. Dissolve HPMC and PEG in suitable amount of water.
2. Coat ibuprofen with the HPMC/PEG solution in a suitable coater.

C. Active Loratadine Coating

1. Dissolve HPMC/PEG in suitable amount of water or a water/alcohol mixture.
2. Disperse loratadine in the HPMC/PEG solution.
3. Coat tablets with the dispersion and polish the coated tablets using standard procedures.

EXAMPLE 2

A. Core

	mg/tablet
Pseudoephedrine Sulfate	120
Ibuprofen 90%*	555
HPMC E4M	150
Povidone	7.5
Microcrystalline Cellulose	148.5
Silicon Dioxide	14
Magnesium Stearate	5
	1000

* Equivalent to 500 mg ibuprofen

B. Coating

Loratadine 5
HPMC/PEG 10

Method of Manufacture

A. Core

1. Blend pseudoephedrine sulfate, microcrystalline cellulose and HPMC E4M for 5-30 minutes in a suitable mixer.
2. Dissolve povidone in a hydroalcoholic mixture and use it to granulate the powder blend.
3. Dry and mill the pseudoephedrine sulfate granulation using suitable size screen.
4. Blend the pseudoephedrine sulfate granulation, ibuprofen and remaining ingredients for 3-15 minutes.
5. Compress into suitable size tablets.

B. Active Loratadine Coating

1. Dissolve HPMC and PEG in suitable amount of water.
2. Disperse loratadine in the HPMC/PEG solution.
3. Coat tablets with the dispersion and polish the coated tablets using standard procedures.

A similar dosage form comprising the non-steroidal anti-inflammatory drug acetaminophen in place of ibuprofen is also a part of the present invention. The dosage form releases acetaminophen and pseudoephedrine over 2 to 16 hours, preferably 5 to 12 hours, and immediately releases loratadine. Concentration ranges for the actives are as follows: pseudoephedrine salt, 30-240 mg/tablet; acetaminophen, 100-500 mg/tablet; and loratadine or its decarbalkoxylation products 0.5-10 mg/tablet. The concentration ranges represent about 3 to about 35% of coated tablet weight for pseudoephedrine salt, about 10 to about 65% for acetaminophen and about 0.05 to about 1.5% for loratadine.

The hydrophilic polymers are present at a concentration of about 5 to about 15%, fillers at about 10 to about 20%, antiadherents at 0 to about 5%, lubricants at 0.25 to about 5%, and binders at 0 to about 3%, all percentages being relative to the tablet core weight.

The tablet coating comprises the loratadine or its decarbalkoxylation product, a hydrophilic polymer and a plasticizer as described above, i.e. a preferred polymer is HPMC USP 2910 and a preferred plasticizer is PEG, present in a preferred ratio of 5:1.

The following example is directed to a loratadine, acetaminophen and pseudoephedrine sulfate combination dosage form.

EXAMPLE 3

A. Core Tablet

	mg/tablet
Pseudoephedrine Sulfate	60
Acetaminophen 90%*	555
Dicalcium phosphate dihydrate	98
HPMC E4M	48
Stearic Acid	10
Magnesium Stearate	4
	775

* Equivalent to 500 mg acetaminophen

B. Active Coating

Loratadine	2.5
HPMC/PEG	5.0

Method of Manufacture

A. Core

1. Blend pseudoephedrine sulfate, acetaminophen, dicalcium phosphate dihydrate and HPMC E4M for 5-30 minutes in a suitable mixer.
2. Granulate the powder mix with a hydroalcoholic mixture.
3. Dry and mill the granulation using suitable size screen.
4. Compress into suitable size tablets.

B. Active Loratadine Coating

1. Dissolve HPMC/PEG in suitable amount of water or a water/alcohol mixture.
2. Disperse loratadine in the HPMC/PEG solution.
3. Coat tablets with the dispersion and polish the coated tablets using standard procedures.

While the invention has been described and illustrated with reference to certain preferred embodiments thereof, those skilled in the art will appreciate that various changes, modifications and substitutions can be made therein without departing from the spirit of the invention. For example, effective dosages of the active ingredients other than the preferred ranges set forth hereinabove may be used based on such factors as the age, weight and condition of the patient. It is intended that the invention be limited only by the scope of the claims which follow.

Claims

Claims for the following Contracting States : AT, BE, DE, DK, FR, GB, IT, LU, CH, SE, NL

1. A sustained release pharmaceutical composition comprising a coated tablet wherein the tablet coating comprises an antihistaminic-effective amount of loratadine or 8-chloro-6,11-dihydro-11-(4-piperidylidene)-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine and a hydrophilic polymer and the tablet core comprises an analgesic-effective amount of ibuprofen, a decongestant-effective amount of pseudoephedrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a swellable hydrophilic polymer, and wherein the tablet coating and the tablet core further comprise pharmaceutically acceptable excipients.

2. A composition of claim 1 wherein the tablet core comprises ibuprofen at 10 to 55% of the coated tablet weight, pseudoephedrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof at 3 to 25% of the coated tablet weight, and a hydrophilic polymer at 5 to 15% of the tablet core weight.

3. A composition of claim 2 wherein the tablet core further comprises 10 to 20% filler, 0 to 5% antiadherent, 0.25 to 5% lubricant and 0.5 to 3% binder.

4. A composition of claim 3 wherein the hydrophilic polymer is a cellulosic ether selected from methylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, carboxymethylcellulose, carboxyethylcellulose and mixtures thereof, and the filler is dibasic calcium phosphate or the dihydrate thereof, microcrystalline cellulose or lactose; the antiadherent is silicon dioxide or talc; the lubricant is magnesium stearate or stearic acid; and the binder is povidone or cornstarch.

5. A composition of claim 3 wherein the hydrophilic polymer is hydroxypropylmethylcellulose USP 2910 or is hydroxypropylmethylcellulose USP 2208 having a viscosity of 100,000 cps in a 2% aqueous solution; the filler is microcrystalline cellulose; the lubricant is magnesium stearate; and the binder is povidone.

6. A composition of claim 1 wherein the tablet core comprises 120 mg pseudoephedrine sulfate, 555 mg ibuprofen 90%, 100 mg hydroxypropylmethylcellulose USP 2208 having a viscosity of 100,000 cps in a 2% aqueous solution, 10 mg povidone, 154 mg microcrystalline cellulose and 5 mg magnesium stearate, and wherein the tablet coating comprises 5 mg loratadine and 10 mg of a 5:1 mixture of hydroxypropylmethylcellulose USP 2910 having a viscosity of 6 cps in a 2% aqueous solution and polyethylene glycol having a molecular weight of 300-6000.

7. A composition of claim 1 wherein the tablet core comprises 120 mg pseudoephedrine sulfate, 555 mg ibuprofen 90%, 150 mg hydroxypropylmethylcellulose USP 2910 having a viscosity of 4000 cps in a 2% aqueous solution, 75 mg povidone, 148.5 mg microcrystalline cellulose, 14 mg silicon dioxide and 5 mg magnesium stearate, and wherein the tablet coating comprises 5 mg loratadine and 10 mg of a 5:1 mixture of hydroxypropylmethylcellulose USP 2910 having a viscosity of 6 cps in a 2% aqueous solution and polyethylene glycol having a molecular weight of 300-6000.

8. A sustained release pharmaceutical composition comprising a coated tablet wherein the tablet coating comprises an antihistaminic-effective amount of loratadine or 8-chloro-6,11-dihydro-11-(4-piperidylidene)-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine and a hydrophilic polymer and the tablet core comprises an analgesic-effective amount of acetaminophen, a decongestant-effective amount of pseu-

* C L M S *

B. Active Loratadine Coating

1. Dissolve HPMC/PEG in suitable amount of water or a water/alcohol mixture.
2. Disperse loratadine in the HPMC/PEG solution.
3. Coat tablets with the dispersion and polish the coated tablets using standard procedures.

While the invention has been described and illustrated with reference to certain preferred embodiments thereof, those skilled in the art will appreciate that various changes, modifications and substitutions can be made therein without departing from the spirit of the invention. For example, effective dosages of the active ingredients other than the preferred ranges set forth hereinabove may be used based on such factors as the age, weight and condition of the patient. It is intended that the invention be limited only by the scope of the claims which follow.

Claims

Claims for the following Contracting States : AT, BE, DE, DK, FR, GB, IT, LU, CH, SE, NL

1. A sustained release pharmaceutical composition comprising a coated tablet wherein the tablet coating comprises an antihistaminic-effective amount of loratadine or 8-chloro-6,11-dihydro-11-(4-piperidylidene)-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine and a hydrophilic polymer and the tablet core comprises an analgesic-effective amount of ibuprofen, a decongestant-effective amount of pseudoephedrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a swellable hydrophilic polymer, and wherein the tablet coating and the tablet core further comprise pharmaceutically acceptable excipients.

2. A composition of claim 1 wherein the tablet core comprises ibuprofen at 10 to 55% of the coated tablet weight, pseudoephedrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof at 3 to 25% of the coated tablet weight, and a hydrophilic polymer at 5 to 15% of the tablet core weight.

3. A composition of claim 2 wherein the tablet core further comprises 10 to 20% filler, 0 to 5% antiadherent, 0.25 to 5% lubricant and 0.5 to 3% binder.

4. A composition of claim 3 wherein the hydrophilic polymer is a cellulosic ether selected from methylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, carboxymethylcellulose, carboxyethylcellulose and mixtures thereof, and the filler is dibasic calcium phosphate or the dihydrate thereof, microcrystalline cellulose or lactose; the antiadherent is silicon dioxide or talc; the lubricant is magnesium stearate or stearic acid; and the binder is povidone or cornstarch.

5. A composition of claim 3 wherein the hydrophilic polymer is hydroxypropylmethylcellulose USP 2910 or is hydroxypropylmethylcellulose USP 2208 having a viscosity of 100,000 cps in a 2% aqueous solution; the filler is microcrystalline cellulose; the lubricant is magnesium stearate; and the binder is povidone.

6. A composition of claim 1 wherein the tablet core comprises 120 mg pseudoephedrine sulfate, 555 mg ibuprofen 90%, 100 mg hydroxypropylmethylcellulose USP 2208 having a viscosity of 100,000 cps in a 2% aqueous solution, 10 mg povidone, 154 mg microcrystalline cellulose and 5 mg magnesium stearate, and wherein the tablet coating comprises 5 mg loratadine and 10 mg of a 5:1 mixture of hydroxypropylmethylcellulose USP 2910 having a viscosity of 6 cps in a 2% aqueous solution and polyethylene glycol having a molecular weight of 300-6000.

7. A composition of claim 1 wherein the tablet core comprises 120 mg pseudoephedrine sulfate, 555 mg ibuprofen 90%, 150 mg hydroxypropylmethylcellulose USP 2910 having a viscosity of 4000 cps in a 2% aqueous solution, 75 mg povidone, 148.5 mg microcrystalline cellulose, 14 mg silicon dioxide and 5 mg magnesium stearate, and wherein the tablet coating comprises 5 mg loratadine and 10 mg of a 5:1 mixture of hydroxypropylmethylcellulose USP 2910 having a viscosity of 6 cps in a 2% aqueous solution and polyethylene glycol having a molecular weight of 300-6000.

8. A sustained release pharmaceutical composition comprising a coated tablet wherein the tablet coating comprises an antihistaminic-effective amount of loratadine or 8-chloro-6,11-dihydro-11-(4-piperidylidene)-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine and a hydrophilic polymer and the tablet core comprises an analgesic-effective amount of acetaminophen, a decongestant-effective amount of pseu-

doephedrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a swellable hydrophilic polymer, and wherein the tablet coating and the tablet core further comprise pharmaceutically acceptable excipients.

9. A composition of claim 8 wherein the tablet core comprises acetaminophen at 10 to 65% of the coated tablet weight, pseudoephedrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof at 3 to 35% of the coated tablet weight, and a hydrophilic polymer at 5 to 15% of the tablet core weight.

10. A composition of claim 9 wherein the tablet core further comprises 10 to 20% filler, 0 to 5% antiadherent, 0.25 to 5% lubricant and 0 to 3% binder.

11. A composition of claim 9 wherein the hydrophilic polymer is a cellulosic ether selected from methylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, carboxymethylcellulose, carboxyethylcellulose and mixtures thereof, and the filler is dibasic calcium phosphate or the dihydrate thereof, microcrystalline cellulose or lactose and the lubricant is magnesium stearate or stearic acid.

12. A composition of claim 11 wherein the hydrophilic polymer is hydroxypropylmethylcellulose USP 2910 or is hydroxypropylmethylcellulose USP 2208 having a viscosity of 100,000 cps in a 2% aqueous solution; the filler is dibasic calcium phosphate dihydrate; and the lubricant is magnesium stearate and stearic acid.

13. A composition of claim 8 wherein the tablet core comprises 60 mg pseudoephedrine sulfate, 555 mg acetaminophen 90%, 48 mg hydroxypropylmethylcellulose USP 2910 having a viscosity of 4000 cps in a 2% aqueous solution, 98 dibasic calcium phosphate dihydrate, 10 mg stearic acid and 4 mg magnesium stearate, and wherein the tablet coating comprises 2.5 mg loratadine and 5 mg of a 5:1 mixture of hydroxypropylmethylcellulose USP 2910 having a viscosity of 6 cps in a 2% aqueous solution and polyethylene glycol having a molecular weight of 300-6000.

Claims for the following Contracting States : ES, GR

1. A process for producing asustained released pharmaceutical composition, which comprises forming a coated tablet wherein the
tablet coating comprises an antihistaminic-effective amount of loratadine or 8-chloro-6,11-dihydro-11-(4-piperidylidene)-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine and a hydrophilic polymer and the tablet core comprises an analgesic-effective amount of ibuprofen, a decongestant-effective amount of pseudoephedrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a swellable hydrophilic polymer, and wherein the tablet coating and the tablet core further comprise pharmaceutically acceptable excipients.

2. The process of claim 1 wherein the tablet core comprises ibuprofen at 10 to 55% of the coated tablet weight, pseudoephedrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof at 3 to 25% of the coated tablet weight, and a hydrophilic polymer at 5 to 15% of the tablet core weight.

3. The process of claim 2 wherein the tablet core further comprises 10 to 20% filler, 0 to 5% antiadherent, 0.25 to 5% lubricant and 0.5 to 3% binder.

4. The process of claim 3 wherein the hydrophilic polymer is a cellulosic ether selected from the group consisting of methylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, carboxymethylcellulose, carboxyethylcellulose and mixtures thereof, and the filler is dibasic calcium phosphate or the dihydrate thereof, microcrystalline cellulose or lactose; the antiadherent is silicon dioxide or talc; the lubricant is magnesium stearate or stearic acid; and the binder is povidone or cornstarch.

5. The process of claim 3 wherein the hydrophilic polymer is hydroxypropylmethylcellulose USP 2910 or is hydroxypropylmethylcellulose USP 2208 having a viscosity of 100,000 cps in a 2% aqueous solution; the filler is microcrystalline cellulose; the lubricant is magnesium stearate; and the binder is povidone.

6. The process of claim 1 wherein the tablet core comprises 120 mg pseudoephedrine sulfate, 555 mg ibuprofen 90%, 100 mg hydroxypropylmethylcellulose USP 2208 having a viscosity of 100,000 cps in a 2% aqueous solution, 10 mg povidone, 154 mg microcrystalline cellulose and 5 mg magnesium stearate, and wherein the tablet coating comprises 5 mg loratadine and 10 mg of a 5:1 mixture of hydroxypropylmethylcellulose USP 2910 having a viscosity of 6 cps in a 2% aqueous solution and polyethylene glycol having a molecular weight of 300-6000.

* C L M S *

7. The process of claim 1 wherein the tablet core comprises 120 mg pseudoephedrine sulfate, 555 mg ibuprofen 90%, 150 mg hydroxypropylmethylcellulose USP 2910 having a viscosity of 4000 cps in a 2% aqueous solution, 75 mg povidone, 148.5 mg microcrystalline cellulose, 14 mg silicon dioxide and 5 mg magnesium stearate, and wherein the tablet coating comprises 5 mg loratadine and 10 mg of a 5:1 mixture of hydroxypropylmethylcellulose USP 2910 having a viscosity of 6 cps in a 2% aqueous solution and polyethylene glycol having a molecular weight of 300-6000.

8. A process for producing a sustained release pharmaceutical composition which comprises forming a coated tablet wherein the
composition comprising a coated tablet wherein the tablet coating comprises an antihistaminic-effective amount of loratadine or 8-chloro-6,11-dihydro-11-(4-piperidylidene)-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine and a hydrophilic polymer and the tablet core comprises an analgesic-effective amount of acetaminophen, a decongestant-effective amount of pseudoephedrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a swellable hydrophilic polymer, and wherein the tablet coating and the tablet core further comprise pharmaceutically acceptable excipients.

9. The process of claim 8 wherein the tablet core comprises acetaminophen at 10 to 65% of the coated tablet weight, pseudoephedrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof at 3 to 35% of the coated tablet weight, and a hydrophilic polymer at 5 to 15% of the tablet core weight.

10. The process of claim 9 wherein the tablet core further comprises 10 to 20% filler, 0 to 5% antiadherent, 0.25 to 5% lubricant and 0 to 3% binder.

11. The process of claim 9 wherein the tablet hydrophilic polymer is a cellulosic ether selected from the group consisting of methylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, carboxymethylcellulose, carboxyethylcellulose and mixtures thereof, and the filler is dibasic calcium phosphate or the dihydrate thereof, microcrystalline cellulose or lactose and the lubricant is magnesium stearate or stearic acid.

12. The process of claim 11 wherein the hydrophilic polymer is hydroxypropylmethylcellulose USP 2910 or is hydroxypropylmethylcellulose USP 2208 having a viscosity of 100,000 cps in a 2% aqueous solution; the filler is dibasic calcium phosphate dihydrate; and the lubricant is magnesium stearate and stearic acid.

13. The process of claim 8 wherein the tablet core comprises 60 mg pseudoephedrine sulfate, 555 mg acetaminophen 90%, 48 mg hydroxypropylmethylcellulose USP 2910 having a viscosity of 4000 cps in a 2% aqueous solution, 98 dibasic calcium phosphate dihydrate, 10 mg stearic acid and 4 mg magnesium stearate, and wherein the tablet coating comprises 2.5 mg loratadine and 5 mg of a 5:1 mixture of hydroxypropylmethylcellulose USP 2910 having a viscosity of 6 cps in a 2% aqueous solution and polyethylene glycol having a molecular weight of 300-6000.

Patentansprüche

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : AT, BE, DE, DK, FR, GB, IT, LU, CH, SE, NL

1. Pharmazeutische Zusammensetzung zur verzögerten Freisetzung, welche eine überzogene Tablette umfaßt, in welcher der Tablettenüberzug eine antihistaminisch wirksame Menge Loratadine oder 8-Chlor-6,11-dihydro-11-(4-piperidyliden)-5H-benzo[5,6]-cyclohepta[1,2-b]pyridin und ein hydrophiles Polymer umfaßt, und der Tablettenkern eine analgetisch wirksame Menge Ibuprofen, eine kongestionsvermindernd wirksame Menge Pseudoephedrin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz desselben und ein quellbares hydrophiles Polymer umfaßt und worin der Tablettenüberzug und der Tablettenkern weiter pharmazeutisch annehmbare Arzneimittelhilfsstoffe enthalten.

2. Zusammensetzung des Anspruchs 1, bei welcher der Tablettenkern 10 bis 55% des Gewichts der überzogenen Tablette Ibuprofen, 3 bis 25% des Gewichts der überzogenen Tablette Pseudoephedrin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz desselben und 5 bis 15% des Gewichts des Tablettenkerns eines hydrophilen Polymers umfaßt.

3. Zusammensetzung des Anspruchs 2, bei welcher der Tablettenkern weiter 10 bis 20% Füllstoff, 0 bis 5%

* C L M S *

Antihaftmittel, 0,25 bis 5% Gleitmittel und 0,5 bis 3% Bindemittel umfaßt.

4. Zusammensetzung des Anspruchs 3, bei welcher das hydrophile Polymer ein Celluloseether ist, welcher aus Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Carboxyethylcellulose und deren Gemischen ausgewählt ist, und der Füllstoff dibasisches Calciumphosphat oder das Dihydrat desselben, mikrokristalline Cellulose oder Lactose ist, das Antihaftmittel Siliziumdioxid oder Talk ist, das Gleitmittel Magnesiumstearat oder Stearinsäure ist und das Bindemittel Povidone oder Maisstärke ist.

5. Zusammensetzung des Anspruchs 3, bei welcher das hydrophile Polymer Hydroxypropylmethylcellulose USP 2910 oder Hydroxypropylmethylcellulose USP 2208 mit einer Viskosität von 100000 cPs in einer 2%igen wäßrigen Lösung ist, der Füllstoff mikrokristalline Cellulose ist, das Gleitmittel Magnesiumstearat ist und das Bindemittel Povidone ist.

6. Zusammensetzung des Anspruchs 1, bei welcher der Tablettenkern 120 mg Pseudoephedrinsulfat, 555 mg Ibuprofen 90%, 100 mg Hydroxypropylmethylcellulose USP 2208 mit einer Viskosität von 100000 cPs in einer 2%igen wäßrigen Lösung, 10 mg Povidone, 154 mg mikrokristalline Cellulose und 5 mg Magnesiumstearat umfaßt und bei welcher der Tablettenüberzug 5 mg Loratadine und 10 mg eines 5:1-Gemischs von Hydroxypropylmethylcellulose USP 2910 mit einer Viskosität von 6 cPs in einer 2%igen wäßrigen Lösung und Polyethylenglykol mit einem Molekulargewicht von 300-6000 umfaßt.

7. Zusammensetzung des Anspruchs 1, bei welcher der Tablettenkern 120 mg Pseudoephedrinsulfat, 555 mg Ibuprofen 90%, 150 mg Hydroxypropylmethylcellulose USP 2910 mit einer Viskosität von 4000 cPs in einer 2%igen wäßrigen Lösung, 75 mg Povidone, 148,5 mg mikrokristalline Cellulose, 14 mg Siliziumdioxid und 5 mg Magnesiumstearat umfaßt und in welcher der Tablettenüberzug 5 mg Loratadine und 10 mg eines 5:1-Gemischs von Hydroxypropylmethylcellulose USP 2910 mit einer Viskosität von 6 cPs in einer 2%igen wäßrigen Lösung und Polyethylenglykol mit einem Molekulargewicht von 300-6000 umfaßt.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung zur verzögerten Freisetzung, welche eine überzogene Tablette umfaßt, bei welcher der Tablettenüberzug eine antihistaminisch wirksame Menge Loratadine oder 8-Chlor-6,11-dihydro-11-(4-piperidyliden)-5H-benzo[5,6]-cyclohepta[1,2-b]pyridin und ein hydrophiles Polymer umfaßt, und der Tablettenkern eine analgetisch wirksame Menge Acetaminophen, eine kongestionsvermindernd wirksame Menge Pseudoephedrin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz desselben und ein quellbares hydrophiles Polymer umfaßt und worin der Tablettenüberzug und der Tablettenkern weiter pharmazeutisch annehmbare Arzneimittelhilfsstoffe enthalten.

9. Zusammensetzung des Anspruchs 8, bei welcher der Tablettenkern 10 bis 65% des Gewichts der überzogenen Tablette Acetaminophen, 3 bis 35% des Gewichts der überzogenen Tablette Pseudoephedrin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz desselben und 5 bis 15% des Gewichts des Tablettenkerns eines hydrophilen Polymers umfaßt.

10. Zusammensetzung des Anspruchs 9, bei welcher der Tablettenkern weiter 10 bis 20% Füllstoff, 0 bis 5% Antihaftmittel, 0,25 bis 5% Gleitmittel und 0 bis 3% Bindemittel umfaßt.

11. Zusammensetzung des Anspruchs 9, bei welcher das hydrophile Polymer ein Celluloseether ist, welcher aus Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Carboxyethylcellulose und deren Gemischen ausgewählt ist, und der Füllstoff dibasisches Calciumphosphat oder das Dihydrat desselben, mikrokristalline Cellulose oder Lactose ist und das Gleitmittel Magnesiumstearat oder Stearinsäure ist.

12. Zusammensetzung des Anspruchs 11, bei welcher das hydrophile Polymer Hydroxypropylmethylcellulose USP 2910 oder Hydroxypropylmethylcellulose USP 2208 mit einer Viskosität von 100000 cPs in einer 2%igen wäßrigen Lösung ist, der Füllstoff dibasisches Calciumphosphatdihydrat ist und das Gleitmittel Magnesiumstearat und Stearinsäure ist.

13. Zusammensetzung des Anspruchs 8, bei welcher der Tablettenkern 60 mg Pseudoephedrinsulfat, 555 mg Acetaminophen 90%, 48 mg Hydroxypropylmethylcellulose USP 2910 mit einer Viskosität von 4000 cPs in einer 2%igen wäßrigen Lösung, 98 mg dibasisches Calciumphosphatdihydrat, 10 mg Stearinsäure und 4 mg Magnesiumstearat umfaßt und bei welcher der Tablettenüberzug 2,5 mg Loratadine und 5 mg eines

* C L M S *

5:1-Gemischs von Hydroxypropylmethylcellulose USP 2910 mit einer Viskosität von 6 cPs in einer 2%igen wäßrigen Lösung und Polyethylenglykol mit einem Molekulargewicht von 300-6000 umfaßt.

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : ES, GR

1. Verfahren zum Herstellen einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur verzögerten Freisetzung, welche das Bilden einer überzogenen Tablette umfaßt, in welcher der Tablettenüberzug eine antihistaminisch wirksame Menge Loratadine oder 8-Chlor-6,11-dihydro-11-(4-piperidyliden)-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin und ein hydrophiles Polymer umfaßt, und der Tablettenkern eine analgetisch wirksame Menge Ibuprofen, eine kongestionsvermindernd wirksame Menge Pseudoephedrin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz desselben und ein quellbares hydrophiles Polymer umfaßt und worin der Tablettenüberzug und der Tablettenkern weiter pharmazeutisch annehmbare Arzneimittelhilfsstoffe enthalten.

2. Verfahren des Anspruchs 1, bei welchem der Tablettenkern 10 bis 55% des Gewichts der überzogenen Tablette Ibuprofen, 3 bis 25% des Gewichts der überzogenen Tablette Pseudoephedrin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz desselben und 5 bis 15% des Gewichts des Tablettenkerns eines hydrophilen Polymers umfaßt.

3. Verfahren des Anspruchs 2, bei welchem der Tablettenkern weiter 10 bis 20% Füllstoff, 0 bis 5% Antihaftmittel, 0,25 bis 5% Gleitmittel und 0,5 bis 3% Bindemittel umfaßt.

4. Verfahren des Anspruchs 3, bei welchem das hydrophile Polymer ein Celluloseether ist, welcher aus der aus Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Carboxyethylcellulose und deren Gemischen bestehenden Gruppe ausgewählt ist, und der Füllstoff dibasisches Calciumphosphat oder das Dihydrat desselben, mikrokristalline Cellulose oder Lactose ist, das Antihaftmittel Siliziumdioxid oder Talk ist, das Gleitmittel Magnesiumstearat oder Stearinsäure ist und das Bindemittel Povidone oder Maisstärke ist.

5. Verfahren des Anspruchs 3, bei welchem das hydrophile Polymer Hydroxypropylmethylcellulose USP 2910 oder Hydroxypropylmethylcellulose USP 2208 mit einer Viskosität von 100000 cPs in einer 2%igen wäßrigen Lösung ist, der Füllstoff mikrokristalline Cellulose ist, das Gleitmittel Magnesiumstearat ist und das Bindemittel Povidone ist.

6. Verfahren des Anspruchs 1, bei welchem der Tablettenkern 120 mg Pseudoephedrinsulfat, 555 mg Ibuprofen 90%, 100 mg Hydroxypropylmethylcellulose USP 2208 mit einer Viskosität von 100000 cPs in einer 2%igen wäßrigen Lösung, 10 mg Povidone, 154 mg mikrokristalline Cellulose und 5 mg Magnesiumstearat umfaßt und bei welchem der Tablettenüberzug 5 mg Loratadine und 10 mg eines 5:1-Gemischs von Hydroxypropylmethylcellulose USP 2910 mit einer Viskosität von 6 cPs in einer 2%igen wäßrigen Lösung und Polyethylenglykol mit einem Molekulargewicht von 300-6000 umfaßt.

7. Verfahren des Anspruchs 1, bei welchem der Tablettenkern 120 mg Pseudoephedrinsulfat, 555 mg Ibuprofen 90%, 150 mg Hydroxypropylmethylcellulose USP 2910 mit einer Viskosität von 4000 cPs in einer 2%igen wäßrigen Lösung, 75 mg Povidone, 148,5 mg mikrokristalline Cellulose, 14 mg Siliziumdioxid und 5 mg Magnesiumstearat umfaßt und bei welchem der Tablettenüberzug 5 mg Loratadine und 10 mg eines 5:1-Gemischs von Hydroxypropylmethylcellulose USP 2910 mit einer Viskosität von 6 cPs in einer 2%igen wäßrigen Lösung und Polyethylenglykol mit einem Molekulargewicht von 300-6000 umfaßt.

8. Verfahren zum Herstellen einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur verzögerten Freisetzung, welches das Bilden einer überzogenen Tablette umfaßt, in welcher der Tablettenüberzug eine antihistaminisch wirksame Menge Loratadine oder 8-Chlor-6,11-dihydro-11-(4-piperidyliden)-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin und ein hydrophiles Polymer umfaßt, und der Tablettenkern eine analgetisch wirksame Menge Acetaminophen, eine kongestionsvermindernd wirksame Menge Pseudoephedrin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz desselben und ein quellbares hydrophiles Polymer umfaßt und worin der Tablettenüberzug und der Tablettenkern weiter pharmazeutisch annehmbare Arzneimittelhilfsstoffe enthalten.

9. Verfahren des Anspruchs 8, bei welchem der Tablettenkern 10 bis 65% des Gewichts der überzogenen Tablette Acetaminophen, 3 bis 35% des Gewichts der überzogenen Tablette Pseudoephedrin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz desselben und 5 bis 15% des Gewichts des Tablettenkerns eines hy-

* C L M S *

drophilen Polymers umfaßt.

10. Verfahren des Anspruchs 9, bei welchem der Tablettenkern weiter 10 bis 20% Füllstoff, 0 bis 5% Antihaftmittel, 0,25 bis 5% Gleitmittel und 0 bis 3% Bindemittel umfaßt.

11. Verfahren des Anspruchs 9, bei welchem das hydrophile Polymer der Tablette ein Celluloseether ist, welcher aus der aus Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Carboxyethylcellulose und deren Gemischen bestehenden Gruppe ausgewählt ist, und der Füllstoff dibasisches Calciumphosphat oder das Dihydrat desselben, mikrokristalline Cellulose oder Lactose ist und das Gleitmittel.Magnesiumstearat oder Stearinsäure ist.

12. Verfahren des Anspruchs 11, bei welchem das hydrophile Polymer Hydroxypropylmethylcellulose USP 2910 oder Hydroxypropylmethylcellulose USP 2208 mit einer Viskosität von 100000 cPs in einer 2%igen wäßrigen Lösung ist, der Füllstoff dibasisches Calciumphosphatdihydrat ist und das Gleitmittel Magnesiumstearat und Stearinsäure ist.

13. Verfahren des Anspruchs 8, bei welchem der Tablettenkern 60 mg Pseudoephedrinsulfat, 555 mg Acetaminophen 90%, 48 mg Hydroxypropylmethylcellulose USP 2910 mit einer Viskosität von 4000 cPs in einer 2%igen wäßrigen Lösung, 98 mg dibasisches Calciumphosphatdihydrat, 10 mg Stearinsäure und 4 mg Magnesiumstearat umfaßt und bei welchem der Tablettenüberzug 2,5 mg Loratadine und 5 mg eines 5:1-Gemischs von Hydroxypropylmethylcellulose USP 2910 mit einer Viskosität von 6 cPs in einer 2%igen wäßrigen Lösung und Polyethylenglykol mit einem Molekulargewicht von 300-6000 umfaßt.

Revendications

Revendications pour les Etats contractants suivants : AT, BE, DE, DK, FR, GB, IT, LU, CH, SE, NL

1. Composition pharmaceutique à libération continue, comprenant un comprimé enrobé,ou l'enrobage du comprimé se compose d'une quantité antihistaminique efficace de loratadine ou de 8-chloro-6,11-dihydro-11-(4-pipéridylidène)-5H-benzo[5,6]cyclohepta [1,2-b]pyridine et d'un polymère hydrophile et le coeur du comprimé se compose d'une quantité analgésique efficace d'ibuprofène, une quantité décongestionnante efficace de pseudoéphédrine ou son sel acceptable en pharmacie et un polymère hydrophile gonflable et où l'enrobage du comprimé et le coeur du comprimé comprennent de plus des excipients acceptables en pharmacie.

2. Composition de la revendication 1, où le coeur du comprimé se compose d'ibuprofène à 10 à 55% du poids du comprimé enrobé, de pseudoéphédrine ou son sel acceptable en pharmacie à 3 à 25% du poids du comprimé enrobé et d'un polymère hydrophile à 5 à 15% du poids du coeur du comprimé.

3. Composition de la revendication 2, où le coeur du comprimé comprend de plus 10 à 20% d'une charge, 0 à 5% d'un agent anti-adhérent, 0,25 à 5% d'un lubrifiant et 0,5 à 3% d'un liant.

4. Composition de la revendication 3, où le polymère hydrophile est un éther cellulosique choisi parmi méthylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxyméthylcellulose, hydroxyéthylcellulose, carboxyméthylcellulose, carboxyéthylcellulose et leurs mélanges et la charge est du phosphate de calcium dibasique ou son dihydrate, de la cellulose microcristalline ou du lactose ; l'agent anti-adhérent est du bioxyde de silicium ou du talc ; le lubrifiant est du stéarate de magnésium ou de l'acide stéarique ; et le liant est la povidone ou l'amidon de maïs.

5. Composition de la revendication 3, où le polymère hydrophile est l'hydroxypropylméthylcellulose USP 2910 ou l'hydroxypropylméthylcellulose USP 2208 ayant une viscosité de 100 000 cps dans une solution aqueuse à 2% ; la charge est la cellulose microcristalline ; le lubrifiant est le stéarate de magnésium et le liand est la povidone.

6. Composition de la revendication 1, où le coeur du comprimé comprend 120 mg de sulfate de pseudoéphédrine, 555 mg d'ibuprofène à 90%, 100 mg d'hydroxypropylméthylcellulose USP 2208 ayant une viscosité de 100 000 cps dans une solution aqueuse à 2%, 10 mg de povidone, 154 mg de cellulose micro-

* C L M S *

cristalline et 5 mg de stéarate de magnésium et où l'enrobage du comprimé comprend 5 mg de loratadine et 10 mg d'un mélange à 5:1 d'hydroxypropylméthylcellulose USP 2910 ayant une viscosité de 6 cps dans une solution aqueuse à 2% et du polyéthylène glycol ayant un poids moléculaire de 300-6000.

7. Composition de la revendication 1, où le coeur du comprimé comprend 120 mg de sulfate de pseudoéphédrine, 155 mg d'ibuprofène 90%, 150 mg d'hydroxypropylméthylcellulose USP 2910 ayant une viscosité de 4000 cps dans une solution aqueuse à 2%, 75 mg de povidone, 148,5 mg de cellulose microcristalline, 14 mg de bioxyde de silicium et 5 mg de stéarate de magnésium et où l'enrobage du comprimé se compose de 5 mg de loratadine et de 10 mg d'un mélange à 5:1 d'hydroxypropylméthylcellulose USP 2910 ayant une viscosité de 6 cps dans une solution aqueuse à 2% et de polyéthylène glycol ayant un poids moléculaire de 300-6000.

8. Composition pharmaceutique à libération continue comprenant un comprimé enrobé où l'enrobage du comprimé se compose d'une quantité antihistaminique efficace de loratadine ou 8-chloro-6,11-dihydro-11-(4-pipéridylidène)-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine et d'un polymère hydrophile et le coeur du comprimé se compose d'une quantité analgésique efficace d'acétaminophène, d'une quantité décongestionnante efficace de pseudoéphédrine ou son sel acceptable en pharmacie et d'un polymère hydrophile gonflable, et où l'enrobage du comprimé et le coeur du comprimé comprennent de plus des excipients pharmaceutiquement acceptables.

9. Composition de la revendication 8, où le coeur du comprimé se compose d'acétaminophène à 10 à 65% du poids du comprimé enrobé, de pseudoéphédrine ou son sel acceptable en pharmacie à 3 à 35% du poids du comprimé enrobé et d'un polymère hydrophile à 5 à 15% du poids du coeur du comprimé.

10. Composition de la revendication 9, où le coeur du comprimé comprend de plus 10 à 20% d'une charge, 0 à 5% d'un anti-adhérent, 0,25 à 5% d'un lubrifiant et 0 à 3% d'un liant.

11. Composition de la revendication 9, où le polymère hydrophile est un éther cellulosique choisi parmi méthylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxyméthylcellulose, hydroxyéthylcellulose, carboxyméthylcellulose, carboxyéthylcellulose et leurs mélanges et la charge est du phosphate de calcium dibasique ou son dihydrate, de la cellulose microcristalline ou du lactose et le lubrifiant est le stéarate de magnésium ou l'acide stéarique.

12. Composition de la revendication 11, où le polymère hydrophile est l'hydroxypropylméthylcellulose USP 2910 ou est l'hydroxypropylméthylcellulose USP 2208 ayant une viscosité de 100 000 cps dans une solution aqueuse à 2%; la charge est le phosphate de calcium dibasique dihydraté; et le lubrifiant est le stéarate de magnésium et l'acide stéarique.

13. Composition de la revendication 8, où le coeur du comprimé comprend 60 mg de sulfate de pseudoéphédrine, 555 mg d'acétaminophène à 90%, 48 mg d'hydroxypropylméthylcellulose USP 2910 ayant une viscosité de 4000 cps dans une solution aqueuse à 2%, 98 mg de phosphate dibasique de calcium dihydraté, 10 mg d'acide stéarique et 4 mg de stéarate de magnésium et où l'enrobage du comprimé se compose de 2,5 mg de loratadine et de 5 mg d'un mélange à 5:1 d'hydroxypropylméthylcellulose USP 2910 ayant une viscosité de 6 cps dans une solution aqueuse à 2% et de polyéthylène glycol ayant un poids moléculaire de 300-6000.

Revendications pour les Etats contractants suivants : ES, GR

1. Procédé de production d'une composition pharmaceutique à libération continue, qui consiste à former un comprimé enrobé où l'enrobage du comprimé comprend une quantité antihistaminique efficace de loratadine ou de 8-chloro-6,11-dihydro-11-(4-pipéridylidène)-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]-pyridine et un polymère hydrophile et le coeur du comprimé se compose d'une quantité analgésique efficace d'ibuprofène, une quantité décongestionnante efficace de pseudoéphédrine ou son sel acceptable en pharmacie et un polymère hydrophile gonflable et où l'enrobage du comprimé et le coeur du comprimé comprennent de plus des excipients acceptables en pharmacie.

2. Procédé de la revendication 1, où le coeur du comprimé se compose d'ibuprofène à 10 à 55% du poids du comprimé enrobé, de pseudoéphédrine ou son sel acceptable en pharmacie à 3 à 25% du poids du comprimé enrobé et d'un polymère hydrophile à 5 à 15% du poids du coeur du comprimé.

CLMS

3. Procédé de la revendication 2, où le coeur du comprimé comprend de plus 10 à 20% d'une charge, 0 à 5% d'un agent anti-adhérent, 0,25 à 5% d'un lubrifiant et 0,5 à 3% d'un liant.

4. Procédé de la revendication 3, où le polymère hydrophile est un éther cellulosique choisi dans le groupe consistant en méthylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxyméthylcellulose, hydroxyéthylcellulose, carboxyméthylcellulose, carboxyéthylcellulose et leurs mélanges et la charge est du phosphate de calcium dibasique ou son dihydrate, de la cellulose microcristalline ou du lactose ; l'agent anti-adhérent est du bioxyde de silicium ou du talc ; le lubrifiant est du stéarate de magnésium ou de l'acide stéarique ; et le liant est la povidone ou l'amidon de maïs.

5. Procédé de la revendication 3, où le polymère hydrophile est l'hydroxypropylméthylcellulose USP 2910 ou l'hydroxypropylméthylcellulose USP 2208 ayant une viscosité de 100 000 cps dans une solution aqueuse à 2% ; la charge est la cellulose microcristalline ; le lubrifiant est le stéarate de magnésium et le liand est la povidone.

6. Procédé de la revendication 1, où le coeur du comprimé comprend 120 mg de sulfate de pseudoéphédrine, 555 mg d'ibuprofène à 90%, 100 mg d'hydroxypropylméthylcellulose USP 2208 ayant une viscosité de 100 000 cps dans une solution aqueuse à 2%, 10 mg de povidone, 154 Mg de cellulose microcristalline et 5 mg de stéarate de magnésium et où l'enrobage du comprimé comprend 5 mg de loratadine et 10 mg d'un mélange à 5:1 d'hydroxypropylméthylcellulose USP 2910 ayant une viscosité de 6 cps dans une solution aqueuse à 2% et du polyéthylène glycol ayant un poids moléculaire de 300-6000.

7. Procédé de la revendication 1, où le coeur du comprimé comprend 120 mg de sulfate de pseudoéphédrine, 155 mg d'ibuprofène a 90%, 150 mg d'hydroxypropylméthylcellulose USP 2910 ayant une viscosité de 4000 cps dans une solution aqueuse à 2%, 75 mg de povidone, 148,5 mg de cellulose microcristalline, 14 mg de bioxyde de silicium et 5 mg de stéarate de magnésium et où l'enrobage du comprimé se compose de 5 mg de loratadine et de 10 mg d'un mélange à 5:1 d'hydroxypropylméthylcellulose USP 2910 ayant une viscosité de 6 cps dans une solution aqueuse à 2% et de polyéthylène glycol ayant un poids moléculaire de 300-6000.

8. Procédé de production d'une composition pharmaceutique à libération continue qui consiste à former un comprimé enrobé où la composition comprend un comprimé enrobé où l'enrobage du comprimé comprend une quantité antihistaminique efficace de loratadine ou 8-chloro-6,11-dihydro-11-(4-pipéridylidène)-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine et un polymère hydrophile et le coeur du comprimé se compose d'une quantité analgésique efficace d'acétaminophène, d'une quantité décongestionnante efficace de pseudoéphédrine ou son sel acceptable en pharmacie et d'un polymère hydrophile gonflable, et où l'enrobage du comprimé et le coeur du comprimé comprennent de plus des excipients pharmaceutiquement acceptables.

9. Procédé de la revendication 8, où le coeur du comprimé se compose d'acétaminophène à 10 à 65% du poids du comprimé, de pseudoéphédrine ou son sel acceptable en pharmacie à 3 à 35% du poids du comprimé enrobé et d'un polymère hydrophile à 5 à 15% du poids du coeur du comprimé.

10. Procédé de la revendication 9, où le coeur du comprimé comprend de plus 10 à 20% d'une charge, 0 à 5% d'un anti-adhérent, 0,25 à 5% d'un lubrifiant et 0 à 3% d'un liant.

11. Procédé de la revendication 9, où le polymère hydrophile du comprimé est un éther cellulosique choisi dans le groupe consistant en méthylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxyméthylcellulose, hydroxyéthylcellulose, carboxyméthylcellulose, carboxyéthylcellulose et leurs mélanges et la charge est du phosphate de calcium dibasique ou son dihydrate, de la cellulose microcristalline ou du lactose et le lubrifiant est le stéarate de magnésium ou l'acide stéarique.

12. Procédé de la revendication 11, où le polymère hydrophile est l'hydroxypropylméthylcellulose USP 2910 ou est l'hydroxypropylméthylcellulose USP 2208 ayant une viscosité de 100 000 cps dans une solution aqueuse à 2%; la charge est le phosphate de calcium dibasique dihydraté; et le lubrifiant est le stéarate de magnésium et l'acide stéarique.

13. Procédé de la revendication 8, où le coeur du comprimé comprend 60 mg de sulfate de pseudoéphédrine, 555 mg d'acétaminophène à 90% 48 mg d'hydroxypropylméthylcellulose USP 2910 ayant une viscosité

* C L M S *

de 4000 cps dans une solution aqueuse à 2%, 98 mg de phosphate dibasique de calcium dihydraté, 10 mg d'acide stéarique et 4 mg de stéarate de magnésium et où l'enrobage du comprimé se compose de 2,5 mg de loratadine et de 5 mg d'un mélange à 5:1 d'hydroxypropylméthylcellulose USP 2910 ayant une viscosité de 6 cps dans une solution aqueuse à 2% et de polyéthylène glycol ayant un poids moléculaire de 300-6000.

* C L M S *