



98/08 i

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation⁶ : A61K 9/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/49843 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 7. Oktober 1999 (07.10.99)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/00799 (22) Internationales Anmeldedatum: 20. März 1999 (20.03.99) (30) Prioritätsdaten: 198 14 256.0 31. März 1998 (31.03.98) DE (71) Anmelder: ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; An der Pikardie 10, D-01277 Dresden (DE). (72) Erfinder: TRITTHART, Wolfram; Reibenhauweg 6, A-9400 Wolfsberg (AT). PISKERNIG, Mario, André; Maildorf 34, A-9431 St. Stefan (AT).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, UZ, YU, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> <p style="text-align: right; font-size: 2em;">0002966 P2100</p>	
<p>(54) Title: SOLID, QUICK DISSOLVING CETIRIZINE FORMULATIONS (54) Bezeichnung: FESTE, SCHNELLZERFALLENDE CETIRIZIN-FORMULIERUNGEN (57) Abstract The invention relates to quick dissolving fizzy formulations for oral applications, containing cetirizine or its pharmaceutically compatible salts, a fizzy base consisting of at least one organic, edible acid and/or the salts thereof, alkali or alkaline earth carbonates or hydrogen carbonates and optionally pharmaceutically tolerable adjuvants. (57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung betrifft schnellzerfallende Brauseformulierungen zur oralen Anwendung, welche Cetirizin oder dessen pharmazeutisch verträgliche Salze, eine Brausegrundlage bestehend aus mindestens einer organischen essbaren Säure und/oder deren Salze, Alkali- und/oder Erdalkalicarbonaten oder -hydrogencarbonaten und gegebenenfalls pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe enthalten.</p>		

Feste, schnellzerfallende Cetirizin-Formulierungen

Die vorliegende Erfindung betrifft feste, schnellzerfallende Cetirizin-Brauseformulierungen in Form von Löstabletten, Disperstabletten oder löslichen Granulaten.

Cetirizin, ein 4-(Diphenylmethyl)-piperizino-alkoxy-essigsäure-Derivat mit antiallergischer und spasmolytischer Wirkung wird in EP 058 146 beschrieben. In EP 294 993, WO 92/02212 und EP 357 369 werden Cetirizin-Formulierungen zur kontrollierten oder kontinuierlichen Freisetzung von Cetirizin in Form von Tabletten und Kapseln beansprucht. Orale oder nasale Formulierungen, beispielsweise in Form von Hustensaft werden in WO 94/08551 aufgezeigt.

Cetirizin-Lösungen zur Anwendung am Auge und in der Nase werden in EP 605 203 beschrieben. Orale Applikationsformen umhüllt mit mindestens einer Schicht eines flüchtigen Aromastoffes, wie Menthol (WO 94/25009) sowie gefriergetrocknete Dosierungsformen mit einer taste-masked Matrix (EP 636 365) sind in der Patentliteratur zu finden.

In EP 548 356 werden multipartikuläre Tabletten mit einer Zerfallsgeschwindigkeit in der Mundhöhle oder auf der Zunge von weniger als 60 Sekunden beansprucht, die den Wirkstoff in Form von umhüllten Mikrokristallen oder Mikrogranulaten insbesondere zur Maskierung des Geschmacks, enthalten.

In WO 95/07070 wird ein Brausegranulat zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung auf der Basis von Calciumcarbonat und Zitronensäure aufgezeigt, wobei 5 - 20 Gewichtsteile der Zitronensäure durch wenigstens eine andere essbare Säure, wie Apfelsäure ersetzt sind.

In EP 636 364 wird eine sehr schnell auflösende Dosierungsform, welche aus Wirkstoffpartikeln, die mit einem taste-masked-Stoff, einem wasserlöslichen kombinierbaren Carbohydrat und einem Binder umhüllt sind, beschrieben.

Der Zerfall der Tablette erfolgt innerhalb von 30 Sekunden nach der oralen Applikation im Mund, so daß die umhüllten Wirkstoffpartikel von dem Patienten geschluckt werden können, bevor der Wirkstoff freigesetzt wird.

Als Carbohydrate werden beispielsweise Mannitol, Dextrose oder Lactose und als taste-masked-Stoff Cellulose-Acetate oder Hydropropylmethylcellulose eingesetzt.

In EP 525 388 werden Lutsch- oder Kautabletten beansprucht, die im wesentlichen das zweibasische Alkali- und/ oder Erdalkalisalz einer dreibasischen essbaren organischen Säure, insbesondere Zitronensäure, sowie vorzugsweise eine nur teilweise zum Alkali- und/oder Erdalkalisalz reagierte essbare organische Säure, insbesondere Apfelsäure und weitere Hilfsstoffe enthalten. Damit soll der fade Nachgeschmack von bereits bekannten Lutsch- oder Kautabletten vermieden werden. Besonders die Verhinderung des kreidigen Geschmacks von Mineralstoff-Lutsch- oder Kautabletten wird beschrieben. Eine Verminderung von bitterem Geschmack wurde jedoch nicht beobachtet.

Cetirizin-Hydrochlorid hat als Wirkstoff einen sehr bitteren Geschmack und ist für schnellzerfallende, feste Zubereitungen nicht gut geeignet.

Cetirizin-Brauseformulierungen sind deshalb auch im Stand der Technik nicht bekannt.

Es besteht aus verschiedensten Gründen jedoch ein Bedürfnis, pharmazeutische Brausezubereitungen in Form von Lös- und Disperstabletten, insbesondere auf einer calciumhaltigen Grundlage beruhend, auf den Markt zu bringen. Einerseits können insbesondere ältere Menschen Probleme mit der Einnahme von Tabletten haben, andererseits gibt es viele Patienten mit Schluckbeschwerden.

Bestimmte schnellzerfallende Brauseformulierungen haben auch den Vorteil, daß sie bequem unterwegs ohne Flüssigkeitszufuhr eingenommen werden können.

Die gleichzeitige Zufuhr des Mineralstoffes Calcium mit Antihistaminika ist bei der Behandlung von Allergien von großem Vorteil.

Die Maskierung des bitteren Geschmacks von Cetirizin bereitet besondere Probleme. So zeigt eine wäßrige Lösung von Cetirizin Hydrochlorid einen unangenehm bitteren Geschmack.

Durch Zugabe geeigneter taste-masked-Stoffe, wie beispielsweise im EP 636 364 oder US 5,178,878 beschrieben, gestaltet sich das Herstellungsverfahren komplizierter. Hinzu kommt, daß die Dispergierbarkeit mikroverkapselter Wirkstoffe deutlich erschwert wird.

Nachteilig ist weiterhin, daß neben dem eigentlichen Wirkstoff eine Vielzahl von Hilfsstoffen für die Zubereitung einer derartigen Formulierung notwendig sind.

Derzeit am Markt befindlich sind Filmtabletten sowie orale Lösungen. Die Filmschicht dient hierbei zur Maskierung des bitteren Geschmacks. Die Lösungen enthalten große Mengen von Sorbitol (450 mg Sorbitol auf 1 mg Cetirizin).

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neuartige und therapeutisch vorteilhafte feste, schnellzerfallende Brauseformulierungen für Cetirizin bereitzustellen.

Diese Aufgabe wird durch die vorliegende Erfindung gelöst, welche feste, schnellzerfallende Brauseformulierungen zur oralen Anwendung, enthaltend Cetirizin oder dessen pharmazeutisch verträgliche Salze, eine Brausegrundlage bestehend aus mindestens einer organischen essbaren Säure und/oder deren Salze, Alkali- und/oder Erdalkalicarbonaten oder -hydrogencarbonaten und gegebenenfalls pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe, zum Gegenstand hat.

Durch Zugabe von Wasser zu den erfindungsgemäßen Lös- oder Disperstabletten bzw. löslichen Granulaten entsteht unter Entwicklung von CO₂-Gas eine Lösung

oder Suspension, welche sehr einfach, auch für Patienten mit Schluckbeschwerden, eingenommen werden kann.

Diese Lösung besitzt überraschenderweise bereits einen angenehmen Geschmack. Dies äußert sich besonders bei calciumhaltigen Brausezubereitungen in lösbarer Form.

Die rasch zerfallende Tablette kann auch direkt im Mund zerfallend zur Anwendung gebracht werden.

Eine schnelle Freigabe des Wirkstoffes ist hierbei von besonderer Bedeutung, um einen raschen Wirkungseintritt zu gewährleisten.

Im Stand der Technik sind Brausezubereitungen für verschiedene Wirkstoffe und Vitamine bekannt. Diese Brausezubereitungen enthalten in der Regel ein CO₂-abgabefähiges Mittel sowie ein die Abgabe von CO₂-induzierendes Mittel. Als CO₂-abgabefähiges Mittel werden bevorzugt Alkalicarbonate oder Alkalihydrogencarbonate wie Natriumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat eingesetzt. Als Mittel zur Induzierung der CO₂-Abgabe werden essbare organische Säuren, oder deren saure Salze, welche in fester Form vorliegen und sich ohne vorzeitige CO₂-Entwicklung mit dem Wirkstoff und den anderen Hilfsstoffen zu Granulaten oder Tabletten formulieren lassen, eingesetzt.

Als essbare organische Säuren können beispielsweise Weinsäure, Apfelsäure, Fumarsäure, Adipinsäure, Bernsteinsäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure oder Zitronensäure verwendet werden.

Pharmazeutisch annehmbare saure Salze sind beispielsweise in fester Form vorliegende Salze von mehrbasischen Säuren, in denen mindestens noch eine Säurefunktion vorhanden ist, wie Natriumdihydrogen- oder Dinatriumhydrogenphosphat oder Mononatrium- oder Dinatriumcitrat.

Überraschenderweise wurde nun festgestellt, daß die alleinige Verwendung eines brausenden Systems insbesondere auf einer Calciumgrundlage zu einer Geschmacksmaskierung des Wirkstoffes Cetirizin führt.

Damit ist die beschriebene, aufwendige Umhüllung der einzelnen Wirkstoffkristalle zur Maskierung des bitteren Geschmacks des Cetirizins nicht erforderlich. Dadurch ist es erstmals möglich, Brausezubereitungen für die bei allergischen Erkrankungen sehr gut wirksame Substanz Cetirizin bereitzustellen.

Es war für einen Fachmann nicht naheliegend, derartige feste, schnellzerfallende Cetirizin-Formulierungen zu entwickeln, da der bittere Geschmack des Cetirizins dies eher verbot.

Eigene Untersuchungen haben beispielsweise ergeben, daß 10 mg Cetirizin, gelöst in 60 ml Wasser einen bitteren Geschmack aufweisen (Abbildung 1).

Löst man die erfindungsgemäße Formulierung in der gleichen Menge Wasser, ist die Lösung wohlschmeckend und kann vom Patienten problemlos eingenommen werden, wodurch sich die Compliance deutlich verbessert.

Cetirizin ist von der chemischen Struktur eine organische Säure, die zu einer Stimulation der H_2 -Rezeptoren und damit zu einer Steigerung der Magensaftsekretion führen kann. Die Pufferwirkung der erfindungsgemäßen Brauseformulierung könnte daraus ergebende Nebenwirkungen vermeiden.

Die Erfindung betrifft bevorzugt Cetirizin-Brauseformulierungen mit einer Brausegrundlage aus:

- a) Mischung aus Calciumcarbonat mit einer organischen essbaren Säure
- b) Mischung aus Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat und einer organisch essbaren Säure
- c) Mischung von Natriumhydrogencarbonaten, Natriumcarbonat und einer organisch essbaren Säure.

Die Cetirizin-Lös- oder Disperstablette beziehungsweise das lösliche Granulat enthält 5 mg bis 20 mg Cetirizin und 50 - 5000 mg, vorzugsweise 500 - 3000 mg, einer Brausegrundlage.

Die Brausegrundlage enthält vorzugsweise 100 - 500 mg Calciumionen, in Form von Calciumcarbonat und 20 - 1500 mg Zitronensäure und/oder deren Salze.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält die Brausegrundlage 50 - 2000 mg Natriumhydrogencarbonat, 20 - 200 mg Natriumcarbonat sowie 20 - 1500 mg Zitronensäure und/oder 20 - 500 mg Weinsäure.

Eine weitere bevorzugte Zusammensetzung der Brausegrundlage besteht aus 50 - 500 mg Natriumhydrogencarbonat, 20 - 100 mg Natriumcarbonat und 50 - 750 mg Calciumcarbonat und 100 - 1500 mg Zitronensäure.

Beim Dispergieren der erfindungsgemäßen Cetirizin-Disperstablette kommt es ebenfalls zu einer CO₂-Bildung, die den Zerfall der Tablette noch beschleunigt. Gegenüber der Löstablette ist hierbei jedoch eine verminderte Brauseaktivität zu beobachten.

Die Herstellung der Lös-/Disperstablette kann nach bekannten Verfahren zur Herstellung von Brausegrundlagen erfolgen. Beim Getrenntbettverfahren erfolgt eine Granulierung der sauren Bestandteile mit einer Lösung beispielsweise aus Zitronensäure in Wasser oder Polyvinylpyrrolidon in Wasser oder Alkohol. Für den Calciumbestandteil kann auch direkt tablettierbares Calciumcarbonat zuge-mischt werden. Natriumcarbonat-Hydrogencarbonat sowie Erdalkalicarbonat-Bestandteile können auch getrennt granuliert werden. Die sonstigen Tablettierhilfsstoffe werden homogen eingearbeitet und die Masse auf einer entsprechenden Presse tablettiert.

Es können aber auch andere Verfahren wie die alkoholische Granulierung von sauren und alkalischen Bestandteilen mit Bindemittellösungen, z.B. PVP oder Zuckeralkohole zu entsprechendem Produkt führen. Mehrfach beschrieben sind auch andere Granulierverfahren wie z. B. die Topogranulation.

Die erfindungsgemäßen Cetirizin-Formulierungen können zusätzlich Aromastoffe und Süßstoffe sowie bekannte pharmazeutische Hilfsstoffe wie Polyäthylenglycol, Natriumbenzoat, Adipinsäure und Silicodioxid enthalten.

Die erfindungsgemäßen Formulierungen sollen anhand von Beispielen näher erläutert werden, ohne diese jedoch einzuschränken.

<u>Beispiel 1</u>	mg	BRAUSETABLETTE
Cetirizin HCL	10	
Brausebasis	890	
Mannitol FG	60	
Pharmatose DCL 21	70	
Pfefferminzaroma	<u>10</u>	
	<u>1.040</u>	

Die Brausebasis bestehend aus:

Zitronensäure	558,5
Natriumhydrogencarbonat	200
Natriumcarbonat	100
Natriumcitrat	0,5
Ascorbinsäure	25
Saccharin-Natrium	<u>6</u>
	<u>890</u>

<u>Beispiel 2</u>	mg	LÖSTABLETTE
Cetirizin	10	
Natriumhydrogencarbonat	200	
Zitronensäure	443	
Ascorbinsäure	25	
Natriumcarbonat	100	
Saccharin Natrium	6	
Mannitol	60	
Lactose	<u>70</u>	
	<u>914</u>	

<u>Beispiel 3</u>	mg	LÖSLICHES GRANULAT
Cetirizin	10	
Natriumhydrogencarbonat	200	
Zitronensäure	730	
Calciumcarbonat	230	
Ascorbinsäure	25	
Natriumcarbonat	50	
Saccharin Natrium	4	
Mannitol	60	
Lactose	<u>70</u>	
	<u>1.379</u>	

<u>Beispiel 4</u>	mg	LÖSTABLETTE
Cetirizin	5	
Natriumhydrogencarbonat	200	
Weinsäure	454	
Natriumcarbonat	100	
Saccharin Natrium	6	
Mannitol	100	
Lactose	<u>40</u>	
	<u>905</u>	

<u>Beispiel 5</u>	mg	LÖSTABLETTE
Cetirizin	10	
Natriumhydrogencarbonat	186	
Zitronensäure	491	
Calciumcarbonat	130	
Aspartame	6	
Natriumcarbonat	35	
Mannitol	<u>120</u>	
	<u>978</u>	

Beispiel 6

	mg
Cetirizin	10
Calciumcarbonat	750
Zitronensäure	805
Avicel	42
Mannitol	625
Maltodextrin	15
Aspartame	3
Aroma	<u>20</u>
	<u>2.270</u>

**LÖSLICHES
GRANULAT**Beispiel 7

	mg
Cetirizin	5
Calciumcarbonat	500
Polyvinylpyrrolidon	20
Zitronensäure	270
Avicel	20
Maltodextrin	18
Xylitol	500
Aspartame	2
Saccharin Natrium	1
Aroma	15
Maisstärke	<u>60</u>
	<u>1.411</u>

DISPERSTABLETTEBeispiel 8

	mg
Cetirizin	10
Calciumcarbonat	500
Polyvinylpyrrolidon	17
Zitronensäure	160
Avicel	15
Mannitol	430
Maltodextrin	18
Aspartame	2
Aroma	<u>15</u>
	<u>1.167</u>

DISPERSTABLETTE

<u>Beispiel 9</u>	mg	DISPERSTABLETTE
Cetirizin	10	
Calciumcarbonat	300	
Zitronensäure	32	
Avicel	17	
Mannitol	250	
Maltodextrin	6	
Aspartame	1	
gehärtetes Rizinusöl	21	
Aroma	<u>8</u>	
	<u>645</u>	

<u>Beispiel 10</u>	mg	kaubare DISPERSTABLETTE
Cetirizin	5	
Calciumcarbonat	750	
Ethocel	37	
Aerosil	100	
Mannit	1.130	
Zitronensäure	123	
Maltodextrin	23	
Avicel	87	
Aspartame	5	
Aroma Pfefferminz	8	
Aroma Orange	70	
	<u>2.338</u>	

<u>Beispiel 11</u>	mg	kaubare DISPERSTABLETTE
Cetirizin	10	
Calciumcarbonat	750	
Ethocel	37	
Aerosil	100	
Mannit	1.130	
Zitronensäure	123	
Maltodextrin	23	
Avicel	87	
Aspartame	5	
Aroma Pfefferminz	8	
Aroma Orange	<u>70</u>	
	<u>2.343</u>	

11

<u>Beispiel 12</u>	mg	kaubare DISPERSTABLETTE
Cetirizin	5	
Calciumcarbonat	750	
Eudragit E	37	
Aerosil	100	
Mannit	1.130	
Zitronensäure	123	
Maltodextrin	23	
Avicel	87	
Aspartame	5	
Aroma Pfefferminz	8	
Aroma Orange	<u>70</u>	
	<u>2.338</u>	

<u>Beispiel 13</u>	mg	kaubare DISPERSTABLETTE
Cetirizin	10	
Calciumcarbonat	750	
Ethocel	37	
Aerosil	100	
Mannit	1.130	
Zitronensäure	123	
Maltodextrin	23	
Avicel	87	
Aspartame	5	
Aroma Pfefferminz	8	
Aroma Orange	<u>70</u>	
	<u>2.343</u>	

Patentansprüche

1. Feste, schnellzerfallende Brauseformulierungen zur oralen Anwendung, enthaltend Cetirizin oder dessen pharmazeutisch verträgliche Salze, eine Brausegrundlage bestehend aus mindestens einer organischen essbaren Säure und/oder deren Salze, Alkali- und/oder Erdalkalicarbonaten oder -hydrogencarbonaten und gegebenenfalls pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe.
2. Brauseformulierungen nach Anspruch 1 in Form von Löstabletten, Disperstabletten oder löslichen Granulaten.
3. Brauseformulierungen nach den Anprüchen 1 und 2 enthaltend 5 mg bis 20 mg Cetirizin oder dessen pharmazeutisch wirksamen Salze und 50 - 5000 mg, vorzugsweise 500 - 3000 mg einer Brausegrundlage.
4. Brauseformulierungen nach den Anprüchen 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet, daß die Brausegrundlage aus einer Mischung aus Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat und einer organisch essbaren Säure besteht.
5. Brauseformulierungen nach Anspruch 4 dadurch gekennzeichnet, daß die Brausegrundlage vorzugsweise aus 50 - 2000 mg Natriumhydrogencarbonat, 20 - 200 mg Natriumcarbonat sowie 20 - 1500 mg Zitronensäure und/oder 20 - 500 mg Weinsäure besteht.
6. Brauseformulierungen nach den Anprüchen 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet, daß die Brausegrundlage eine Mischung aus Calciumcarbonat und einer organisch essbaren Säure enthält.

7. Brauseformulierungen nach Anspruch 6 dadurch gekennzeichnet, daß die Brausegrundlage vorzugsweise 100 - 500 mg Calciumionen in Form von Calciumcarbonat und 20 - 1500 mg Zitronensäure und/oder deren Salze enthält.
8. Brauseformulierungen nach den Anprüchen 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet, daß die Brausegrundlage aus einer Mischung aus Calciumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat und einer organisch essbaren Säure besteht.
9. Brauseformulierungen nach Anspruch 8 dadurch gekennzeichnet, daß die Brausegrundlage vorzugsweise 50 - 500 mg Natriumhydrogencarbonat, 20 - 100 mg Natriumcarbonat, 50 - 750 mg Calciumcarbonat und 100 - 1500 mg Zitronensäure und/oder deren Salze enthält.
10. Brauseformulierungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als organisch essbare Säuren Weinsäure, Apfelsäure, Fumarsäure, Adipinsäure, Bernsteinsäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure oder Zitronensäure verwendet wird.
11. Brauseformulierungen nach Anspruch 10 dadurch gekennzeichnet, daß vorzugsweise Zitronensäure verwendet wird.
12. Brauseformulierungen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich Aromastoffe und Süßstoffe sowie bekannte pharmazeutische Hilfsstoffe wie Polyäthylenglycol, Natriumbenzoat, Adipinsäure, Silicindioxid enthalten sein können.

Abbildung 1

1/1

200 2866

9.28

**KONSUMENTEN-GESCHMACKSTEST
CETIRIZIN-Formulierungen**

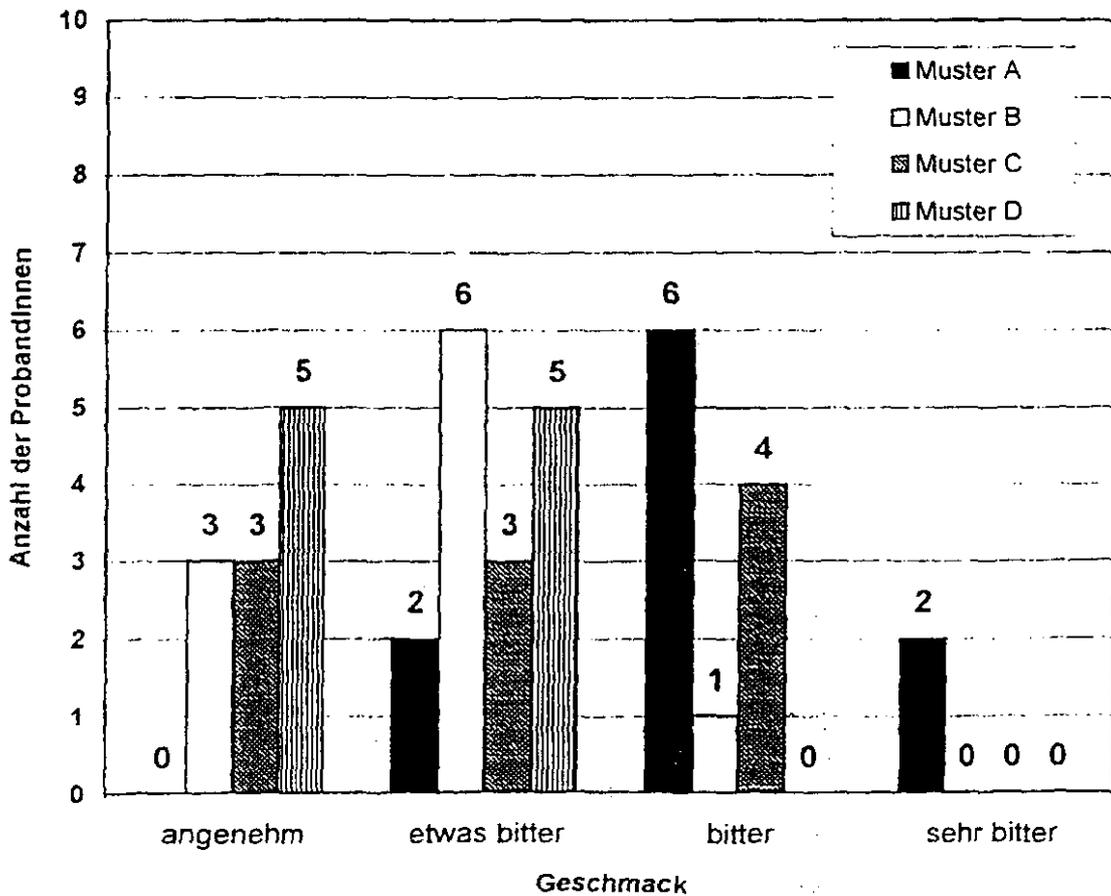
Getestete Formulierungen:

Muster A = 10 mg Cetirizin + 60 ml Wasser

Muster B = 10 mg Cetirizin + "Natrium-Basis" + 60 ml Wasser

Muster C = 10 mg Cetirizin + "Calcium-Basis" (Aroma 1) + 60 ml Wasser

Muster D = 10 mg Cetirizin + "Calcium-Basis" (Aroma 2) + 60 ml Wasser



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 98/08 PH/En	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/DE 99/00799	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 20/03/1999	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 31/03/1998
Anmelder ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.

Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

wie vom Anmelder vorgeschlagen

weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

keine der Abb.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 99/00799

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 94 10994 A (BOOTS CO PLC ; VAUGHAN KENNETH DONALD (GB); PRICE IAN ASHLEY (GB);) 26. Mai 1994 (1994-05-26) das ganze Dokument ---	1-12
A	US 4 678 661 A (GERGELY GERHARD ET AL) 7. Juli 1987 (1987-07-07) das ganze Dokument ---	1-12
A	WO 95 34283 A (GERGELY GERHARD) 21. Dezember 1995 (1995-12-21) ---	
A	WO 95 23591 A (PROCTER & GAMBLE) 8. September 1995 (1995-09-08) -----	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. September 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

16/09/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fischer, W

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 99/00799

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9410994 A	26-05-1994	AU 5466094 A	08-06-1994
		ZA 9308539 A	23-05-1994
US 4678661 A	07-07-1987	AT 381451 A	27-10-1986
		AT 345083 A	15-03-1986
		CH 662926 A	13-11-1987
		DE 3434774 A	02-05-1985
		FR 2552308 A	29-03-1985
		GB 2148117 A, B	30-05-1985
		IT 1178516 B	09-09-1987
		JP 1855300 C	07-07-1994
		JP 60092378 A	23-05-1985
		SE 462014 B	30-04-1990
		SE 8404841 A	29-03-1985
WO 9534283 A	21-12-1995	AU 7185294 A	05-01-1996
		EP 0624364 A	17-11-1994
		JP 9501955 T	25-02-1997
		AT 140621 T	15-08-1996
		DE 59400446 D	29-08-1996
		ES 2091654 T	01-11-1996
		US 5527540 A	18-06-1996
WO 9523591 A	08-09-1995	US 5458879 A	17-10-1995
		AU 702889 B	11-03-1999
		AU 1968395 A	18-09-1995
		BR 9506982 A	16-09-1997
		CA 2183746 A	08-09-1995
		CN 1143317 A	19-02-1997
		CZ 9602573 A	16-04-1997
		EP 0748212 A	18-12-1996
		FI 963421 A	02-09-1996
		HU 75151 A	28-04-1997
		JP 9510703 T	28-10-1997
		NO 963673 A	03-09-1996
		NZ 282537 A	24-09-1995

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/00

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99804673.6

[43] 公开日 2001 年 5 月 16 日

[11] 公开号 CN 1295464A

[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] 申请人 ASTA 药物股份公司

地址 德国德累斯顿

[72] 发明人 W·特利塔特 M·A·皮斯克尼格

[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 附图页数 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。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

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、碱金属和/或碱土金属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和2的泡腾制剂，包含5mg至20mg西替利嗪或其药学上有效的盐和50-5000mg、优选为500-3000mg泡腾基质。

4、根据权利要求1至3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。

5、根据权利要求4的泡腾制剂，其特征在于该泡腾基质优选地由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。

6、根据权利要求1至3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。

7、根据权利要求6的泡腾制剂，其特征在于该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。

8、根据权利要求1至3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。

9、根据权利要求8的泡腾制剂，其特征在于该泡腾基质优选地包含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。

10、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。

11、根据权利要求 10 的泡腾制剂，其特征在于柠檬酸是优选使用的。

12、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，例如聚乙二醇、苯甲酸钠、己二酸、二氧化硅。

说明书

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、例如萘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 CO₂ 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 CO₂ 的试剂和一种诱导 CO₂ 释放的试剂。优选使用的能够释放 CO₂ 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 CO₂ 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 CO₂。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。

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	
<hr/>		
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	
<hr/>		
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
碳酸鈣	500
聚乙烯吡咯烷酮	17
檸檬酸	160
微晶纖維素	15
<hr/>	
甘露糖醇	430
麥芽糖糊精	18
阿司巴甜	2
香料	15
	<u>1167</u>

<u>實施例 9</u>	mg	可分散的片劑
西替利嗪	10	
碳酸鈣	300	
檸檬酸	32	
微晶纖維素	17	
甘露糖醇	250	
麥芽糖糊精	6	
阿司巴甜	1	
氫化蓖麻油	21	
香料	8	
	<u>645</u>	

<u>實施例 10</u>	mg	可咀嚼的可分散的片劑
西替利嗪	5	
碳酸鈣	750	
乙基纖維素	37	
一種高度分散的矽膠 (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>

2338

<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>	

2343

说明书附图

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

