



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101632642 B

(45) 授权公告日 2011.06.08

(21) 申请号 200910005882.X

(22) 申请日 2003.01.14

(30) 优先权数据

02/000871.0 2002.01.15 EP

(62) 分案原申请数据

03802286.9 2003.01.14

(73) 专利权人 UCB 法奇姆股份有限公司

地址 瑞士比勒

(72) 发明人 D·法纳拉 M·贝尔韦尔 A·吉绍

M·德莱斯

(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 11038

代理人 焦丽雅

(51) Int. Cl.

A61K 9/16(2006.01)

A61K 31/495(2006.01)

A61K 47/10(2006.01)

A61K 47/12(2006.01)

A61K 47/36(2006.01)

A61P 37/08(2006.01)

(56) 对比文件

CN 1261799 A, 2000.08.02, 说明书全文.

US 5876759 A, 1999.03.02, 说明书全文.

CN 1295464 A, 2001.05.16, 说明书全文.

US 6171618 B1, 2001.01.09, 说明书全文.

审查员 封明艳

权利要求书 1 页 说明书 10 页

(54) 发明名称

口感和稳定性改善的配方

(57) 摘要

本发明涉及活性化合物口服给药的药物组合
物。

1. 干糖浆药物组合物,其含有至少两种单独的配方:
 - 第一种配方,其含有选自西替立嗪或左旋西替立嗪以及它们药学上可接受的盐或其混合物的活性化合物,其在第一配方中的多元醇和活性化合物之间的摩尔比高于 10 时,第一种配方不含分子量小于 300 的多元醇;和
 - 第二种配方,其含有一种或多种分子量小于 3000 的固体多元醇及不含任何药物;第一种和第二种配方是单独地混合,然后单独地压缩、研磨和过筛,获得两种颗粒,这些颗粒混合在一起得到最终的产品。
2. 根据权利要求 1 的组合物,其中在多元醇和活性化合物之间的摩尔比大于 10 时,第一种配方不含分子量小于 950 的多元醇,乳糖除外。
3. 根据权利要求 1 的组合物,其中在多元醇和活性化合物之间的摩尔比大于 5 时,第一种配方不含分子量小于 300 的多元醇。
4. 根据权利要求 1-3 任一项的组合物,其中第一种配方不含分子量小于 300 的多元醇。
5. 根据权利要求 1-3 任一项的组合物,其中在多元醇和活性化合物之间的摩尔比大于 5 时,第一种配方不含分子量小于 950 的多元醇,乳糖除外。
6. 根据权利要求 1-3 任一项的组合物,其中配方被配制成颗粒剂的形式。
7. 根据权利要求 1-3 任一项的组合物,其中在第二种配方中的多元醇是甘露醇。
8. 根据权利要求 1-3 任一项的组合物,其中在第二种配方中的多元醇是多糖。
9. 根据权利要求 1-3 任一项的组合物,其中至少一种配方中还含有碱性物质。
10. 根据权利要求 1-3 任一项的组合物,其中至少一种配方中还含有柠檬酸钠。
11. 根据权利要求 1-3 任一项的组合物,其中第一种配方还含有一种或多种赋形剂,其选自于环糊精、胶态无水二氧化硅、微晶纤维素、硬脂酸镁、调味香料或着色剂。
12. 根据权利要求 1-3 任一项的组合物,其中第一种配方还含有非多元醇甜味剂。
13. 根据权利要求 1-3 任一项的组合物,其中在第一种配方中还包含选自如下的非多元醇甜味剂:双氧噁嗪 K、天冬甜素、糖精、糖精钠或环磺酸盐。

口感和稳定性改善的配方

[0001] 本申请是 2003 年 1 月 14 日提交的,发明题目为“配方”,申请号为 03802286.9 的分案申请。

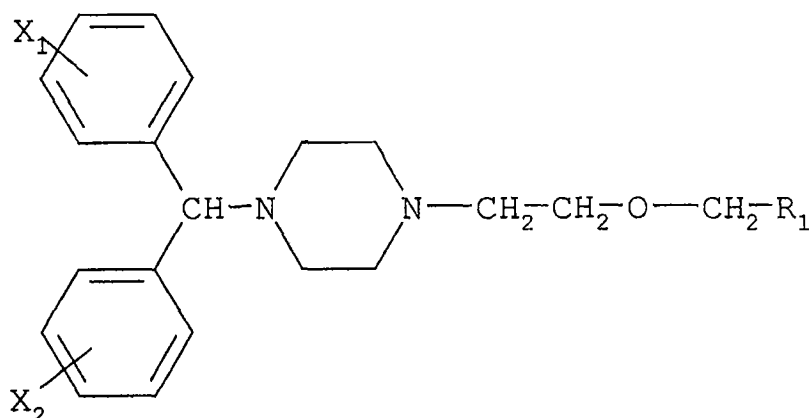
[0002] 发明领域

[0003] 本发明涉及活性化合物口服给药的药物组合物。

[0004] 本发明打算使用的活性化合物是具通式 I 的 2-[4-(二苯基甲基)-1-哌嗪基]-乙酸及其酰胺。

[0005] 通式 I

[0006]



[0007] 其中,

[0008] R₁ 是 -COOH 基或 -CONH₂ 基,和

[0009] X₁ 和 X₂ 各自表示氢原子、卤原子、直链或支链 C₁-C₄ 的烷氧基或三氟甲基以及它们药学上可接受的盐、几何异构体、对映异构体、非对映异构体及其混合物。

[0010] 发明背景

[0011] 根据通式 I 的化合物是具口服活性和选择性的组胺 H₁-受体拮抗剂。它们被描述于 EP0058146 中,所述内容在此引入作为参考。这些化合物的实施例包括西替立嗪,以商标名 **Zytec**[®] 市售的它的二盐酸形式,(S) 异构体,左旋西替立嗪,以商标名 **Xyzal**[®] 市售的它的二盐酸形式和二盐酸形式的乙氟利嗪。

[0012] 这些活性化合物的口服制剂遇到了一系列的问题是它们由通式 I 的活性化合物的苦味引起的味道。这在咀嚼片和速溶制剂中特别明显。

[0013] 在现有技术中已有几种方法用于掩盖大多数活性物质的苦味。

[0014] 例如 US5, 244881 教导,包埋于环糊精中可以掩盖活性物质丙咪嗪或它的衍生物三甲丙咪嗪的苦味。这种包埋的复合物通过将丙咪嗪或三甲丙咪嗪和环糊精溶于少量的水或溶剂中,小心混合所获得的混合物,蒸发所述混合物来制备。

[0015] 然而,掩盖味道不总是足以获得可口的药物组合物。良好的口感通常需要进一步添加多元醇到组合物中。在此所使用的术语“多元醇”包括木糖醇、甘露醇、山梨醇、葡萄糖、蔗糖、乳糖、麦芽糖糊精、α 环糊精、β 环糊精、γ 环糊精和多糖,但不仅限于此。甘露醇已经证明为用于提高含有通式 I 的活性化合物制剂口感的特别适合的物质。然而,这样的组

合物有严重的缺陷。通式 I 的化合物在某些多元醇,包括甘露醇的存在下,会产生不希望的反应产物,例如在 EP0811374A1 所公开的。这种副反应在水的存在下和 / 或温度升高时增加。甘露醇和其它多元醇的存在可能会产生通式 I 的化合物的稳定性问题。

[0016] 直到现在,为了避免不希望的反应产物,没有其它选择而只能避免在组合物中使用这些多元醇,或在配制之前包衣通式 I 的化合物,例如用纤维素或丙烯酸聚合物包衣。

[0017] 在第一种情况下,使用其它的赋形剂如微晶纤维素损害片剂的味道,事实上,微晶纤维素不完全溶于水,因此会在口中有沙样感。

[0018] 在第二种情况下,为避免通式 I 的活性化合物和多元醇之间的反应所需的包衣厚度妨碍药物从剂型中的迅速释放。

[0019] EP0811374A1 教导,所有的剂型必须不含活性醇,包括多元醇。因此,根据该启示,改善口感的多元醇不可以在所有口服组合物中使用。EP0811374 的实施例 2,其陈述示例一个优选的实施方案,清楚显示没有改善口感的多元醇,在该组合物中存在的唯一多元醇是聚乙 二醇,一种高分子量多元醇 (MW3350),其具有的功能不同于味道掩盖剂。

发明内容

[0020] 本发明的目的是克服有多元醇存在时失去稳定性的缺点,在一定程度上可口而且又避免在产品性能中的不良改变。

[0021] 通过本发明解决的问题是,改善含有通式 I 的活性化合物和改善口感的多元醇的口服组合物的味道和口感,而同时避免任何稳定性下降问题并且维持活性化合物最佳释放动力学。

[0022] 掩盖味道的多元醇一般是固体,并且具有少于 3000 的分子量。

[0023] 发明者已经发现,由通式 I 的活性化合物和多元醇相互作用造成的稳定性损失与多元醇的分子量减少相关。

[0024] 表 1. 某些多元醇的分子量

[0025]

多元醇	MW
木糖醇	152.15
甘露醇	182.17
山梨醇	182.17
葡萄糖	198.17
蔗糖	342.30
乳糖	342.30
麦芽糖糊精	从 900.00 开始
α 环糊精	972.00
β 环糊精	1135.00
γ 环糊精	1297.00
微晶纤维素	36000

[0026] 一般来说,低分子量的多元醇,如木糖醇、甘露醇、山梨醇、葡萄糖或蔗糖 (参见表 1) 是有活性的或很有活性的,会造成大量的不希望得到的反应产物。另一方面,高分子量的多元醇,如环糊精 (参见表 1) 活性很小。

[0027] 出人意外的是,分子量和活性的关系对乳糖是不适用的。乳糖具有与蔗糖相同的分子量,但是,显示与通式 I 的活性化合物几乎没有活性。

[0028] 很有活性的多元醇可能因此被定义为那些具有低于 300 分子量的多元醇。有活性的多元醇具有的分子量是在 300 至 950 之间,乳糖除外。

[0029] 发明人进一步发现,如果这些多元醇和活性化合物的摩尔比不超过 10,甚至有活性和很有活性的多元醇与通式 I 的活性化合物均不会造成不希望产生的反应产物达到不可忍受的数量。如果有活性或很有活性的多元醇与通式 I 的活性化合物的摩尔比不高于 5,不希望的副反应产物的百分比甚至进一步减少。

[0030] 基于这些发现,根据本发明,技术问题已经得到解决,通过提供一种由两种配方制备的组合物,其中在第一种配方中,含有通式 I 的活性化合物与至多仅达临界水平的有活性或很有活性的多元醇,其中在第二种配方中,含有需要达到一种愉快味道的多元醇,但是没有药物化合物。由此,不希望的反应产物的形成被大大地消除,不愉快的味道被有效的减少或掩盖。

[0031] 问题的解决很不同于 EP0811374A1 的教导。该文件教导,在即时释放的西替立嗪成分引入剂型时和之后,剂型中应当基本上不含活性醇,因此,活性多元醇不得不排除在整个组合物之外。在 EP0811374A1 公开的醇履行的功能完全不同于本发明,即或者作为溶剂(低分子量醇如甲醇、乙醇、异丙醇和丙三醇)或者作为高分子量化合物(聚乙二醇)以利于伪麻黄碱的释放。在加入西替立嗪之前,低分子量的醇被除去以防止不希望的反应产物。

[0032] 根据本发明,活性多元醇可以以任意数量存在于第二层中。的确,根据本发明在第二种配方中具有小于 3000 分子量的固体多元醇的存在是改善口感的需要,其是可嚼或速溶的药物组合物所必需的。

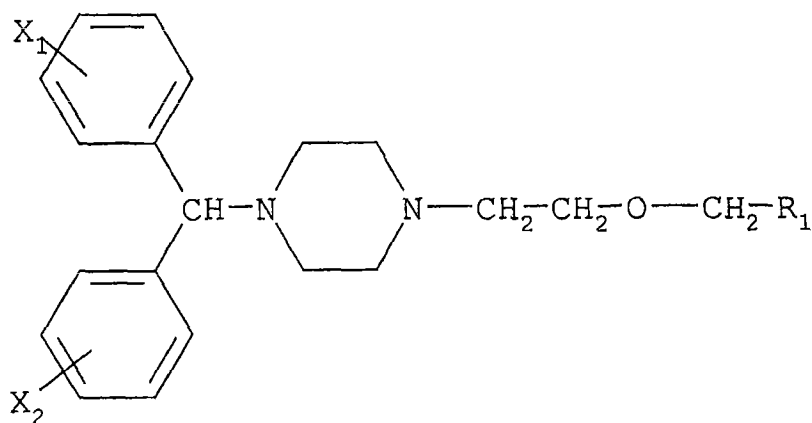
[0033] EP0811374A1 作为剂型没有涉及味道掩盖,因为它没有打算在口中分散,而是将其整体吞咽。

[0034] 因此,本发明涉及一种口服药物组合物,其含有至少两种分离的配方:

[0035] - 第一种配方,其中含有一种活性成分,选自于具通式 I 的 2-[4-(二苯基甲基)-1-哌嗪基]-乙酸及其酰胺。

[0036] 通式 I

[0037]



[0038] 其中,

[0039] R_1 是 $-COOH$ 基或 $-CONH_2$ 基,

[0040] X_1 和 X_2 各自表示氢原子、卤原子、直链或支链 C_1-C_4 的烷氧基或三氟甲基和它们药学上可接受的盐、几何异构体、对映异构体、非对映异构体及其混合物,其中多元醇和通式 I

的活性化合物之间的摩尔比超过 10 时,第一种配方中不含分子量小于 300 的多元醇;和
[0041] - 第二种配方,其中含有一种或多种分子量小于 3000 的固体多元醇并且不含任何药物。

[0042] 固体多元醇定义为一种多元醇,其在室温和大气压力下不是液体。

[0043] 在优选的实施方案中,在多元醇和通式 I 的活性化合物之间的摩尔比超过 10 时,第一种配方不含分子量小于 950 的多元醇,乳糖除外。因为乳糖与通式 I 活性化合物没有明显的反应性,因此它可以以高比例存在。

[0044] 在本发明的另一优选实施方案中,在多元醇和通式 I 的活性化合物之间的摩尔比超过 5 时,第一种配方不含分子量小于 300 的多元醇。

[0045] 在更优选的实施方案中,在多元醇和通式 I 的活性化合物之间的摩尔比超过 5 时,第一种配方不含分子量小于 950 的多元醇,乳糖除外。

[0046] 在甚至更优选的实施方案中,第一种配方不含分子量小于 300 的多元醇。

[0047] 在另一更优选的实施方案中,第一种配方不含分子量小于 950 的多元醇,乳糖除外。

[0048] 如在本发明使用的,术语通式 I 的活性化合物涉及 2-[4-(二苯基甲基)-1-哌嗪基]-乙酸和如上定义的通式 I 的酰胺和无毒的药学上可接受的盐、几何异构体、对映异构体、非对映异构体及其混合物(消旋体)。在优选的实施方案中,在第一种配方中的活性化合物是二盐酸西替立嗪,二盐酸左旋西替立嗪或二盐酸乙氟利嗪。

[0049] 术语药物包括通式 I 的活性化合物及其它的药物。

[0050] 优选的,口服药物组合物仅含有一种活性成分。

[0051] 在第二种配方中使用的多元醇是典型的具有减少通式 I 活性化合物苦味、改善制剂口感性质的那些。例如包括山梨醇、木糖醇、麦芽糖醇、葡萄糖、蔗糖、多糖和优选甘露糖。

[0052] 配方可以制备成粉剂、颗粒剂、溶液或混悬液。

[0053] 溶液或混悬液用以进行包衣。

[0054] 第一种和/或第二种配方也可以含有一种碱性(alcalinizing)物质,优选柠檬酸钠。这种物质进一步减少多元醇和通式 I 的活性化合物之间不希望的反应产物的产生。

[0055] 第一种配方可以含有一种或多种附加的赋形剂,如胶态无水二氧化硅、微晶纤维素、硬脂酸镁、调味香料、着色剂或其混合物。

[0056] 第一种配方也可以含有多元醇,条件是它们以不落入上述设定的在特别的摩尔比下的特别的分子量内。第一种配方还可进一步含有非多元醇的甜味剂如双氧噁噻嗪 K、天冬甜素、糖精、糖精钠、环磺酸盐。

[0057] 适合本发明使用的调味香料包括必需的油和合成的调味香料,如柑橘属果树油、果树香精、薄荷油、绿薄荷油、丁香油、冬绿树油、茴香、桉树等。本领域已知的其它人造调味剂也同样在本发明的范围内。

[0058] 通过本发明,其设计包括口服组合物的所有形式,包括片剂、口香糖、泡腾片和干糖浆。

[0059] 干糖浆定义为固体的制剂如粉剂或颗粒剂,目的是以这种形式或加入液体后口服给药。

[0060] 相应地,本发明在特定的实施方案中涉及双层片剂,其中,每一层是由其中一种配

方制备的。

[0061] 两种配方的粉末被单独地混合,然后在双层旋转片剂压制机中压制。

[0062] 术语压缩定义为由于压力的应用而使粉末床体积减少(参见“药物粉末压缩技术”(Pharmaceutical powder compaction technology)由 **Göran** Alderborn 和 Chryster **Nyström** 编辑, p. vii, Marcel Dekker, Inc., 纽约)。

[0063] 在另一实施方案中,本发明涉及三层片剂,其中惰性层分隔由这两种配方制备的层。

[0064] 也是根据本发明的进一步的片剂设计,包括如“三明治”的设计,其中由一种配方制备的内层在两边都由其它配方制备的层包衣,或者双层片具有其中一种配方制备的内核和由另一种配方制备的外壳,或者多层片包含更多的层,除了由第一种和第二种配方制备的第一和第二层外还包括其它层。

[0065] 本发明进一步的实施方案涉及一种干糖浆,其由两种配方制备成颗粒形式的混合物制备,一种含有通式 I 的活性化合物,一种含有多元醇。

[0066] 在这种情况下,粉末配方是单独地混合,然后单独地压缩、研磨和过筛,获得两种颗粒。这些颗粒混合在一起得到最终的产品。

[0067] 每种配方单独压缩对制备有效的干糖浆是优选的。

[0068] 术语压缩定义为通过粉末压紧,将粉末转变为一定形状的产品(参见“药物粉末压缩技术”(Pharmaceutical powder compaction technology)由 **Göran** Alderborn 和 Chryster **Nyström** 编辑, p. vii, Marcel Dekker, Inc., 纽约)。

[0069] 本发明还有进一步的实施方案涉及口香糖,例如由第一种配方和另外含有的树胶基质制备的内核,和由第二种配方制备的包衣组成。或者,口香糖可以由第二种配方和另外含有的树胶基质制备内核,和由第一种配方制备的包衣组成。

[0070] 本发明使用的用于制备口香糖的树胶基质可以是本领域已知的任何适合的树胶基质,包括天然与合成的树胶基质。

[0071] 根据本发明的所有组合物可以含有一种或多种附加的外包衣。

[0072] 当存在环糊精时,环糊精和通式 I 的活性物质摩尔比范围从 10 : 1 到 1 : 1。

[0073] 第一种配方和第二种配方的重量比为 1 : 20 到 20 : 1。

[0074] 根据本发明的组合物是可以在口中分散的,不需要摄入水,相反,在 EP0811374A1 中公开的剂型不得不用水吞咽。本发明的组合物是例如以口分散片的形式(片剂被放入口中,在吞咽之前它们迅速分散),它们可以是咀嚼的或预定为被咬碎或吮吸的。

[0075] 试验结果证明,根据本发明的在口中分散的组合物,其生物等效于吞咽剂型。

[0076] 优选的,根据本发明的组合物是即时释放的制剂,即,药物制剂不会或很少影响活性成分到作用部位的转运速度。

[0077] 另一实施方案涉及一种制备根据本发明组合物的方法,包括单独地制备第一种配方、第二种配方和联合这两种配方。这些配方是通过通常的技术获得的,如压制、直接压制、制粒、湿法制粒、包衣。该技术是本领域技术人员已知的。

[0078] 其它掩味技术可以在本发明中一起使用。掩味性能可以通过对一种或两种的配方应用掩味技术而获得。

[0079] 本发明通过以下实施例举例说明。

[0080] 实施例 1. 西替立嗪双层咀嚼片。

[0081] 两种配方分别制备。表 2 和表 3 给出了这些配方的组成。

[0082] 表 2. 双层片的二盐酸西替立嗪配方的组合物

[0083]

组分	组合物 (mg/片)
二盐酸西替立嗪	10.00
β 环糊精	82.50
双氧噁嗪嗪 K	3.50
胶态无水二氧化硅	1.10
微晶纤维素	43.86
调味香料	0.80
一水乳糖	55.00
着色剂	0.48
硬脂酸镁	2.76

[0084] 表 3. 双层片的甘露醇配方的组合物

[0085]

组分	组合物 (mg/片)
甘露醇	241.21
双氧噁嗪嗪 K	4.69
调味香料	1.00
着色剂	0.60
硬脂酸镁	2.50

[0086] 西替立嗪和甘露醇配方然后在旋转双层片压制机中压制 (如, Courtoy 292/43)。

[0087] 在 25°C -60% 相对湿度 (RH)、30°C -60% RH 和 40°C -75% RH 下将片剂置于铝/铝泡 (Alu/Alu blister) 和高密度聚乙烯 (HDPE) 瓶中 3 个月。表 4 给出了稳定性研究的结果。

[0088] 表 4. 西替立嗪咀嚼双层片的稳定性研究。

[0089]

包装	条件	西替立嗪(%)	反应产物(%)
HDPE 瓶	25°C - 60% RH	100.50	0.10
	30°C - 60% RH	100.00	0.20
	40°C - 75% RH	99.27	0.29
Alu/Alu 泡	25°C - 60% RH	96.28	0.10
	30°C - 60% RH	99.32	BLQ
	40°C - 75% RH	99.99	0.22

[0090] BLQ:低于定量的限度(= 0.1%)

[0091] 水含量、破损抵抗力、崩解时间、溶解动力学均被测定,所有的片剂,无论何种储存条件均满足规格。

[0092] 实施例 2. 西替立嗪干糖浆。

[0093] 两种配方单独制备。表 5 和 6 给出了这些配方的组合物。

[0094] 表 5. 干糖浆的二盐酸西替立嗪配方的组合物。

[0095]

组分	组合物		
	A	B	C
二盐酸西替立嗪	10.00	10.00	10.00
β 环糊精	82.50	82.50	82.50
双氧噁嗪 K	3.00	3.00	3.00
微晶纤维素	279.00	83.70	0.00
一水乳糖	0.00	195.30	0.00
柠檬酸钠	25.50	25.50	0.00
[0096] 共计	400.00	400.00	95.00

[0097] 表 6. 干糖浆的甘露醇配方的组合物。

[0098]

组分	组合物 (mg)
	D
甘露醇	399.60
调味香料	0.40
共计	400.00

[0099] 配方 A、B、C 和 D 被单独地压制、研磨和过筛, 得到颗粒 A'、B'、C' 和 D'。根据表 7 描述的比例, 干糖浆的最终组合物通过混合颗粒 A'、B'、C' 和 D' 得到。

[0100] 表 7. 干糖浆组合物

[0101]

组合物	组分 (mg)			
	A'	B'	C'	D'
E	400.00	0.00	0.00	400.00
F	0.00	400.00	0.00	400.00
G	0.00	0.00	95.00	404.50
H	100.00	0.00	0.00	200.00

[0102] 在 25°C -60% RH、30°C -60% RH 和 40°C -75% RH 下将干糖浆置于铝 / 铝泡中 10 周。表 8 给出了在制剂中测定的不希望反应产物的百分比。

[0103] 表 8. 10 周后在干糖浆中不希望的反应产物的百分比。

[0104]

组合物	条件	反应产物 (%)
E	25°C - 60 % RH	0.00
	30°C - 60 % RH	0.00
	40°C - 75 % RH	0.26
F	25°C - 60 % RH	0.00
	30°C - 60 % RH	0.00
	40°C - 75 % RH	0.31
F	25°C - 60 % RH	0.00
	30°C - 60 % RH	0.06
	40°C - 75 % RH	0.34
G	25°C - 60 % RH	0.03
	30°C - 60 % RH	0.04
	40°C - 75 % RH	0.30

[0105] 所有的配方均满足规格。

[0106] 实施例 3. 西替立嗪口香糖。

[0107] 在表 9 给出了一种口香糖的组合物,其由含有通过压制获得的西替立嗪的内核和含有多元醇的包衣组成。

[0108] 表 9. 口香糖的组合物。

[0109]

组分	组合物 (mg)
内核:	
盐酸西替立嗪	10.00
β 环糊精	100.00
树脂基质	660.00
天冬甜素	3.00
双氧噁嗪嗪 K	2.00
胶态二氧化硅	30.00
滑石粉	30.00
硬脂酸镁	20.00
甜味剂	65.00
调味香料	80.00
包衣:	
木糖醇	382.50
甘露醇	85.00
聚乙二醇 6000	10.00
二氧化钛	10.00
阿拉伯胶	10.00
调味香料	2.50
巴西棕榈蜡	0.0015

[0110] 如同双层片和干糖浆,口香糖符合稳定性的要求。