



PO SIPO PO SIPO S O SIPO SIPO SIPO SIPO SIPO SIPO SIPO SIPO SIPO SIPO SIPO SIPO S

STATE INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE OF THE PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

专利说明书



[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.⁷
A61K 9/00



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99804673.6

[45] 授权公告日 2004 年 2 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 1136838C

[22] 申请日 1999.3.20 [21] 申请号 99804673.6
[30] 优先权

[32] 1998.3.31 [33] DE [31] 19814256.0

[86] 国际申请 PCT/DE99/00799 1999.3.20

[87] 国际公布 WO99/49843 德 1999.10.7

[85] 进入国家阶段日期 2000.9.29

[71] 专利权人 维亚特里斯两合公司

地址 德国德累斯顿

[72] 发明人 W·特利塔特 M·A·皮斯克尼格

审查员 周 静

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 吴亦华

权利要求书 2 页 说明书 10 页 附图 1 页

[54] 发明名称 固体、快速崩解的西替利嗪制剂

[57] 摘要

本发明涉及用于口服给药的、快速崩解的泡腾制剂，它包含西替利嗪或其药学上可接受的盐、泡腾基质，该基质包含至少一种有机食用酸和/或其盐、碱金属和/或碱土金属碳酸盐或碳酸氢盐，该制剂在适当时还包含药学上可接受的助剂。

ISSN 1000-4274

1、用于口服给药的、固体、快速崩解的泡腾制剂，包含西替利嗪或其药学上可接受的盐、泡腾基质，该基质由至少一种有机食用酸和/或其盐、钠和/或钙的碳酸盐或碳酸氢盐组成，该制剂在适当时还包含药学上可接受的助剂。

2、根据权利要求1的泡腾制剂，它是可溶性片剂、可分散的片剂或可溶性颗粒的形式。

3、根据权利要求1或2的泡腾制剂，包含5mg至20mg西替利嗪或其药学上有有效的盐和50-5000mg泡腾基质。

4、根据权利要求3的泡腾制剂，包含5mg至20mg西替利嗪或其药学上有有效的盐和500-3000mg泡腾基质。

5、根据权利要求1或2的泡腾制剂，其特征在于该泡腾基质由碳酸氢钠、碳酸钠与有机食用酸的混合物组成。

6、根据权利要求5的泡腾制剂，其特征在于该泡腾基质由50-2000mg碳酸氢钠、20-200mg碳酸钠和20-1500mg柠檬酸和/或20-500mg酒石酸组成。

7、根据权利要求1或2的泡腾制剂，其特征在于该泡腾基质包含碳酸钙与有机食用酸的混合物。

8、根据权利要求7的泡腾制剂，其特征在于该泡腾基质包含100-500mg碳酸钙形式的钙离子和20-1500mg柠檬酸和/或其盐。

9、根据权利要求1或2的泡腾制剂，其特征在于该泡腾基质由碳酸钙、碳酸氢钠、碳酸钠与有机食用酸的混合物组成。

10、根据权利要求9的泡腾制剂，其特征在于该泡腾基质包含50-500mg碳酸氢钠、20-100mg碳酸钠、50-750mg碳酸钙和100-1500mg柠檬酸和/或其盐。

11、根据权利要求1的泡腾制剂，其特征在于所用的有机食用酸是酒石酸、苹果酸、富马酸、己二酸、琥珀酸、抗坏血酸、马来酸或柠檬酸。

12、根据权利要求 11 的泡腾制剂，其特征在于所用的有机食用酸是柠檬酸。

13、根据权利要求 1 的泡腾制剂，其特征在于所述制剂可以另外包含香料和甜味剂以及已知的药物助剂。

14. 根据权利要求 13 的泡腾制剂，其特征在于所述的药物助剂为聚乙二醇、苯甲酸钠、己二酸、二氧化硅。

固体、快速崩解的西替利嗪制剂

本发明涉及固体、快速崩解的西替利嗪泡腾制剂，它们是可溶性片剂、可分散的片剂或可溶性颗粒的形式。

EP 058146 描述了西替利嗪是 4-(二苯基甲基)哌嗪子基烷氧基乙酸衍生物，具有抗变态反应和解痉作用。EP 294993、WO 92/02212 和 EP 357369 要求保护片剂和胶囊形式的西替利嗪制剂，用于实现西替利嗪的控制或连续释放。WO 94/08551 公开了口服或鼻用制剂，例如咳嗽糖浆的形式。

EP 605203 描述了用于眼部和鼻内给药的西替利嗪溶液。在专利文献中还可以找到用至少一层挥发性香料、例如萜醇包衣的口服给药剂型 (WO 94/25009) 和具有味道掩盖基质的冻干剂型 (EP 636365)。

EP 548356 要求保护多微粒片剂，其在口腔内或舌上的崩解速率小于 60 秒，该片剂包含包衣的微晶体或微颗粒形式的活性成分，特别是用于掩盖味道。

WO 95/07070 公开了基于碳酸钙和柠檬酸的、用于制备药物制剂的泡腾颗粒，其中 5-20 重量份柠檬酸被至少一种其他食用酸，例如苹果酸代替。

EP 636364 描述了非常快速溶解的、由活性成分颗粒组成的剂型，该活性成分颗粒用味道掩盖物质、水溶性可结合的碳水化合物和粘合剂包衣。在口服给药后，在口中该片剂在 30 秒内崩解，使得活性成分在被释放之前，包衣的活性成分颗粒可以被患者吞咽。所用的碳水化合物例如是甘露糖醇、葡萄糖或乳糖，所用的味道掩盖物质例如是乙酸纤维素或羟丙基甲基纤维素。

EP 525388 要求保护锭剂或咀嚼片，其基本上由一种三元食用有机酸、特别是柠檬酸的二代碱金属和/或碱土金属盐和优选的一种仅

部分地反应成碱金属和/或碱土金属盐的食用有机酸、特别是苹果酸以及进一步的助剂组成。因此，迄今已知的锭剂或咀嚼片回味平淡得以避免。特别是描述了对含有无机物的锭剂或咀嚼片石灰味的防止作用。不过，没有观察到对苦味的减少作用。

活性成分盐酸西替利嗪具有非常苦的味道，特别不适合于快速崩解的固体制剂。因此，西替利嗪泡腾制剂也是现有技术所未知的。

不过，由于各种原因，需要在市场上引入特别是基于含钙基质的、可溶性和可分散的片剂形式的、泡腾药物制剂。一方面，特别是老年人在服用片剂时可能会面临问题，另一方面，有很多患者吞咽困难。

某些快速崩解的泡腾制剂另外具有在途中也能方便服用、无需流体摄入的优点。

在变态反应的治疗中同时摄入无机钙与抗组胺药是非常有利的。

掩盖西替利嗪的苦味导致特定的问题。因此，盐酸西替利嗪水溶液具有令人不快的苦味。通过加入适当的味道掩盖物质，例如如 EP 636364 或 US 5178878 所述，制备过程变得更加复杂。另外，微包封的活性成分的分散性也显著降低了。还有一个缺点是，除了真正的活性成分以外，在制备这样一种制剂时需要大量助剂。

迄今，膜衣片和口服液已经上市。这里，膜层起到掩盖苦味的作用。溶液含有大量山梨糖醇（450mg 山梨糖醇每 1mg 西替利嗪）。

本发明的一个目的是提供新颖的和治疗学上有利的、固体、快速崩解的西替利嗪泡腾制剂。

本发明达到了这个目的，本发明提供了用于口服给药的、固体、快速崩解的泡腾制剂，它包含西替利嗪或其药学上可接受的盐和泡腾基质，该基质包含至少一种有机食用酸和/或其盐、碱金属和/或碱土金属碳酸盐或碳酸氢盐，该制剂在适当时还包含药学上可接受的助剂。

通过向根据本发明的可溶性或可分散的片剂或可溶性颗粒中加

入水，随着 CO_2 气体的放出而生成溶液或悬浮液，即使对吞咽困难的患者来说也是极易服用的。

令人惊奇的是该溶液已经具有令人愉快的味道。这一点在可溶形式的含钙泡腾制剂的情况下尤为明显。

快速崩解的片剂也可以通过在口中崩解而直接给药。

这里，活性成分的快速释放是特别重要的，以确保快速发挥作用。

各种活性成分和维生素的泡腾制剂是现有技术已知的。这些泡腾制剂一般包含一种能够释放 CO_2 的试剂和一种诱导 CO_2 释放的试剂。优选使用的能够释放 CO_2 的试剂是碱金属碳酸盐或碱金属碳酸氢盐，例如碳酸钠或碳酸氢钠。用于诱导 CO_2 释放的试剂是食用有机酸或其酸性盐，它们以固体形式存在，能够与活性成分和其他助剂配制成颗粒或片剂，而不会过早地放出 CO_2 。可能的食用有机酸例如是酒石酸、苹果酸、富马酸、己二酸、琥珀酸、抗坏血酸、马来酸或柠檬酸，优选柠檬酸。

药学上可接受的酸性盐例如以固体形式存在的多元酸的盐，其中还存在至少一个酸官能团，例如磷酸二氢钠或磷酸氢二钠、或柠檬酸单钠或柠檬酸二钠。

令人惊奇的是，现已发现单独使用泡腾剂系统、特别是基于钙的系统，可以掩盖活性成分西替利嗪的味道。

用于掩盖西替利嗪苦味的、对活性成分各晶体的所述复杂包衣因此就没有必要了。因此，第一次提供了西替利嗪的泡腾制剂，该活性成分对变态反应性病症是非常有效的。

对本领域技术人员来说，研制这样的固体、快速崩解的西替利嗪制剂不是显而易见的，因为西替利嗪的苦味是相当令人气馁的。我们自己的研究显示，例如溶解在 60ml 水中的 10mg 西替利嗪具有苦味（图 1）。如果根据本发明的制剂溶解在等量水中，那么溶液具有令人愉快的味道，患者服用没有任何问题，因此显著提高了可接受性。

西替利嗪在化学结构上是一种有机酸，能够刺激 H_2 受体，从而增加胃液的分泌。根据本发明的泡腾制剂的缓冲作用可能有助于避免所导致的副作用。

本发明优选地提供了具有泡腾基质的西替利嗪泡腾制剂，该基质包含：

- a) 碳酸钙与有机食用酸的混合物，
- b) 碳酸钙、碳酸钠、碳酸氢钠与有机食用酸的混合物，
- c) 碳酸氢钠、碳酸钠与有机食用酸的混合物。

西替利嗪可溶性或可分散的片剂或可溶性颗粒包含 5mg 至 20mg 西替利嗪和 50-5000mg、优选为 500-3000mg 泡腾基质。

泡腾基质优选地包含 100-500mg 碳酸钙形式的钙离子和 20-1500mg 柠檬酸和/或其盐。在进一步优选的实施方式中，泡腾基质包含 50-2000mg 碳酸氢钠、20-200mg 碳酸钠和 20-1500mg 柠檬酸和/或 20-500mg 酒石酸。进一步优选的泡腾基质组合物包含 50-500mg 碳酸氢钠、20-100mg 碳酸钠、50-750mg 碳酸钙和 100-1500mg 柠檬酸。

在分散根据本发明的可分散的西替利嗪片时，同样产生 CO_2 ， CO_2 的产生进而促进了片剂的崩解。不过，与可溶性片剂相比，这里观察到泡腾活性降低了。

可溶性/可分散的片剂可以按照已知用于制备泡腾基质的方法加以制备。在分离床方法中，将酸性组分例如用柠檬酸水溶液、聚乙烯吡咯烷酮在水或乙醇中的溶液造粒。对钙组分来说，直接与可压片的碳酸钙混合也是可能的。碳酸钠/碳酸氢钠和碱土金属碳酸盐组分也可以分别造粒。均匀加入其他压片用助剂，使用适当的压力将物料压片。不过，按照其他方法得到适当产物也是可能的，例如用 PVP 或糖醇等粘合剂溶液进行的酸性与碱性组分的乙醇造粒。其他造粒方法例如局部造粒 (Topogranulation) 也一再被描述。

根据本发明的西替利嗪制剂可以另外包含香料和甜味剂，以及已知的药物助剂，例如聚乙二醇、苯甲酸钠、己二酸和二氧化硅。

对根据本发明的制剂借助实施例加以详细阐述, 实施例并不限制本发明。

<u>实施例 1</u>	mg	泡腾片
西替利嗪 HCl	10	
泡腾基质	890	
甘露糖醇 FG	60	
Pharmatose DCL 21	70	
薄荷香料	<u>10</u>	
	<u>1040</u>	

泡腾基质包含:

柠檬酸	558.5
碳酸氢钠	200
碳酸钠	100
柠檬酸钠	0.5
抗坏血酸	25
糖精钠	<u>6</u>
	<u>890</u>

<u>实施例 2</u>	mg	可溶性片剂
西替利嗪	10	
碳酸氢钠	200	
柠檬酸	443	
抗坏血酸	25	
碳酸钠	100	
糖精钠	6	
甘露糖醇	60	
乳糖	<u>70</u>	
	<u>914</u>	

<u>实施例 3</u>	mg	可溶性颗粒
西替利嗪	10	
碳酸氢钠	200	
柠檬酸	730	
碳酸钙	230	
抗坏血酸	25	
碳酸钠	50	
糖精钠	4	
甘露糖醇	60	
乳糖	<u>70</u>	
	<u>1379</u>	

<u>实施例 4</u>	mg	可溶性片剂
西替利嗪	5	
碳酸氢钠	200	
酒石酸	454	
碳酸钠	100	
糖精钠	6	
甘露糖醇	100	
乳糖	<u>40</u>	
	<u>905</u>	

<u>实施例 5</u>	mg	可溶性片剂
西替利嗪	10	
碳酸氢钠	186	
柠檬酸	491	
碳酸钙	130	
阿司巴甜	6	
碳酸钠	35	

甘露糖醇	<u>120</u>
	<u>978</u>

<u>实施例 6</u>	mg	可溶性颗粒
西替利嗪	10	
碳酸钙	750	
柠檬酸	805	
微晶纤维素	42	
甘露糖醇	625	
麦芽糖糊精	15	
阿司巴甜	3	
香料	<u>20</u>	
	<u>2270</u>	

<u>实施例 7</u>	mg	可分散的片剂
西替利嗪	5	
碳酸钙	500	
聚乙烯吡咯烷酮	20	
柠檬酸	270	
微晶纤维素	20	
麦芽糖糊精	18	
木糖醇	500	
阿司巴甜	2	
糖精钠	1	
香料	15	
玉米淀粉	<u>60</u>	
	<u>1411</u>	

<u>实施例 8</u>	mg	可分散的片剂
--------------	----	--------

西替利嗪	10
碳酸钙	500
聚乙烯吡咯烷酮	17
柠檬酸	160
微晶纤维素	15
甘露糖醇	430
麦芽糖糊精	18
阿司巴甜	2
香料	<u>15</u>
	<u>1167</u>

<u>实施例 9</u>	mg	可分散的片剂
西替利嗪	10	
碳酸钙	300	
柠檬酸	32	
微晶纤维素	17	
甘露糖醇	250	
麦芽糖糊精	6	
阿司巴甜	1	
氢化蓖麻油	21	
香料	<u>8</u>	
	<u>645</u>	

<u>实施例 10</u>	mg	可咀嚼的可分散的片剂
西替利嗪	5	
碳酸钙	750	
乙基纤维素	37	
一种高度分散的硅胶 (Aerosil)	100	
甘露糖醇	1130	

柠檬酸	123
麦芽糖糊精	23
微晶纤维素	87
阿司巴甜	5
薄荷香料	8
柑橘香料	<u>70</u>
	<u>2338</u>

<u>实施例 11</u>	mg	可咀嚼的可分散的片剂
西替利嗪	10	
碳酸钙	750	
乙基纤维素	37	
一种高度分散的硅胶 (Aerosil)	100	
甘露糖醇	1130	
柠檬酸	123	
麦芽糖糊精	23	
微晶纤维素	87	
阿司巴甜	5	
薄荷香料	8	
柑橘香料	<u>70</u>	
	<u>2343</u>	

<u>实施例 12</u>	mg	可咀嚼的可分散的片剂
西替利嗪	5	
碳酸钙	750	
胃溶型丙烯酸树脂 E (Eudragit E)	37	
一种高度分散的硅胶 (Aerosil)	100	
甘露糖醇	1130	
柠檬酸	123	

麦芽糖糊精	23
微晶纤维素	87
阿司巴甜	5
薄荷香料	8
柑橘香料	<u>70</u>
	<u>2338</u>

<u>实施例 13</u>	mg	可咀嚼的可分散的片剂
西替利嗪	10	
碳酸钙	750	
乙基纤维素	37	
一种高度分散的硅胶 (Aerosil)	100	
甘露糖醇	1130	
柠檬酸	123	
麦芽糖糊精	23	
微晶纤维素	87	
阿司巴甜	5	
薄荷香料	8	
柑橘香料	<u>70</u>	
	<u>2343</u>	

消费者味道试验

西替利嗪制剂

供试制剂:

样本 A=10mg 西替利嗪+60ml 水

样本 B=10mg 西替利嗪+“钠基质”+60ml 水

样本 C=10mg 西替利嗪+“钙基质”(香料1)+60ml 水

样本 D=10mg 西替利嗪+“钙基质”(香料2)+60ml 水

