

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) **BG**

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) **64741 B1**

(51) Int. Cl. (2006)

A 61 K 9/00

A 61 K 31/495

A 61 P 37/00

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 104843

(22) Заявено на 11.10.2000

(24) Начало на действие
на патента от: 20.03.1999

Приоритетни данни

(31) 19814256.0 (32) 31.03.1998 (33) DE

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 7 на 31.07.2001

(45) Отпечатано на 28.02.2006

(46) Публикувано в бюлетин № 2
на 28.02.2006

(56) Информационни източници:
EP 0058146; EP 0294993
WO1992/002212; EP 0357369
WO1994/008551; EP 0605203
WO1994/025009; EP 0636365

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):

VIATRIS GMBH & CO. KG,
BAD HOMBURG, BENZSTRASSE 1 (DE)

(72) Изобретател(и):

Wolfram Tritthart
Wolfsberg/Kaernten
Mario Andre Piskernig
St. Stefan/Kaernten (AT)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Георги Цветанов Перев,
1124 София, ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:

PCT/DE1999/000799, 20.03.1999

(87) № и дата на PCT публикация:

WO1999/049843, 07.10.1999

(54) **ТВЪРДИ БЪРЗОРАЗТВАРЯЩИ СЕ ЛЕКАРСТВЕНИ ФОРМИ НА ЦЕТИРИЗИН**

(57) Бързоразтварящите се ефервесцентни форми за орално приложение съдържат цетиризин или неговите фармакологично приемливи соли и ефервесцентна основа. Основата се състои от най-малко една органична ядлива киселина и/или нейни соли, алкалокарбонати, и/или алкалоземни карбонати или хирогенкарбонати и, в даден случай, фармакологично приемливи помощни вещества.

12 претенции, 1 фигура

BG 64741 B1

(54) ТВЪРДИ БЪРЗОРАЗТВАРЯЩИ СЕ ЛЕКАРСТВЕНИ ФОРМИ НА ЦЕТИРИЗИН

Област на техниката

Настоящото изобретение се отнася до твърди, бързоразтварящи се ефервесцентни форми на цетиризин под формата на разтворими таблетки, дисперсни таблетки или разтворими гранулати.

Предшестващо състояние на техниката

В EP 058 146 е описан цетиризин - един 4-(дифенилметил)-пиперизино-алкокси-дериват на оцетната киселина с антиалергично и спазмолитично действие. В EP 294 993, WO 1992/002212 и EP 357 369 се претендират цетиризин-формулировки с контролирано или непрекъснато освобождаване на цетиризин под формата на таблетки и капсули. В WO 1994/008551 са изброени орални или назални формулировки, напр. във форма на сироп за кашлица.

В EP 605 203 са описани разтвори на цетиризин за очи и за нос. В патентната литература се откриват форми за орално приложение с обвивка от поне един слой летливо ароматно вещество като ментол (WO 1994/025009) както и сушени при замръзване дозирани форми с маскираща вкуса обвивка (EP 636 365).

В EP 548 356 се претендират многопартикулни таблетки, разпадащи се в устната кухина или на езика за по-малко от 60 s, които съдържат активното вещество като микрокристали или микрогранулати със специална обвивка за маскиране на вкуса.

В WO 1995/007070 е отразен един ефервесцентен гранулат за приготвяне на фармакологичен препарат на базата на калциев карбонат и лимонена киселина, при което 5-10 тегловни части от лимонената киселина са заместени от най-малко една друга ядлива киселина, като напр. ябълчната киселина.

В EP 636 364 е описана една много бързо разтваряща се дозирана форма с активно вещество на частици, обвити от маскиращо вкуса вещество, водноразтворим комбинирем карбохидрат и свързващо вещество. Разпадането на таблетката става в рамките на 30 s след орално прилагане, така че обвитите частици активно ве-

щество могат да се погълнат от пациента, преди активното вещество да е освободено. Като карбохидрати могат да се използват напр. манитол, декстроза или лактоза, а като маскиращо вкуса вещество - целулозен ацетат или хидропропилметилцелулоза.

В EP 525 388 се претендират таблетки за смучене и таблетки за сдъвкване, които съдържат главно двуосновната алкална и/или алкалоземна сол на една триосновна ядлива органична киселина, по-специално лимонената киселина, както и една само частично реагираща до алкална и/или алкалоземна сол ядлива органична киселина, по-специално ябълчната, и някои мощни вещества. По този начин трябва да се избегне блудкавият остатъчен вкус при досега известните таблетки за смучене и сдъвкване. По-специално се описва избягването на тебеширения вкус при таблетки за смучене и сдъвкване, съдържащи минерални вещества. Намаляване на горчивия вкус обаче не е наблюдавано.

Цетиризинхидрохлоридът като активно вещество има силно горчив вкус и не е много подходящ за бързоразпадащи се твърди препарати. Затова и в предшестващото състояние на техниката не са известни ефервесцентни формулировки на цетиризин.

По различни причини обаче има необходимост на пазара да се предложат фармакологични ефервесцентни препарати под формата на разтворими и дисперсни таблетки и по-специално на основа, съдържаща калций. От една страна, особено по-възрастните хора могат да имат проблеми с поемането на таблетки, от друга - има пациенти със затруднено гълтане.

Определени бързо разпадащи се ефервесцентни форми имат предимството, че могат да се приемат удобно и на път без необходимостта от течност.

При лекуването на алергии голямо предимство има едновременно приемане на антихистамини с минералното вещество калций.

Маскирането на горчивия вкус на цетиризина създава особени проблеми. Водният разтвор на цетиризинхидрохлорида има неприятно горчив вкус.

Прибавянето на подходящи за маскиране на вкуса вещества, както например е описано в EP 636 364 или в US 5,178,878, усложнява производствената технология. Диспергируемостта на

микрокапсулираните активни вещества осезателно се затруднява. Неблагоприятно е и това, че освен активното вещество при приготвянето на препарата е необходимо да се вложат множество помощни вещества.

Засега на пазара има филмтаблетки и разтвори за орално приложение. Филмовият слой в случая служи за маскиране на горчивия вкус. Разтворите съдържат големи количества сорбитол (450 mg сорбитол на 1 mg цетиризин).

Техническа същност на изобретението

В основата на настоящото изобретение е задачата да се приготвят нови по вид и с терапевтично преимущество твърди, бързоразтварящи се ефервесцентни формулировки на цетиризин.

Тази задача е решена с настоящото изобретение, чийто предмет са твърди бързоразтварящи се ефервесцентни формулировки за орално приложение, които съдържат цетиризин или неговите фармакологично поносими соли, една ефервесцентна основа, състояща се от най-малко една органична ядлива киселина и/или нейните соли, алкалокарбонати и/или алкалоземни карбонати или алкалохидрогенкарбонати и евентуално фармакологично приемливи помощни вещества.

Чрез добавянето на вода към съгласно изобретението разтворимите или диспергиращи таблетки респ. разтворими гранулати се отделя CO_2 и се получава разтвор или суспензия, която се приема много лесно и от пациенти с гълтателни проблеми.

Изненадващо този разтвор има приятен вкус. Това се забелязва особено при ефервесцентните препарати в разтворима форма, които съдържат калций.

Бързоразтварящата се таблетка може да се приема директно като разтварянето става в устната кухина.

Бързото отделяне на активното вещество има особено значение за осигуряване настъпването на бързо действие.

В предшествашкото състояние на техниката са известни ефервесцентни препарати на различни активни вещества и витамини. Тези ефервесцентни препарати съдържат по правило едно отделящо CO_2 средство както и средство, индуциращо отделянето на CO_2 . Като отделящи CO_2

средства за предпочитане е да се използват алкалокарбонати или алкалохидрогенкарбонати като натриев карбонат или натриев хидрогенкарбонат. Като средства за индуциране на отделянето на CO_2 се използват ядливи органични киселини или техните кисели соли, които са различни в твърда форма и заедно с активното вещество и другите помощни вещества се формулират до гранулати или таблетки без преждевременно образуване на CO_2 .

Като ядливи органични киселини могат да бъдат използвани например винената, ябълчната, фумаровата, адипиновата, янтарната, аскорбиновата, малеиновата или лимонената киселина.

Фармакологично приемливи кисели соли са например наличните в твърда форма соли на многоосновните киселини, при които е запазена поне една кисела функция, като натриев хидрогенфосфат или динатриев хидрогенфосфат или моно- или динатриев цитрат.

Изненадващо беше констатирано, че самото използване на ефервесцентна система и по-специално на основата на калций води до маскиране вкуса на активното вещество цетиризин.

Така не е необходима описаната, скъпо струваща обвивка на отделните кристали на активното вещество за маскиране вкуса на цетиризина. За пръв път става възможно да се приготвят ефервесцентни препарати от много добре действащата при алергични заболявания субстанция цетиризин.

До този момент горчивият вкус на цетиризина пречеше на специалистите да мислят за разработването на подобна твърда бързо разпадаща се формулировка на цетиризин.

Собствени изследвания например доведоха до извода, че разтвор на 10 mg цетиризин в 60 ml вода има горчив вкус (Фиг.1). Формулировката съгласно изобретението, разтворена в същото количество вода, има приятен вкус и може да се приема от пациентите без проблеми, което значително намалява компликацията.

Цетиризинът по химическа структура е органична киселина, която може да доведе до стимулация на H_2 -рецепторите и заедно с това до повишаване на стомашната секреция. Произтичащите от това странични явления биха могли да се избегнат чрез буферното действие на ефервесцентните формулировки съгласно изобретението.

Изобретението се отнася предимно до ефе-

ревесцентни форми на цетиризин с ефервесцентна основа от:

а) смес от калциев карбонат с една органична ядлива киселина,

б) смес от калциев карбонат, натриев карбонат, натриев хидрогенкарбонат и една органична ядлива киселина,

в) смес от натриеви хидрогенкарбонати, натриев карбонат и една органична ядлива киселина.

Разтворимата или диспергиращата таблетка респ. разтворимият гранулат съдържа 5 mg до 20 mg цетиризин и 50 - 5000 mg, предимно 500 - 3000 mg, ефервесцентна основа.

Ефервесцентната основа съдържа предимно 100 - 500 mg калциеви йони под формата на калциев карбонат и 20 - 1500 mg лимонена киселина и/или нейни соли. В една друга предпочитана форма на изпълнение ефервесцентната основа съдържа 50 - 2000 mg натриев хидрогенкарбонат, 20 - 200 mg натриев карбонат както и 20-1500 mg лимонена киселина и/или 20 - 500 mg винена киселина.

Друг предпочитан състав на ефервесцентната основа се състои от 50 - 500 mg натриев хидрогенкарбонат, 20-100 mg натриев карбонат и 50 - 750 mg калциев карбонат и 100 - 1500 mg лимонена киселина.

При диспергирането на дисперсната таблетка цетиризин също се образува CO_2 , което ускорява разпадането на таблетката. В сравнение с разтворимата таблетка тук обаче се наблюдава намалена ефервесцентна активност.

Производството на разтворимата/диспергиращата таблетка може да се осъществява по известните за производство на ефервесцентни основи технологии. При метода на разделна обработка киселите съставки се гранулират например с разтвор от лимонена киселина във вода или поливинилпиролidon във вода или алкохол. За калциевата съставка може да се прибави директно таблеттируем калциев карбонат. Натриев карбонат-хидрогенкарбонат както и алкалоземните карбонатни съставки могат да бъдат гранулирани също отделно. Помощните таблеттиращи вещества се включват хомогенно и масата се таблеттира с подходяща преса.

До съответния продукт може обаче да се стигне също и с други технологии като алкохолно гранулиране на кисели и алкални съставки със свързващи разтвори, напр. PVP или захарни алкохоли. Многократно са описани също други технологии на гранулиране като напр. топогрануляция.

Формите цетиризин съгласно изобретението могат да съдържат допълнително ароматни вещества както и познати фармакологични помощни вещества като полиетиленгликол, натриев бензоат, адипинова киселина и силициев диоксид.

Примери за изпълнение на изобретение

Примерите трябва да осветлят по-отблизо формите съгласно изобретението без обаче да го ограничават.

Пример 1	mg	ЕФЕРВЕСЦЕНТНА ТАБЛЕТКА
Цетиризин HCL	10	
Ефервесцентна основа	890	
Манитол FG	60	
Фарматоза DCL 21	70	
Ментолов аромат	10	
	1040	

Ефервесцентната основа се състои от:

Лимонена киселина	558,5
Натриев хидрогенкарбонат	200
Натриев карбонат	100
Натриев цитрат	0,5
Аскорбинова киселина	25
Захарин-натрий	<u>6</u>
	890

Пример 2	мг	РАЗТВОРИМА ТАБЛЕТКА
Цетиризин	10	
Натриев хидрогенкарбонат	200	
Лимонена киселина	443	
Аскорбинова киселина	25	
Натриев карбонат	100	
Захарин натрий	6	
Манитол	60	
Лактоза	<u>70</u>	
	914	

Пример 3	мг	РАЗТВОРИМ ГРАНУЛАТ
Цетиризин	10	
Натриев хидрогенкарбонат	200	
Лимонена киселина	730	
Калциев карбонат	230	
Аскорбинова киселина	25	
Натриев карбонат	50	
Захарин натрий	4	
Манитол	60	
Лактоза	<u>70</u>	

1379

Пример 4	мг	РАЗВОРИМА ТАБЛЕТКА
Цетиризин	5	
Натриев хидрогенкарбонат	200	
Винена киселина	454	
Натриев карбонат	100	
Захарин натрий	6	
Манитол	100	
Лактоза	40	
	905	

Пример 5	мг	РАЗВОРИМА ТАБЛЕТКА
Цетиризин	10	
Натриев хидрогенкарбонат	186	
Лимонена киселина	491	
Калциев карбонат	130	
Аспартами	6	
Натриев карбонат	35	
Манитол	120	
	978	

Пример 6	мг	РАЗВОРИМ ГРАНУЛАТ
Цетиризин	10	
Калциев карбонат	750	
Лимонена киселина	805	
Авицел	42	
Манитол	625	
Малтодекстрин	15	
Аспартами	3	
Аромати	20	
	2270	

Пример 7	мг	ДИСПЕРСНА ТАБЛЕТКА
Цетиризин	5	
Калциев карбонат	500	
Поливинилпиролidon	20	
Лимонена киселина	270	
Авицел	20	
Малтодекстрин	18	
Ксилитол	500	
Аспартами	2	
Захарин натрий	1	
Аромати	15	
Царевично нишесте	60	
	1411	

Пример 8	мг	ДИСПЕРСНА ТАБЛЕТКА
Цетиризин	10	
Калциев карбонат	500	
Поливинилпиролidon	17	
Лимонена киселина	160	
Авицел	15	
Манитол	430	
Малтодекстрин	18	
Аспартам	2	
Аромати	15	
	1167	

Пример 9	мг	ДИСПЕРСНА ТАБЛЕТКА
Цетиризин	10	
Калциев карбонат	300	
Лимонена киселина	32	
Авицел	17	
Манитол	250	
Малтодекстрин	6	

Аспартам	1	
Втвърдено рициново масло	21	
Аромати	<u>8</u>	
	645	

Пример 10	мг	Дъвчаща ДИСПЕРСНА ТАБЛЕТКА
Цетиризин	5	
Калциев карбонат	750	
Етоцел	37	
Аерозил	100	
Манит	1130	
Лимонена киселина	123	
Малтодекстрин	23	
Авицел	87	
Аспартами	5	
Ментолов аромат	8	
Портокалов аромат	<u>70</u>	
	2338	

Пример 11	мг	Дъвчаща ДИСПЕРСНА ТАБЛЕТКА
Цетиризин	10	
Калциев карбонат	750	
Етоцел	37	
Аерозил	100	
Манит	1130	
Лимонена киселина	123	
Малтодекстрин	23	
Авицел	87	
Аспартами	5	
Ментолов аромат	8	
Портокалов аромат	<u>70</u>	
	2343	

Пример 12	мг	Дъвчаща ДИСПЕРСНА ТАБЛЕТКА
Цетиризин	5	
Калциев карбонат	750	
Еудрагит Е	37	
Аерозил	100	
Манит	1130	
Лимонена киселина	123	
Малтодекстрин	23	
Авицел	87	
Аспатами	5	
Ментолов аромат	8	
Портокалов аромат	70	
	2338	

Пример 13	мг	Дъвчаща ДИСПЕРСНА ТАБЛЕТКА
Цетиризин	10	
Калциев карбонат	750	
Етоцел	37	
Аерозил	100	
Манит	1130	
Лимонена киселина	123	
Малтодекстрин	23	
Авицел	87	
Аспартами	5	
Ментолов аромат	8	
Портокалов аромат	70	
	2343	

Патентни претенции

1. Твърди бързоразтварящи се ефервесцентни форми за орално приложение, съдържащи цетиризин или негови фармакологично приемливи соли, една ефервесцентна основа, състояща се от най-малко една органична ядли-

ва киселина и/или нейни соли, алкалокарбонати и/или алкалоземни карбонати или хидрогенкарбонати и евентуално фармацевтично приемливи помощни вещества.

45

2. Ефервесцентни формулировки съгласно претенция 1 във формата на разтворими таблетки, дисперсни таблетки или разтворими гранулати.

50

3. Ефервесцентни форми съгласно претенциите 1 и 2, съдържащи 5 mg до 20 mg цетиризин или негови фармакологично активни соли и 50-5000 mg, предимно 500-3000 mg една ефервесцентна основа.

4. Ефервесцентни форми съгласно претенциите от 1 до 3, характеризиращи се с това, че ефервесцентната основа се състои от смес от натриев хидрогенкарбонат, натриев карбонат и една органична ядлива киселина.

5. Ефервесцентни форми съгласно претенция 4, характеризиращи се с това, че ефервесцентната основа се състои предимно от 50-2000 mg натриев хидрогенкарбонат, 20-200 mg натриев карбонат както и 20-1500 mg лимонена киселина и/или 20 -500 mg винена киселина.

6. Ефервесцентни форми съгласно претенциите от 1 до 3, характеризиращи се с това, че ефервесцентната основа съдържа смес от калциев карбонат и една органична ядлива киселина.

7. Ефервесцентни форми съгласно претенция 6, характеризиращи се с това, че ефервесцентната основа съдържа предимно от 100 до 500 mg калциеви йони под формата на калциев карбонат и от 20 до 1500 mg лимонена киселина и/или нейни соли.

8. Ефервесцентни форми съгласно претенциите от 1 до 3, характеризиращи се с това, че ефервесцентната основа се състои от смес от кал-

циев карбонат, натриев хидрогенкарбонат, натриев карбонат и една органична ядлива киселина.

9. Ефервесцентни форми съгласно претенция 8, характеризиращи се с това, че ефервесцентната основа съдържа предимно от 50 до 500 mg натриев хидрогенкарбонат, от 20 до 100 mg натриев карбонат, от 50 до 750 mg калциев карбонат и от 100 до 1500 mg лимонена киселина и/или нейни соли.

10. Ефервесцентни форми съгласно претенция 1, характеризиращи се с това, че като органични ядливи киселини се използват винена киселина, ябълчна киселина, фумарова киселина, адипинова киселина, янтарна киселина, аскорбинова киселина, малеинова киселина или лимонена киселина.

11. Ефервесцентни форми съгласно претенция 10, характеризиращи се с това, че се използва предимно лимонена киселина.

12. Ефервесцентни форми съгласно претенция 1, характеризиращи се с това, че могат да съдържат допълнително ароматни вещества и подсладители, както и известни фармакологични помощни вещества като полиетиленгликол, натриев бензоат, адипинова киселина, силициев диоксид.

Приложение: 1 фигура

30

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: М.Станкова

Редактор: В.Алтаванова

Пор. № 43067

Тираж: 40 ЗС

ПОТРЕБИТЕЛСКИ ВКУСОВ ТЕСТ НА ЦЕТИРИЗИН-ФОРМУЛИРОВКИ

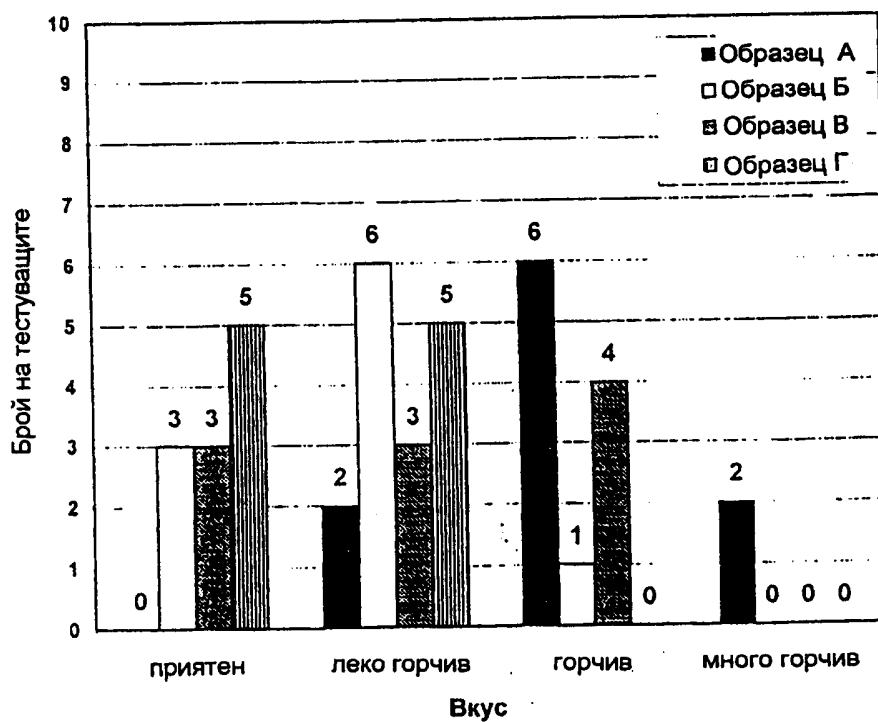
Тестувани образци

Образец А=10 мг цетиризин + 60 мл вода

Образец Б=10 мг цетиризин + "основа-натрий" + 60 мл вода

Образец В=10 мг цетиризин + "основа-калций" (аромат1) + 60 мл вода

Образец Г=10 мг цетиризин + "основа-калций" (аромат2) + 60 мл вода



Фиг. 1