



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **329071**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20004722	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1999.03.20 PCT/DE99/00799
(22)	Inng.dag	2000.09.21	(85)	Videreføringsdag	2000.09.21
(24)	Løpedag	1999.03.20	(30)	Prioritet	1998.03.31, DE, 19814256
(41)	Alm.tilgj	2000.09.21			
(45)	Meddelt	2010.08.16			
(73)	Innehaver	MEDA Pharma GmbH & Co KG, Benzstrasse 1, DE-61352 BAD HOMBURG, Tyskland			
(72)	Oppfinner	Wolfram Tritthart, Wolfsberg, AT-, Østerrike			
		Mario André Piskernig, St Stefan, AT-, Østerrike			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Faste, hurtig desintegrerende cetirizin-formuleringer			
(56)	Anførte publikasjoner	D1 WO 1994/10994 A (BOOTS CO PLC)1994.05.26 Eksempel 1-4 D2 US 4678661 A (GERGERLY GERHARD ET AL)1987.07.07 D3 WO 1995/34283 (GERGERLY, GERHARD)1995.12.21			
(57)	Sammendrag				

Hurtigoppsmuldrende bruseformuleringer for oral anvendelse og inneholdende cetirizin eller farmasøytisk godtagbare salter derav, et brusegrunnlag bestående av minst en organisk, spiselig syre og/eller salter derav, alkali- og/eller jordalkalimetallkarbonater eller -hydrogenkarbonater og eventuelt farmasøytisk godtagbare hjelpestoffer.

Foreliggende oppfinnelse vedrører faste, hurtig desintegrerende bruseformuleringer for oral anvendelse inneholdende cetirizin eller farmasøytisk godtagbare salter derav.

5 Cetirizin, et 4-(difenylmetyl)-piperizino-alkoksy-eddiksyrederivat med antiallergisk og spasmolytisk virkning beskrives i EP 058.146. I EP 294.993, WO 92/02212 og EP 357.369 beskrives det cetirizin-formuleringer for kontrollert eller kontinuerlig frisetting av cetirizin i form av tabletter og kapsler. Orale eller nasale formuleringer, for eksempel i form av hostesaft, angis i WO 94/08551.

10 Cetirizin-oppløsninger beskrives for anvendelse i øye og nese i EP 605.203. Orale applikasjonsformer, omhyllert med minst ett sjikt av et flyktig aromastoff, som mentol (WO 94/25009) samt frysetørkede doseringsformer med en smaksmaskert matriks (EP 636.365) er å finne i patentlitteraturen.

15 I EP 548.356 beskrives multipartikulære tabletter med en desintegreringshastighet i munnhulen eller på tungen på mindre enn 60 sekunder og som inneholder den aktive bestanddel i form av omhyllerte mikrokrystaller eller mikrogranulater, særlig for maskering av smaken.

20 I WO 95/07070 angis det et brusegranulat for fremstilling av en farmasøytisk tilberedning på basis av kalsiumkarbonat og sitronsyre, hvorved 5 - 20 vektdeler av sitronsyre er erstattet med minst én andre spiselig syre som eplesyre.

I EP 636.364 beskrives det en doseringsform som oppløses meget hurtig og som består
25 av partikler av aktiv bestanddel som er omhyllert med et smaksmaskert stoff, et vannoppløselig kombinerbart karbohydrat og et bindemiddel.

Desintegreringen av tablettene skjer i løpet av 30 sekunder etter den orale applikasjon i munnen, slik at de omhyllerte partikler av aktiv bestanddel kan svelges av pasienten før
30 den aktive bestanddel settes fri.

Som karbohydrater anvendes for eksempel mannitol, dekstrose eller laktose, og som smaksmaskerende materiale anvendes celluloseacetater eller hydropropylmetylcellulose.

35 I EP 525.388 kreves suge- eller tyggetabletter, som i det vesentlige inneholder det tobasige alkali- og/eller jordalkalimetallsalt av en trebasig, spiselig organisk syre, og særlig sitronsyre, samt fortrinnsvis en kun delvis til alkali- og/eller jordalkalimetallsalt

reagerende spiselig organisk syre, og særlig eplesyre, og ytterligere hjelpestoffer. Derved skal den noe flaue ettersmaken av de allerede kjente suge- eller tabletter unngås. Særlig beskrives forhindringen av den krittliggende smak av suge- eller tyggetabletter på mineralstoffbasis. En reduksjon av bitter smak er imidlertid ikke funnet.

5

WO9410994 beskriver en farmasøytisk pulversammensetning som bruser når den oppløses i vann for å danne en klar vandig oppløsning for oral administrering. Sammensetningen inneholder ibuprofen, sitronsyre og natriumbikarbonat og har en behagelig smak.

10

Cetirizinhydroklorid har som aktiv bestanddel en meget bitter smak og er ikke egnet for hurtig desintegrerende, faste preparater. Cetirizin-bruseformuleringer er derfor heller ikke kjent i teknikken.

15 Av forskjellige grunner består det dog et behov for å kunne tilby farmasøytiske brusetilberedninger i form av oppløsnings- og dispergeringstabletter, særlig basert på en kalsiumholdig basis. På den ene side kan særlig eldre mennesker ha problem med å innta tabletter, og på den annen side finnes det mange pasienter med svelgebesvær.

20 Spesielt hurtig desintegrerende bruseformuleringer har også den fordelen at de bekvemt kan inntas underveis uten tilførsel av væske.

Det samtidige inntak av mineralmaterialet kalsium med antihistaminika er av stor fordel ved behandling av allergier.

25

Maskering av den bitre smaken til cetirizin byr på særlige problemer. Således viser en vandig oppløsning av cetirizinhydroklorid en ubehagelig, bitter smak.

Ved tilsetning av egnede smaksmaskerende stoffer, som for eksempel beskrevet i EP 636.364 eller US 5.178.878, blir fremstillingsmetoden mere komplisert. I tillegg

30 kommer at dispergerbarheten for mikroinnkapslede aktivbestanddeler blir vanskeligere. En mangel er videre at det ved siden av den egentlige aktive bestanddel er nødvendig med et antall hjelpestoffer for tilberedning av slike formuleringer.

På markedet i dag finnes det filmtabletter samt orale oppløsninger. Filmsjiktet tjener til maskering av den bitre smak. Oppløsningene inneholder store mengder sorbitol (450 mg sorbitol per 1 mg cetirizin).

Foreliggende oppfinnelse har til oppgave å tilveiebringe nye og terapeutisk fordelaktige faste, hurtig desintegrerende bruseformuleringer for cetirizin.

- Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer følgende faste, hurtig desintegrerende
- 5 bruseformuleringer for oral anvendelse inneholdende cetirizin eller farmasøytisk godtagbare salter derav, et brusegrunnlag bestående av minst én organisk spiselig syre og/eller dennes salter, alkali- og/eller jordalkalimetall-karbonater eller -hydrogenkarbonater og eventuelt farmasøytisk godtagbare hjelpestoffer.
 - 10 Ved tilsetning av vann til oppfinnelsens oppløsnings- eller dispergeringstabletter, henholdsvis oppløselige granulater dannes det under utvikling av CO₂-gass en oppløsning eller suspensjon som meget enkelt kan inntas også av pasienter med svelgebesvær.
 - 15 Denne oppløsning har meget overraskende en behagelig smak. Dette opptrer særlig ved kalsiumholdige brusetilberedninger i oppløselig form.

Den hurtig desintegrerende tablett kan også anvendes for direkte desintegrering i munnen.

20

En hurtig frisetting av den aktive bestanddel er herved av særlig betydning for å sikre en hurtig virkning.

- I teknikken er det kjent brusetilberedninger for forskjellige aktive bestanddeler og
- 25 vitaminer. Disse inneholder som regel et middel som er i stand til å avgi CO₂ samt et middel som induserer denne avgivelse av CO₂. Som CO₂-avgivende middel foretrekkes alkalimetallkarbonater eller -hydrogenkarbonater som natriumkarbonat eller -hydrogenkarbonat. Som middel for å indusere denne avgivelse av CO₂ anvendes det spiselige organiske syrer eller salter derav, som foreligger i fast form og som kan
 - 30 formuleres med den aktive bestanddel og andre hjelpestoffer til granulater eller tabletter uten for tidlig CO₂-utvikling. Som spiselige organiske syrer kan for eksempel anvendes vin-, eple-, fumar-, adipin-, rav-, askorbin-, malein- eller sitronsyre.

- Farmasøytisk godtagbare, sure salter er for eksempel i fast form foreliggende salter av
- 35 flerbasige syrer der minst én syrefunksjon fremdeles er til stede, for eksempel natriumdihydrogen- eller dinatriumhydrogenfosfat eller mononatrium- eller dinatriumsitrat.

Overraskende er det nå funnet at kun anvendelsen av et brusende system, særlig på basis av kalsium, fører til en smaksmaskering av den aktive bestanddel cetirizin.

- 5 Derved er den beskrevne, kompliserte omhylling av de enkelte aktivbestanddelskrystaller for maskering av den bitre smaken til cetirizin ikke nødvendig. Derved er det for første gang mulig å tilveiebringe brusetilberedninger for det ved allergiske sykdommer godt virkende stoffet cetirizin.
- 10 Det var ikke nærliggende for fagmannen å utvikle slike faste, hurtig desintegrerende cetirizin-formuleringer, da cetirizinets bitre smak heller skulle forby dette.

- Egne undersøkelser har for eksempel vist at 10 mg cetirizin, oppløst i 60 ml vann, oppviser en bitter smak (Figur 1). Oppløser man oppfinnelsens formulering i den samme
15 mengde vann, er oppløsningen velsmakende og kan uten problemer inntas av pasienten hvorved pasientvennligheten forbedres betydelig.

- Cetirizin er ut fra sin struktur en organisk syre som kan føre til en stimulering av H₂-reseptorene og derved til en økning av mavesaftsekresjonen. Buffervirkningene for
20 oppfinnelsens bruseformulering kan derved forebygge mulige bivirkninger.

Foreliggende oppfinnelse angår fortrinnsvis cetirizin-bruseformuleringer med et brusegrunnlag bestående av:

- 25 a) blanding av kalsiumkarbonat med en organisk, spiselig syre
b) blanding av kalsiumkarbonat, natriumkarbonat, natriumhydrogenkarbonat og en organisk spiselig syre
c) blanding av natriumhydrogenkarbonater, natriumkarbonat og en organisk spiselig syre.

30

Cetirizin-oppløsnings- eller dispergeringstabletter, henholdsvis det oppløselige granulat, inneholder 5 til 20 mg cetirizin og 50-5000 mg og fortrinnsvis 500-3000 mg av et brusegrunnlag.

- 35 Brusegrunnlaget inneholder fortrinnsvis 100-500 mg kalsiumioner, i form av kalsiumkarbonat og 20-1500 mg sitronsyre og/eller salter derav.

I en ytterligere foretrukket utførelsesform inneholder brusegrunnlaget 50-2000 mg natriumhydrogenkarbonat, 20-200 mg natriumkarbonat samt 20-1500 mg sitronsyre og/eller 20-500 mg vinsyre.

- 5 En ytterligere foretrukket sammensetning av brusegrunnlaget består av 50-500 mg natriumhydrogenkarbonat, 20-100 mg natriumkarbonat og 50-750 mg kalsiumkarbonat og 100-1500 mg sitronsyre.

- Ved dispergering av oppfinnelsens cetirizin-dispergeringstabletter skjer det også en
10 CO₂-dannelse, som akselererer sammenfallet eller desintegreringen av tablettene. I forhold til oppløsningstabletter kan man her imidlertid observere en redusert bruseaktivitet.

- Fremstillingen av oppløsnings-/dispergeringstablettene kan skje i henhold til kjente
15 metoder for fremstilling av brusegrunnlag. Ved separatsjiktmetodene skjer det en granulering av de sure bestanddeler med en oppløsning for eksempel av sitronsyre i vann eller polyvinylpyrrolidon i vann eller alkohol. For kalsiumbestanddelen kan det også direkte iblandes tablettbart kalsiumkarbonat. Natriumkarbonat-
hydrogenkarbonat- samt jordalkalimetallkarbonatbestanddeler kan også granuleres
20 separat. De øvrige tabletteringshjelpstoffer innarbeides homogent og massen tabletteres på en tilsvarende presse.

- Det kan imidlertid også anvendes andre metoder som alkoholisk granulering av sure og alkaliske bestanddeler med bindemiddeloppløsninger som PVP eller sukkeralkoholer til
25 de tilsvarende produkter. Det finnes også mange beskrivelser av andre granuleringsmetoder som for eksempel topogranulering.

- Oppfinnelsens cetirizin-formuleringer kan i tillegg inneholde aroma- eller søtningsstoffer samt kjente farmasøytiske hjelpstoffer som polyetylenglykol,
30 natriumbenzoat, adipinsyre og silisiumdioksyd.

Oppfinnelsens formuleringer skal forklares nærmere ved hjelp av de følgende, illustrerende eksempler.

Eksempel 1

mg

Brusetablett

Cetirizin HCl	10
Brusebasis	890
Mannitol FG	60
Farmatose DCL 21	70
Peppermyn-tearoma	<u>10</u>
	<u>1.040</u>

Brusebasisen består av:

Sitronsyre	558,5
Natriumhydrogenkarbonat	200
Natriumkarbonat	100
Natriumsitrat	0,5
Askorbinsyre	25
Sakkarin-natrium	<u>6</u>
	890

Eksempel 2

mg

Opplosningstablett

Cetirizin	10
Natriumhydrogenkarbonat	200
Sitronsyre	443
Askorbinsyre	25
Natriumkarbonat	100
Sakkarin-natrium	6
Mannitol	60
Laktose	<u>70</u>
	<u>914</u>

Eksempel 3

mg

Opploselig granulat

Cetirizin	10
Natriumhydrogenkarbonat	200
Sitronsyre	730
Kalsiumkarbonat	230
Askorbinsyre	25
Natriumkarbonat	50
Sakkarin-natrium	4
Mannitol	60
Laktose	<u>70</u>
	<u>1.379</u>

<u>Eksempel 4</u>	<u>mg</u>	Oppløsningstablett
Cetirizin	5	
Natriumhydrogenkarbonat	200	
Vinsyre	454	
Natriumkarbonat	100	
Sakkarin-natrium	6	
Mannitol	100	
Laktose	<u>40</u>	
	<u>905</u>	
 <u>Eksempel 5</u>	 <u>mg</u>	 Oppløsningstablett
Cetirizin	10	
Natriumhydrogenkarbonat	186	
Sitronsyre	491	
Kalsiumkarbonat	130	
Aspartam	6	
Natriumkarbonat	35	
Mannitol	<u>120</u>	
	<u>978</u>	
 <u>Eksempel 6</u>	 <u>mg</u>	 Oppløselig granulat
Cetirizin	10	
Kalsiumkarbonat	750	
Sitronsyre	805	
Avicel	42	
Mannitol	625	
Maltodekstrin	15	
Aspartam	3	
Aroma	<u>20</u>	
	<u>2.270</u>	

<u>Eksempel 7</u>	<u>mg</u>	Dispergeringstablett
Cetirizin	5	
Kalsiumkarbonat	500	
Polyvinylpyrrolidon	20	
Sitronsyre	270	
Avicel	20	
Maltodekstrin	18	
Xylitol	500	
Aspartam	2	
Sakkarin-natrium	1	
Aroma	15	
Maisstivelse	<u>60</u>	
	<u>1.411</u>	
 <u>Eksempel 8</u>	 <u>mg</u>	 Dispergeringstablett
Cetirizin	10	
Kalsiumkarbonat	500	
Polyvinylpyrrolidon	17	
Sitronsyre	160	
Avicel	15	
Mannitol	430	
Maltodekstrin	18	
Aspartam	2	
Aroma	<u>15</u>	
	<u>1.167</u>	
 <u>Eksempel 9</u>	 <u>mg</u>	 Dispergeringstablett
Cetirizin	10	
Kalsiumkarbonat	300	
Sitronsyre	32	
Avicel	17	
Mannitol	250	
Maltodekstrin	6	
Aspartam	1	
Herdet ricinusolje	21	
Aroma	<u>8</u>	
	<u>645</u>	

<u>Eksempel 10</u>	mg	Tyggbar dispergeringstablett
Cetirizin	5	
Kalsiumkarbonat	750	
Ethocel	37	
Aerosil	100	
Mannitt	1.130	
Sitronsyre	123	
Maltodekstrin	23	
Avicel	87	
Aspartam	5	
Peppermyn-tearoma	8	
Appelsinaroma	<u>70</u>	
	<u>2.338</u>	

<u>Eksempel 11</u>	mg	Tyggbar dispergeringstablett
Cetirizin	10	
Kalsiumkarbonat	750	
Ethocel	37	
Aerosil	100	
Mannitt	1.130	
Sitronsyre	123	
Maltodekstrin	23	
Avicel	87	
Aspartam	5	
Peppermyn-tearoma	8	
Appelsinaroma	<u>70</u>	
	<u>2.343</u>	

<u>Eksempel 12</u>	mg	Tyggbar dispergeringstablett
Cetirizin	5	
Kalsiumkarbonat	750	
Eudragit E	37	
Aerosil	100	
Mannitt	1.130	
Sitronsyre	123	
Maltodekstrin	23	
Avicel	87	
Aspartam	5	
Peppermyn-tearoma	8	
Appelsinaroma	<u>70</u>	
	<u>2.338</u>	

10

Eksempel 13

mg

Tyggbar dispergeringstablett

Cetirizin	10
Kalsiumkarbonat	750
Ethocel	37
Aerosil	100
Mannitt	1.130
Sitronsyre	123
Maltodekstrin	23
Avicel	87
Aspartam	5
Peppermyn-tearoma	8
Appelsinaroma	<u>70</u>
	<u>2.343</u>

P a t e n t k r a v

1.

5 Faste, hurtig desintegrerende bruseformuleringer for oral anvendelse inneholdende cetirizin eller farmasøytisk godtagbare salter derav, et brusegrunnlag bestående av minst én organisk spiselig syre og/eller dennes salter, alkali- og/eller jordalkalimetall-karbonater eller -hydrogenkarbonater og eventuelt farmasøytisk godtagbare hjelpestoffer.

10 2.

Bruseformuleringer ifølge krav 1 i form av oppløsningstabletter, dispergeringstabletter eller oppløselige granulater.

3.

15 Bruseformuleringer ifølge kravene 1 og 2, inneholdende 5 mg til 20 mg cetirizin eller farmasøytisk virksomme salter derav og 50-5000 mg, fortrinnsvis 500-3000, av et brusegrunnlag.

4.

20 Bruseformuleringer ifølge et av kravene 1 til 3, hvor brusegrunnlaget består av en blanding av natriumhydrogenkarbonat, natriumkarbonat og en organisk spiselig syre.

5.

Bruseformuleringer ifølge krav 4, hvor brusegrunnlaget fortrinnsvis består av 50-2000 mg natriumhydrogenkarbonat, 20-200 mg natriumkarbonat samt 20-1500 mg sitronsyre og/eller 20-500 mg vinsyre.

6.

30 Bruseformuleringer ifølge et av kravene 1 til 3, hvor brusegrunnlaget inneholder en blanding av kalsiumkarbonat og en organisk, spiselig syre.

7.

Bruseformuleringer ifølge krav 6, hvor brusegrunnlaget fortrinnsvis inneholder 100-500 mg kalsiumioner i form av kalsiumkarbonat og 20-1500 mg sitronsyre og/eller salter derav.

35

8.

Bruseformuleringer ifølge kravene 1 til 3, hvor brusegrunnlaget består av en blanding av kalsiumkarbonat, natriumhydrogenkarbonat, natriumkarbonat og en organisk spiselig syre.

5

9.

Bruseformuleringer ifølge krav 8, hvor brusegrunnlaget fortrinnsvis inneholder 50-500 mg natriumhydrogenkarbonat, 20-100 mg natriumkarbonat, 50-750 mg kalsiumkarbonat og 100-1500 mg sitronsyre og/eller salter derav.

10

10.

Bruseformuleringer ifølge krav 1, hvor det som organisk spiselig syre anvendes vin-, eple-, fumar-, adipin-, rav-, askorbin-, malein- eller sitronsyre.

15 11.

Bruseformuleringer ifølge krav 10, hvor det fortrinnsvis anvendes sitronsyre.

12.

20 Bruseformuleringer ifølge krav 1, som i tillegg kan inneholde aroma- eller søtningsstoffer samt kjente farmasøytiske hjelpestoffer som polyetylenglykol, natriumbenzoat, adipinsyre eller silisiumdioksyd.

FIGUR 1

1/1

Konsumentsmakstest
cetirizin-formuleringer

Testede formuleringer:

Prøve A = 10 mg cetirizin + 60 ml vann

Prøve B = 10 mg cetirizin + "natrium-basis" + 60 ml vann

Prøve C = 10 mg cetirizin + "kalsium-basis" (aroma 1) + 60 ml vann

Prøve D = 10 mg cetirizin + "kalsium-basis" (aroma 2) + 60 ml vann

