



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 08 297 T3** 2006.01.19

(12) **Übersetzung der geänderten europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 994 710 B2**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 08 297.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/BE98/00100**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 931 849.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/001133**

(86) PCT-Anmeldetag: **02.07.1998**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **14.01.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **26.04.2000**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **25.09.2002**

(97) Veröffentlichungstag

des geänderten Patents beim EPA: **21.09.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **19.01.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/495** (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

9700572 03.07.1997 BE

(73) Patentinhaber:

UCB S.A., Brüssel/Bruxelles, BE

(74) Vertreter:

Lederer & Keller, 80538 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**FANARA, Domenico, B-4520 Wanze, BE;
BERWAER, Monique, B-4350 Remincourt, BE;
NOLF, Philippe, B-1083 Bruxelles, BE; VRANCKX,
Henri, B-1190 Bruxelles, BE; DELEERS, Michel,
B-1630 Linkebeek, BE**

(54) Bezeichnung: **ORAL ANZUWENDENDE ARZNEIZUBEREITUNGEN ENTHALTEND EINE BENZHYDRYLPIPERAZINE UND EINE ZYKLODEXTRIN**

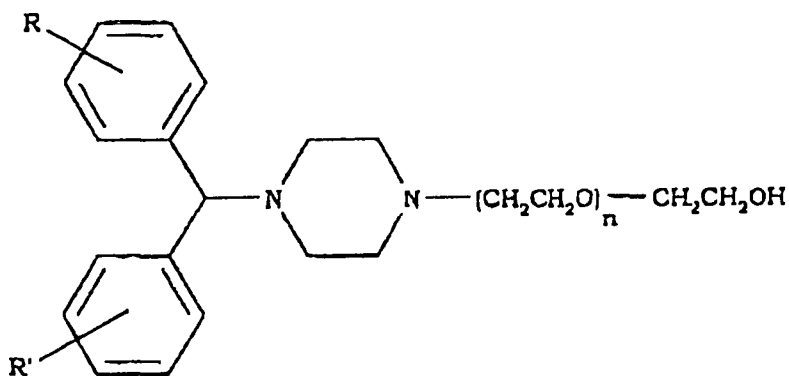
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft oral verabreichbare pharmazeutische Zusammensetzungen, die einen Wirkstoff, der der Familie der substituierten Benzhydrylpiperazine angehört, und ein Cyclodextrin umfassen.

[0002] Zahlreiche Substanzen, die der Familie der substituierten Benzylhydrylpiperazine angehören, sind als Substanzen mit interessanten pharmakologischen Eigenschaften bekannt.

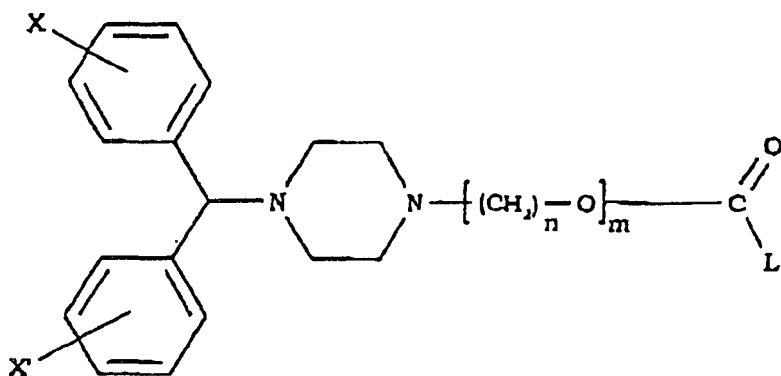
[0003] Beispielsweise beschreibt das Patent GB 817231 im Namen der Anmelderin substituierte Benzhydrylpiperazine, die der allgemeinen Formel



entsprechen, worin R und R¹ unabhängig voneinander ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe darstellen, wobei sich R und R¹ in ortho-, meta- oder para-Position befinden können, und n die Zahl 1 oder 2 darstellt sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze.

[0004] Unter diesen Verbindungen findet man insbesondere 2-[2-[4-[(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]ethoxy]ethanol, auch bekannt unter dem Namen Hydroxyzin, und sein Dihydrochlorid, die für ihre Eigenschaften als Antihistaminikum und Beruhigungsmittel gut bekannt sind.

[0005] Das Patent EP 58146 im Namen der Anmelderin beschreibt substituierte Benzhydrylpiperazine, die der allgemeinen Formel



entsprechen, worin L eine -OH- oder -NH₂-Gruppe darstellt, X und X', allein genommen, ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, einen linearen oder verzweigten C₁- oder C₄-Alkoxyrest oder einen Trifluormethylrest darstellen, m gleich 1 oder 2 ist, n gleich 1 oder 2 ist, sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze.

[0006] Unter diesen Verbindungen sind 2-[2-[4-[(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]ethoxy]essigsäure, auch bekannt unter dem Namen Cetirizin, und ihr Dihydrochlorid für ihre Antihistamineigenschaften gut bekannt.

[0007] Bis heute sind die einzigen, oral verabreichbaren kommerziellen pharmazeutischen Zusammensetzungen, die diesen Typ von Verbindungen enthalten, herkömmlicher Art. Im Fall von Filmtabletten erfolgt die Verabreichung unter Schlucken durch die gleichzeitige Aufnahme von Flüssigkeit. Wenn die Einnahme ohne gleichzeitige Aufnahme von Flüssigkeit erfolgen muss (prä- oder postoperative Bedingungen, Fehlen von Trinkwasser usw.), eignet sich eine herkömmliche Art der Einnahme wegen des extrem bitteren Geschmacks

dieser substituierten Benzhydrylpiperazine nicht.

[0008] Verschiedene Verfahren zum Maskieren des Geschmacks von pharmazeutischen Substanzen wurden beschrieben.

[0009] Beispielsweise beschreibt das Patent US 3558600 ein Verfahren zum Maskieren des bitteren Geschmacks von Antihistaminika, die der Familie der substituierten 1-(p-Chlorbenzhydryl)-piperazine angehören, das darin besteht, den Wirkstoff in Form einer freien Base in sein Salz eines Alkylsulfats mit langer Kette, wie beispielsweise Stearylsulfat, umzuwandeln.

[0010] Ein weiteres bekanntes Verfahren zum Maskieren des Geschmacks von Wirkstoffen besteht darin, einen Einschlusskomplex zwischen dem Wirkstoff und einem Cyclodextrin zu bilden. In diesem Fall kommt das Maskieren des Geschmacks vom Einschließen des Wirkstoffs, der sich beim Passieren des Mundes nicht freisetzen kann. Jedoch bringt diese Lösung zum Problem des Maskierens des Geschmacks ein anderes spezielles Problem beim Maskieren des Geschmacks von oral verabreichten pharmazeutisch aktiven Substanzen mit sich, nämlich das Problem der biologischen Verfügbarkeit und der Wirkungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs. Wenn nämlich die Assoziationskonstante des Einschlusskomplexes zu groß ist, besteht die Gefahr, dass sich der Wirkstoff nicht ausreichend leicht freisetzt, um eine gute Absorption im Magen-Darm-Trakt zu ermöglichen. In diesem Fall kann die erwartete therapeutische Wirkung nicht erzielt werden.

[0011] Das Patent EP 399902 erwähnt dieses doppelte Problem, das den oral verabreichbaren pharmazeutischen Zusammensetzungen eigen ist, nämlich das Maskieren des Geschmacks, kombiniert mit einer guten biologischen Verfügbarkeit. Dieses Patent beschreibt lyophilisierte und poröse pharmazeutische Formen, die außer den für diesen Formulierungstyp herkömmlichen Hilfsstoffen und Zusätzen den Wirkstoff und ein Cyclodextrin umfassen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser pharmazeutischen Formen. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die die folgenden Wirkstoffe enthalten, sind in den Ausführungsbeispielen der Erfindung beschrieben: Ketoprofen, Trimipramin-methansulfonat, Zopiclon, Phenobarbital, Vitamin A, Zitronenöl, Pritinamycin oder Vitamin D3.

[0012] Jedoch ermöglicht diese Schrift nicht die Schlussfolgerung, dass das Maskieren des Geschmacks und die biologische Verfügbarkeit dieser Wirkstoffe in allen Fällen gut erzielt werden. Im Fall der pharmazeutischen Substanzen, die der Familie der substituierten Benzhydrylpiperazine angehören, erhält dieses Problem eine besondere Bedeutung, weil es, obwohl es wünschenswert ist, den extrem unangenehmen bitteren Geschmack dieser Wirkstoffe zu maskieren, auch unerlässlich ist, dass sie unmittelbar nach der Verabreichung freigesetzt werden, um eine schnelle und effektive Wirkung zu erzielen.

[0013] Die Anmelderin hat sich folglich zum Ziel gesetzt, neue pharmazeutische Zusammensetzungen zu suchen, die eine leichtere orale Verabreichung der pharmazeutischen Substanzen, die der Familie der substituierten Benzhydrylpiperazine angehören, ermöglichen, die die derzeitigen Zusammensetzungen nicht erlauben, wobei gleichzeitig eine gute biologische Verfügbarkeit des Wirkstoffs sichergestellt ist.

[0014] Wir haben nun neue, oral verabreichbare pharmazeutische Formen entdeckt, die es ermöglichen, gleichzeitig den Geschmack der Substanzen, die der Familie der substituierten Benzhydrylpiperazine angehören, wirksam zu maskieren und eine gute biologische Verfügbarkeit dieser Verbindungen bei ihrer oralen Verabreichung selbst ohne gleichzeitige Aufnahme von Flüssigkeit zu erzielen. Insbesondere hat sich die Anmelderin zum Ziel gesetzt, solche Formulierungen zu suchen, die in Form von kaubaren Tabletten, trockenen Sirups, Granulat oder Sublingualtabletten vorliegen.

[0015] Deshalb betrifft die vorliegende Erfindung oral verabreichbare, feste pharmazeutische Zusammensetzungen, die einen Wirkstoff, der der Familie der substituierten Benzhydrylpiperazine angehört, und wenigstens ein Cyclodextrin umfassen, wobei das Cyclodextrin nicht in Form eines Einschlusskomplexes mit dem Wirkstoff vorliegt.

[0016] Die gemäß der vorliegenden Erfindung verwendbaren Cyclodextrine können ausgewählt sein unter den α -, β - oder γ -Cyclodextrinen oder unter den alkylierten oder hydroxyalkylierten Derivaten dieser Letzteren, wie Heptakis(2,6-di-o-methyl)- β -cyclodextrin (üblicherweise abgekürzt DIMEB), statistisch methyliertem β -Cyclodextrin (üblicherweise abgekürzt RAMEB) und Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (üblicherweise abgekürzt NP β CD).

[0017] Unter den Wirkstoffen, die der Familie der substituierten Benzhydrylpiperazine angehören, führen wir

insbesondere an 2-[2-[4-[(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]ethoxy]essigsäure (Cetirizin), 2-[2-[4-[(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]ethoxy]ethanol (Hydroxyzin), 2-[2-[4-[Bis(4-fluorphenyl)methyl]-1-piperazinyl]ethoxy]essigsäure (Efetirizin), 1-[4-(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-4-[(3-methylphenyl)methyl]piperazin (Meclizin) oder 1-[4-(4-tert.-Butylphenyl)methyl]-4-[(4-chlorphenyl)phenylmethyl]piperazin (Buclizin), ihre optisch aktiven Isomere sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze.

[0018] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung können in verschiedenen, oral verabreichbaren Formen vorliegen. Insbesondere können die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung in Form von trockenen Sirups, kaubaren Tabletten, Granulat oder Sublingualtabletten vorliegen, die sich besonders gut für eine orale Verabreichung ohne gleichzeitige Aufnahme von Flüssigkeit eignen.

[0019] Die verwendeten Hilfsstoffe sind die üblichen, für diese Art von Zusammensetzungen verwendeten Hilfsstoffe.

[0020] Im Fall von trockenen Sirups und Granulat kann man beispielsweise Verdünnungsmittel, wie die Polyole (Mannitol, Sorbitol, Saccharose...) und Aromen verwenden.

[0021] Im Fall von kaubaren Tabletten kann man jeden herkömmlichen Hilfsstoff verwenden, der gute Komprimierungsparameter liefert, wie Verdünnungsmittel (Mannitol, Sorbitol ...), Spreng- oder Quellmittel (Polyvinylpyrrolidon, Croscarmellose-Natrium, Stärken und Derivate, Cellulose und Derivate ...), Gleitmittel (Magnesiumstearat ...), Fließfähigkeitsmittel (Aerosil 200 ...) und Aromen.

[0022] Im Fall von Sublingualtabletten kann man die oben angeführten Hilfsstoffe verwenden, wobei man unter denen, die wasserlöslich sind, auswählt.

[0023] Bezüglich der Herstellungsverfahren können alle üblichen, von den Pharmazeuten zur Herstellung dieses Typs von Zusammensetzungen verwendeten Verfahren angewandt werden.

[0024] Der Wirkstoff und das Cyclodextrin können einfach mit den anderen Hilfsstoffen und Zusätzen gemischt werden.

[0025] Die folgenden Beispiele veranschaulichen die vorliegende Erfindung, ohne sie zu beschränken. In diesen Beispielen sind die Teile als Gewichtsteile ausgedrückt.

Beispiel 1 – Prüfung des bitteren Geschmacks.

[0026] Es werden verschiedene Lösungen hergestellt, indem man das β -Cyclodextrin zu einer Lösung von 2 mg/ml Cetirizin Dihydrochlorid so zufügt, dass das Molverhältnis zwischen dem β -Cyclodextrin und dem Cetirizin 0, 0,5 1,0, 2,0 beziehungsweise 4,0 beträgt.

[0027] Der bittere Geschmack dieser Lösungen wurde an einer Gruppe von 7 Personen geprüft. Die Ergebnisse dieses Tests sind in der Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1

Prüfung des bitteren Geschmacks					
Molverhältnis					
β -CD/Cetirizin	0,0	0,5	1,0	2,0	4,0
kein bitterer Geschmack 0	0	0	3	7	
sehr schwacher bitterer Geschmack 0	1	6	4	0	
ausgeprägter bitterer Geschmack	7	6	1	0	0

[0028] Man stellt eine Verminderung des bitteren Geschmacks des Cetirizin Dihydrochlorids fest, wenn β -Cyclodextrin der Lösung von Cetirizin Dihydrochlorid zugefügt wird. Diese Verminderung ist besonders auffällig, wenn das Molverhältnis zwischen dem β -Cyclodextrin und dem Cetirizin Dihydrochlorid zwischen 1,0 und 4,0 liegt.

Beispiel 2 – Löslichkeitstest.

[0029] Die Löslichkeit von hydrophoben Molekülen in Wasser nimmt in Gegenwart von Cyclodextrinen zu, sowohl bezüglich der Lösungsgeschwindigkeit als auch der gelösten Menge an Wirkstoff. Die Veränderung der Löslichkeit in Wasser eines hydrophoben Wirkstoffs in Gegenwart von Cyclodextrin stellt folglich ein häufig angewandtes Verfahren dar, um die Bildung eines Einschlusskomplexes zu zeigen (siehe J. SZETLI, in V.F. SMOLEN und L.A. BALL, Controlled Drug Bioavailability, Vol. 3, Wiley, New York (1985), 365-420).

[0030] Obwohl Cetirizin Dihydrochlorid bei neutralem pH in Wasser gut löslich ist, ist seine Löslichkeit viel geringer, wenn der pH zwischen 2,5 und 3,5 liegt (Löslichkeit in der Größenordnung von 1 g/100 ml). In diesem Test untersuchte man die Veränderung der Löslichkeit von Cetirizin Dihydrochlorid in Wasser bei pH 3,4 in Gegenwart von β -Cyclodextrin, um die Bildung eines Einschlusskomplexes zwischen dem Cetirizin und dem β -Cyclodextrin zu zeigen.

[0031] Zwei Lösungen A und B wurden hergestellt. Die Lösung A enthielt Cetirizin Dihydrochlorid in Wasser bei pH 3,4; die Lösung B enthielt Cetirizin Dihydrochlorid und β -Cyclodextrin in einem Molverhältnis 1:1 in Wasser bei pH 3,4. Diese beiden Lösungen wurden bei Raumtemperatur gerührt, bis das thermodynamische Gleichgewicht erreicht war.

[0032] Nach Rühren kann man in der Lösung A nur eine sehr geringe Menge an Cetirizin (1 g/100 ml Wasser) lösen. Die Lösung B ihrerseits ermöglichte es, 27 g/100 ml Cetirizin in der wässrigen Phase zu lösen.

[0033] Andererseits ist β -Cyclodextrin wenig in Wasser löslich (1,85 g/100 ml). Seine Löslichkeit nimmt in dem Maße zu, wie man Cetirizin Dihydrochlorid zufügt, bis zu einem Molverhältnis von β -Cyclodextrin/Cetirizin von 1:1. Bei pH 3,4 nimmt die Löslichkeit des β -Cyclodextrins um einen Faktor von wenigstens 30 zu.

Beispiel 3 – Nachweis der Bildung eines Komplexes durch UV-Spektroskopie.

[0034] Die Komplexierung eines Wirtmoleküls durch ein Cyclodextrin äußert sich im Allgemeinen durch eine leichte Verschiebung des Absorptionsmaximums in der UV-Spektroskopie und/oder durch eine Veränderung des molaren Extinktionskoeffizienten (J. SZETLI in Cyclodextrin Technology, Kapitel 2.2.4.2, Kluwer Academic Publishers, 1988).

[0035] Verschiedene Lösungen mit verschiedenen Molverhältnissen von Cetirizin Dihydrochlorid/ β -Cyclodextrin wurden hergestellt und die Unterschiede der Extinktion bei 230 nm wurden bestimmt. Cetirizin weist nämlich in Wasser ein Absorptionsmaximum bei 230 nm in Abwesenheit von Cyclodextrin auf.

[0036] Man stellt eine Verminderung der Extinktion am Absorptionsmaximum in dem Maße fest, wie die Konzentration an β -Cyclodextrin zunimmt. Dieser hypochromatische Effekt zeigt die Bildung eines Einschlusskomplexes an.

Beispiel 4 – Konkurrenz um die Komplexierung mit Farbindikatoren.

[0037] In diesem Beispiel beobachtet man die Veränderungen des Absorptionsspektrums im sichtbaren Bereich einer Lösung, die einen Komplex zwischen einem Cyclodextrin und einem Farbindikator enthält, wenn Cetirizin in die Lösung eingeführt wird. In diesem Fall tritt das Cetirizin mit dem Farbindikator um die Bildung eines Einschlusskomplexes in Konkurrenz. Die Veränderungen des Spektrums im sichtbaren Bereich ermöglichen es folglich zu bestimmen, ob das Cetirizin einen Einschlusskomplex mit dem Cyclodextrin bildet.

[0038] Zwei Säure-Base-Indikatoren wurden verwendet: Kristallviolett und Methylorange. Im Fall der Säure-Base-Indikatoren sind die Veränderungen des Absorptionsspektrums aufgrund der Komplexierung durch ein Cyclodextrin oft groß, da die Komplexierung eine Veränderung des pK des Indikators bewirkt. Wenn der pH der Lösung nahe am pK ist, bewirkt die Zugabe eines Cyclodextrins zu einer Lösung eines Säure-Base-Indikators die Ionisierung oder Entionisierung des Indikators, was sich durch eine Veränderung der Farbe der Lösung äußert. Folglich verschiebt sich das Absorptionsmaximum des Spektrums im sichtbaren Bereich in Ab-

hängigkeit vom Komplexierungsgrad.

[0039] Wenn man Cetirizin Dihydrochlorid in eine wässrige Lösung, die einen Säure-Base-Indikator und β -Cyclodextrin enthält, einführt, beobachtet man auch eine Verschiebung des Absorptionsmaximums, die dadurch anzeigt, dass ein Teil des Indikators nicht mehr durch das β -Cyclodextrin komplexiert ist. Dies bedeutet, dass ein Teil des β -Cyclodextrins dazu gedient hat, das in das Medium eingeführte Cetirizin zu komplexieren. (J. SZETLI in Cyclodextrin Technology, Kapitel 2.2.4.1, Kluwer Academic Publishers, 1988).

[0040] Man bestimmt einen Mittelwert der Assoziationskonstante von 3292 mol^{-1} für die Konkurrenz mit Kristallviolett und von 3587 mol^{-1} für die Konkurrenz mit Methylorange.

Beispiel 5 – Nachweis der Bildung eines Komplexes durch Protonen-NMR.

[0041] Die magnetische Kernresonanzspektroskopie (NMR) wird üblicherweise angewandt, um die Bildung von Einschlusskomplexen mit den Cyclodextrinen aufzuzeigen (F. DJEDAINI und B. PERLY in D. DUCHENE, New Trends in Cyclodextrin and Derivatives, Chap. 6, § 2 & 3, Edition de Santé, Paris 1991, F. DJEDAINI et al., J. Pharm. Sciences, 79 (7), 643-646 (1990)).

[0042] Bei dieser Untersuchung wurden verschiedene Lösungen, die variable Molverhältnisse von β -Cyclodextrin/Cetirizin Dihydrochlorid in einem Gemisch $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ 9:1 enthalten, durch Protonen-NMR-Spektroskopie analysiert. Die beobachteten Bereiche des Spektrums entsprechen dem Resonanzfrequenzbereich der Protonen 2 bis 6,6' des Cyclodextrins ($\delta = 3,0$ bis $4,0 \text{ ppm}$) und dem Resonanzfrequenzbereich der aromatischen Protonen des Cetirizins ($\delta = 7,2$ bis $7,6 \text{ ppm}$).

[0043] Es wird ein einziger Resonanzpeak mit einer mittleren Resonanzfrequenz aus der Resonanzfrequenz des freien Moleküls und der des komplexierten Moleküls für jedes Proton beobachtet. Dies bedeutet, dass das analysierte System im Zustand eines Austauschs ist, der schneller als der Zeitmassstab der NMR-Messung ist.

[0044] Wenn die in Lösung mit dem β -Cyclodextrin vorhandene Menge an Cetirizin zunimmt, beobachtet man eine große Verschiebung in höhere Bereiche für die Protonen, die im Innern des hydrophoben Hohlraums des β -Cyclodextrins liegen (Protonen 3 und 5). Im Gegensatz dazu verschieben sich die Resonanzfrequenzen der Protonen, die außerhalb des Hohlraums des β -Cyclodextrins liegen (Protonen 2 und 4), praktisch nicht. Dies zeigt klar die Bildung eines Einschlusskomplexes im Hohlraum des β -Cyclodextrins.

[0045] Bezüglich der Protonen des Cetirizins stellt man fest, dass nur die aromatischen Protonen in ihrer Resonanzfrequenz verschoben werden. Die vollständige Interpretation wird durch die Überlappung der Resonanzsignale der 9 aromatischen Protonen kompliziert. Diese Beobachtung zeigt den Einschluss des aromatischen Teils des Cetirizins in dem Hohlraum des β -Cyclodextrins an.

[0046] Außerdem wurde der Koeffizient der Stöchiometrie des Komplexes durch das Verfahren der kontinuierlichen Veränderung, auch "Job-Verfahren" genannt, bestimmt (siehe F. DJEDAINI et al., J. Pharm. Sciences, 79 (7), 643-646 (1990), P. JOB, Ann. Chim., 9, 113-134 (1928)). Die Veränderung des chemischen Shifts für das Proton 3 des β -Cyclodextrins wurde als Variable genommen. Durch dieses Verfahren bestimmt man, dass der gebildete Komplex eine Stöchiometrie von 1:1 hat.

Beispiel 6 – Kaubare Cetirizin-Tabletten auf der Basis von Polyolen (zur Veranschaulichung, ist nicht Teil der Erfindung)

[0047] Cetirizin Dihydrochlorid (10 Teile) und β -Cyclodextrin (55 Teile) werden in Gegenwart von Wasser in einem Planetenmischer 20 Minuten lang geknetet. So bildet man den Komplex zwischen dem Cetirizin Dihydrochlorid und dem β -Cyclodextrin. Dieses Gemisch wird dann im Trockenschrank getrocknet.

[0048] Nach Trocknung wird der Komplex mit den folgenden Hilfsstoffen gemischt: Sorbitol (29,45 Teile), Acesulfam K (0,7 Teile), Aerosil 200 (0,3 Teile), Croscarmellose-Natrium (2,1 Teile), Glycamil (1,2 Teile), Lakritzaroma (0,25 Teile).

[0049] Das Gemisch wird dann herkömmlich komprimiert.

Beispiel 7 – Kaubare Cetirizin-Tabletten ohne Polyole (zur Veranschaulichung, ist nicht Teil der Erfindung)

[0050] Der Komplex Cetirizin Dihydrochlorid und β -Cyclodextrin wird auf die gleiche Weise wie in Beispiel 6 hergestellt. Die verwendeten Hilfsstoffe sind die folgenden: Polyvinylpolypyrrolidon (35 Teile), Avicel pH 101 (50 Teile), Avicel CE 15 (7 Teile), Aerosil 200 (1 Teil), Magnesiumstearat (1,6 Teile), Acesulfam K (1,4 Teile), Aromen (2,7 Teile).

Beispiel 8 – Trockener Cetirizin-Sirup.

[0051] Zwei Zusammensetzungen A und B wurden durch Mischen der in der Tabelle aufgeführten Bestandteile hergestellt:

Bestandteil (in Teilen)	A	B
Cetirizin · 2 HCl	5	10
β -Cyclodextrin	27,5	55
Aroma	0,5	0,5
Mannitol	q.s. ad 1000	q.s. ad 1000

[0052] Das Gemisch wird mit Wasser im Planetenmischer granuliert, dann extrudiert. Das erhaltene Extrudat wird im Luftfließbett getrocknet.

Beispiel 9 – Hydroxyzin-Granulat.

[0053] Eine Zusammensetzung C wurde durch Mischen der in der Tabelle aufgeführten Bestandteile hergestellt:

Bestandteil (in Teilen)	C
Hydroxyzin · 2 HCl	25
β -Cyclodextrin	142
Aroma	2
Impalpable Saccharose	q.s. ad 1000

[0054] Das Gemisch wird mit Wasser im Planetenmischer granuliert, dann extrudiert. Das Extrudat wird im Luftfließbett getrocknet.

Patentansprüche

1. Oral verabreichbare pharmazeutische Zusammensetzung, die in Form einer kaubaren Tablette, eines trockenen Sirups, von Granulat oder einer Sublingualtablette vorliegt, und die einen Wirkstoff umfasst, der der Familie der substituierten Benzhydrylpiperazine angehört, **dadurch gekennzeichnet**, dass die pharmazeutische Zusammensetzung wenigstens ein Cyclodextrin enthält, wobei das Cyclodextrin nicht in Form eines Einschlusskomplexes mit dem Wirkstoff vorliegt.

2. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus Cetirizin, Hydroxyzin, Efetirizin, Meclizin und Buclizin, ihren optisch aktiven Isomeren und ihren pharmazeutisch annehmbaren Salzen.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das

Cyclodextrin ausgewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus α -, β - oder γ -Cyclodextrinen und alkylierten oder hydroxyalkylierten Derivaten dieser Letzteren, wie Heptakis (2,6-di-o-methyl)- β -cyclodextrin, statistisch methyliertem β -Cyclodextrin und Hydroxypropyl- β -cyclodextrin.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Molverhältnis zwischen dem Cyclodextrin und dem Wirkstoff zwischen 1,0 und 4,0 liegt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen