



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 57615

(13) C2

(51) 7 A61K9/46,31/495

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ТВЕРДА ШИПУЧА ШВИДКОРОЗЧИННА КОМПОЗИЦІЯ ЦЕТИРИЗИНУ

1

2

(21) 2000106082

(22) 20 03 1999

(24) 16 06 2003

(86) PCT/DE99/00799, 20 03 1999

(31) 198 14 256 0

(32) 31 03 1998

(33) DE

(46) 16 08 2003, Бюл. № 6, 2003 р.

(72) Трпттхарт Вольфрам, АТ, Піскерніг Маріо
Андре, АТ

(73) АСТА МЕДІКА АКЦІЕНГЕЗЕЛЬШАФТ, DE

(56) WO A1 9534283 21 12 1995

WO A1 9523591 08 09 1995

WO A1 9410994 26 05 1994

(57) 1 Тверда шипуча швидко розчинна композиція для перорального застосування, що включає активну речовину та основу, яка відрізняється тим, що як активну речовину вона містить цетиризин або його фармацевтично сумісні солі та шипучу основу, що складається з принаймні однієї органічної придатної для внутрішнього споживання кислоти та/або її солей, карбонатів або гідрокарбонатів лужних або лужноземельних металів і, залежно від умов, фармацевтично придатні допоміжні речовини

2 Шипуча композиція за п 1, яка відрізняється тим, що має форму розчинних таблеток, таблеток для диспергування або розчинних гранулятів

3 Шипуча композиція за п 1 або 2, яка відрізняється тим, що містить від 5 мг до 20 мг цетиризину або його фармацевтично активних солей та 50-5000 мг, в оптимальному варіанті – 500 - 3000 мг шипучої основи

4 Шипуча композиція за будь-яким з пп 1-3, яка відрізняється тим, що шипуча основа складається з суміші гідрокарбонату натрію, карбонату натрію та органічної, придатної для внутрішнього споживання кислоти

5 Шипуча композиція за п 4, яка відрізняється тим,

що шипуча основа в оптимальному варіанті складається з 50 - 2000 мг гідрокарбонату натрію, 20 - 200 мг карбонату натрію, а також 20-1500 мг лимонної кислоти та/або 20-500 мг винної кислоти

6 Шипуча композиція за будь-яким з пп 1-3, яка відрізняється тим, що шипуча основа містить суміш карбонату кальцію та органічної, придатної для внутрішнього споживання кислоти

7 Шипуча композиція за п 6, яка відрізняється тим, що шипуча основа в оптимальному варіанті містить 100-500 мг іонів кальцію у формі карбонату кальцію та 20-1500 мг лимонної кислоти та/або її солей

8 Шипуча композиція за будь-яким з пп 1-3, яка відрізняється тим, що шипуча основа складається з суміші з карбонату кальцію, гідрокарбонату натрію, карбонату натрію та органічної, придатної для внутрішнього споживання кислоти

9 Шипуча композиція за п 8, яка відрізняється тим, що шипуча основа в оптимальному варіанті містить 50-500 мг гідрокарбонату натрію, 20-100 мг карбонату натрію, 50-750 мг карбонату кальцію і 100-1500 мг лимонної кислоти та/або її солей

10 Шипуча композиція за п 1, яка відрізняється тим, що як органічні, придатні для внутрішнього споживання кислоти вона містить винну кислоту, яблучну кислоту, фумарову кислоту, адипінову кислоту, бурштинову кислоту, аскорбінову кислоту, малеїнову кислоту або лимонну кислоту

11 Шипуча композиція за п 10, яка відрізняється тим, що в оптимальному варіанті вона містить лимонну кислоту

12 Шипуча композиція за п 1, яка відрізняється тим, що до її складу можуть входити додаткові ароматизатори та підсолоджувачі, а також відомі фармацевтичні допоміжні речовини, такі як поліетиленгліколь, бензоат натрію, адипінова кислота, діоксид кремнію

Даний винахід стосується твердих шипучих швидко розчинних композицій цетиризину у формі розчинних таблеток, таблеток для диспергування або розчинних гранулятів

Цетиризин - похідну 4-(дифенілметил)-піперизино-алкокої-оцтової кислоти з протиапергічною і спазмолітичною дією — описано у патенті EP 058 146 У патентах EP 294

(13) C2

(11) 57615

(19) UA

993, WO92/02212 та EP 357 369 заявлено композиції цетиризину для регульованого або безперервного вивільнення цетиризину у формі таблеток та капсул. Композиції для перорального або назального застосування, наприклад, у формі мікстури від кашлю, описано у патенті WO94/08551.

Розчини цетиризину, застосовувані як краплі для очей та носа, описано у патенті EP 805 203. Відомості про форми для перорального застосування, вкриті принаймні одним шаром легкого ароматизатора, такого як ментол (WO94/25009), а також висушені заморожуванням дозовані форми з вкритою смаковою оболонкою основою (EP 636 365) можна знайти у патентній літературі.

У патенті EP 548 356 заявлено таблетки, що складаються з мікрочастинок, зі швидкістю розчинення у ротовій порожнині або на язичку менше ніж 60 секунд, які містять активну речовину у формі мікрочастинок або мікрогранул, вкритих оболонкою, зокрема, для приховування смаку.

У патенті WO95/07070 описано шипучий гранулят для одержання фармацевтичної композиції на основі карбонату кальцію та лимонної кислоти, причому 5-20 масових частин лимонної кислоти заміщено принаймні однією іншою придатною для внутрішнього споживання кислотою, такою як яблучна кислота.

У патенті EP 636 364 описано дозовану форму, яка дуже швидко розчиняється і складається з частинок активної речовини, вкритих речовиною, що приховує смак, розчинним у воді вуглеводнем, що піддається комбінуванню, та в'язким матеріалом.

Розчинення таблетки відбувається за 30 секунд з моменту перорального приймання, коли пацієнт ковтає вкриті оболонкою частинки активної речовини, до вивільнення активної речовини. Як вуглеводи застосовують, наприклад, маніт, декстрозу або лактозу, а як речовину, що приховує смак - ацетат целюлози або гідропропілметилцелюлозу.

У патентах EP 525 388 заявлено смоктальні або жувальні таблетки, які, як правило, містять двоосновну сіль лужного або лужноземельного металу триосновної, придатної для внутрішнього споживання органічної кислоти,

зокрема, лимонної кислоти, а також - в оптимальному варіанті - лише частково прореаговану з сіллю лужного та/або лужноземельного металу, придатну для внутрішнього споживання органічну кислоту, зокрема, яблучну кислоту, та інші допоміжні речовини. Таким чином має бути зменшений прісний присмак уже відомих смоктальних або жувальних таблеток. Особливо докладно описане уникнення крейдяного смаку смоктальних або жувальних таблеток з мінеральними речовинами. Однак зменшення гіркого смаку не спостерігали.

Цетиризингідрохлорид як активна речовина має дуже гіркий смак і є не дуже підходящим для твердих швидкорозчинних композицій. Таким чином, шипучі композиції цетиризину також не є

відомими для даного рівня техніки.

Однак з різних причин виникає потреба у постачанні на ринок фармацевтичних шипучих композицій у формі розчинних таблеток та таблеток для диспергування, зокрема, на кальцієвмісній основі. З одного боку, зокрема, літні люди можуть мати проблеми з прийманням таблеток, а з іншого боку - іон^{4/е} багато пацієнтів з дисфагею.

Деякі шипучі швидкорозчинні композиції також мають ту перевагу, що вони є зручними завдяки тому, що їх можна приймати без додавання рідини.

Одночасне додавання мінеральної речовини кальцію з антигістамінами має велику перевагу при лікуванні від алергічних захворювань.

Особливі проблеми пов'язані з приховуванням гіркого смаку цетиризину.

Так, водний розчин цетиризингідрохлориду має неприємний гіркий смак.

Через додавання придатних речовин, що приховують смак, таких як, наприклад, описані у патентах EP 636 364 або US 5,178,878, спосіб одержання стає складнішим. До того ж, значно ускладнюється здатність до диспергування мікроінкапсульованих активних речовин.

Недолік також полягає у тому, що для приготування подібної композиції, крім власне активної речовини, вимагається багато допоміжних речовин.

У даний час на ринку є вкриті оболонкою таблетки, а також розчини для перорального приймання. Шар оболонки при цьому служить для приховування гіркого смаку. Розчини містять велику кількість сорбіту (450мг сорбіту на 1мг цетиризину).

В основі даного винаходу лежить задача приготування нових терапевтично вигідних твердих шипучих швидкорозчинних композицій цетиризину.

Ця задача вирішується завдяки даному винаходові, предметом якого є тверді шипучі швидкорозчинні композиції для перорального застосування, що містять цетиризин або його фармацевтичне сумісні солі, шипучу основу, що складається з принаймні однієї органічної, придатної для внутрішнього споживання кислоти та/або її солі, карбонатів або гідроксидів лужних або лужноземельних металів і, залежно від умов, фармацевтичне придатних допоміжних речовин.

Через додавання води до розчинних таблеток або таблеток для диспергування згідно з винаходом, або розчинних гранулятів, при утворенні газу CO₂ виникає розчин або суспензія, які дуже легко можуть приймати навіть пацієнти з дисфагею.

Цей розчин несподівано виявився приємним на смак. Він особливо виявляє себе у кальцієвмісних шипучих композиціях у розчинній формі.

Швидкорозчинну таблетку можна застосовувати для розчинення прямо у ротовій порожнині.

Швидке вивільнення активної речовини має при цьому особливе значення для забезпечення

швидкого початку дії

Для даного рівня техніки відомими є шипучі композиції для різних активних речовин та вітамінів. Ці шипучі композиції, як правило, містять засіб, здатний вивільнювати CO_2 , а також засіб, що індукує вивільнення CO_2 . Як засіб, здатний вивільнювати CO_2 , переважно застосовують карбонати або гідрокарбонати лужних металів, такі як карбонат натрію або гідрокарбонат натрію. Як засіб, що індукує вивільнення CO_2 , застосовують придатні для внутрішнього споживання органічні кислоти або їхні кислі солі, які існують у твердій формі і без передчасного виділення CO_2 з активною речовиною та іншими допоміжними речовинами можуть бути сформовані у грануляти або таблетки. Як придатні для внутрішнього споживання органічні кислоти застосовують, наприклад, винну кислоту, яблучну кислоту, фумарову кислоту, адипінову кислоту, бурштинову кислоту, аскорбінову кислоту, малеїнову кислоту або лимонну кислоту.

Фармацевтично придатними солями кислот є, наприклад, існуючі у твердій формі солі багатоосновних кислот, у яких є наявною принаймні ще одна кислотна функція, такі як натрійгідро- або динатрійгідрофосфат або мононатрій-або динатрійцитрат.

Несподівано було встановлено, що окреме застосування шипучої системи, зокрема, на основі кальцію, веде до приховування смаку активної речовини цетиризину.

При цьому для приховування гіркої смаку цетиризину не вимагається описане дороге покриття окремих кристалів активної речовини. Завдяки цьому вперше з'являється можливість одержання шипучих композицій для дуже добре діючої при алергічних захворюваннях речовини - цетиризину.

Спеціалісти досі не розробляли подібних твердих швидко розчинних композицій цетиризину, оскільки цьому, насамперед, заважав гіркий смак цетиризину.

Ретельні дослідження, наприклад, показали, що 10 мг цетиризину, розчинені у 80 мл води, мають гіркий смак (Фігура 1). Якщо композицію згідно з винаходом розчиняють в однаковій кількості води, то розчин має приємний смак і без проблем може прийматися пацієнтами, завдяки чому значно поліпшується його сприйняття.

Цетиризин за хімічною структурою є органічною кислотою, яка може вести до стимуляції H_2 -рецепторів, а отже, до посилення виділення шлункового соку. Буферна дія шипучої композиції згідно з винаходом дозволяє уникнути появи побічних ефектів.

Даний винахід в оптимальному варіанті стосується шипучих композицій цетиризину з шипучою основою з

а) Суміші карбонату кальцію з органічною, придатною для внутрішнього споживання

кислотою

б) Суміші карбонату кальцію, карбонату натрію, гідрокарбонату натрію та органічної, придатної для внутрішнього споживання кислоти.

в) Суміші гідрокарбонатів натрію, карбонату натрію та органічної, придатної для внутрішнього споживання кислоти.

Цетиризинова розчинна таблетка або таблетка для диспергування або, відповідно, розчинний гранулят містить від 5 мг до 20 мг цетиризину і 50-5000 мг, в оптимальному варіанті - 500-3000 мг шипучої основи.

Шипуча основа в оптимальному варіанті містить 100-500 мг іонів кальцію у формі карбонату кальцію і 20-1500 мг лимонної кислоти та/або її солей. У ще одній оптимальному втіленні шипуча основа містить 50-2000 мг гідрокарбонату натрію, 20-200 мг карбонату натрію, а також 20-1500 мг лимонної кислоти та/або 20-500 мг винної кислоти. Ще одна оптимальна композиція шипучої основи складається з 50-500 мг гідрокарбонату натрію, 20-100 мг карбонату натрію та 50-750 мг карбонату кальцію і 100-1500 мг лимонної кислоти.

Диспергування таблетки цетиризину для диспергування згідно з винаходом так само веде до утворення CO_2 , що ще більше прискорює розчинення таблетки.

Що стосується розчинної таблетки, то при цьому спостерігають зменшення шипучої дії.

Одержання розчинної таблетки / таблетки для диспергування здійснюють знайомим способом одержання шипучих основ. Способом відокремлених шарів відбувається гранулювання кислих компонентів з розчином, наприклад, лимонної кислоти у воді або полівінілпіролідону у воді або спирті. Для кальцієвої складової також домішують карбонат кальцію, що піддається безпосередньому таблетуванню. Карбонат-гідрокарбонат натрію, а також компоненти карбонатів лужноземельних металів також можуть бути гранульовані окремо. У гомогенному стані вводять інші допоміжні речовини для таблетування і масу таблетують на відповідному пресі.

Відповідний продукт одержують також іншим способом, таким як спиртове гранулювання кислих та лужних компонентів з розчинами в'язючих речовин, наприклад, полівінілпіролідону (PVP) або цукрових спиртів. Неодноразово були описані й інші способи гранулювання, наприклад, топогрануляція.

Композиції цетиризину згідно з винаходом можуть містити додаткові ароматизатори та підсолоджувачі, а також відомі фармацевтичні допоміжні речовини, такі як поліетилевоїкіль, бензоат натрію, адипінова кислота та діоксид кремнію.

Композиції згідно з винаходом докладніше пояснено на прикладах, які, однак, не обмежують винахід.

Приклад 1		мг	Шипуча таблетка	Мальтодекстрин	15	
				Аспартам	3	
				Ароматизатор	<u>20</u>	
					<u>2270</u>	
Цетиризин HCl		10		Приклад 7		мг
Шипуча основа		890				
Маніт FG		60				Таблетка для диспергування
Фарматоза DCL 21		70		Цетиризин		5
Аромат перцевої м'яти		<u>10</u>		Карбонат кальцію		500
		<u>1040</u>		Полівінілпіролідон		20
Складові шипучої основи				Лимонна кислота		270
Лимонна кислота		558,5		Авіцел		20
Гідрокарбонат натрію		200		Мальтодекстрин		18
Карбонат натрію		100		Ксиліт		500
Цитрат натрію		0,5		Аспартам		2
Аскорбінова кислота		25		Сахарин-натрій		1
Сахарин-натрій		<u>6</u>		Ароматизатор		15
		<u>890</u>		Кукурудзяний крохмаль		<u>60</u>
						<u>1411</u>
Приклад 2		мг	Розчинна таблетка	Приклад 8		мг
Цетиризин		10				Таблетка для диспергування
Гідрокарбонат натрію		200		Цетиризин		10
Лимонна кислота		443		Карбонат кальцію		500
Аскорбінова кислота		25		Полівінілпіролідон		17
Карбонат натрію		100		Лимонна кислота		160
Сахарин-натрій		6		Авіцел		15
Маніт		60		Маніт		430
Лактоза		<u>70</u>		Мальтодекстрин		18
		<u>914</u>		Аспартам		2
				Ароматизатор		<u>15</u>
Приклад 3		мг	Розчинний гранулят			<u>1167</u>
Цетиризин		10		Приклад 9		мг
Гідрокарбонат натрію		200				Таблетки для диспергування
Лимонна кислота		730		Цетиризин		10
Карбонат кальцію		230		Карбонат кальцію		300
Аскорбінова кислота		25		Лимонна кислота		32
Карбонат натрію		50		Авіцел		17
Сахарин-натрій		4		Маніт		250
Маніт		60		Мальтодекстрин		6
Лактоза		<u>70</u>		Аспартам		1
		<u>1379</u>		Затверджена рицинова олія		21
				Ароматизатор		<u>8</u>
Приклад 4		мг	Розчинна таблетка			<u>645</u>
Цетиризин		5		Приклад 10		мг
Гідрокарбонат натрію		200				придатні для жування
Винна кислота		454		Цетиризин		5
Карбонат натрію		100		Карбонат кальцію		750
Сахарин-натрій		6		Етоцел		37
Маніт		100		Аерозил		100
Лактоза		<u>40</u>		Маніт		1130
		<u>905</u>		Лимонна кислота		123
				Мальтодекстрин		23
Приклад 5		мг	Розчинна таблетка	Авіцел		87
Цетиризин		10		Аспартам		5
Гідрокарбонат натрію		186		Аромат перцевої м'яти		8
Лимонна кислота		491		Аромат апельсина		70
Карбонат кальцію		130				<u>2338</u>
Аспартам		6		Приклад 11		мг
Карбонат натрію		35				придатні для жування
Маніт		<u>120</u>		Цетиризин		10
		<u>978</u>		Карбонат кальцію		750
				Етоцел		37
Приклад 6		мг	Розчинний гранулят	Аерозил		100
Цетиризин		10		Маніт		1130
Карбонат кальцію		750				Таблетки для диспергування
Лимонна кислота		805				
Авіцел		42				
Маніт		625				

Продовження прикладу 11

Лимонна кислота	123
Мальтодекстрин	23
Авіцел	87
Аспартам	5
Аромат перцевої м'яти	8
Аромат апельсина	70
	<u>2342</u>

Аспартам	5
Аромат перцевої м'яти	8
Аромат апельсина	70
	<u>2338</u>

Приклад 12

Цетиризин	5
Карбонат кальцію	750
Eudragit E	37
Аерозил	100
Маніт	1130
Лимонна кислота	123
Мальтодекстрин	23
Авіцел	87

придатні для
жування
Таблетки для
диспергування

мг	5
	750
	37
	100
	1130
	123
	23
	87

Приклад 13

Цетиризин	10
Карбонат кальцію	750
Етоцел	37
Аерозил	100
Маніт	1130
Лимонна кислота	123
Мальтодекстрин	23
Авіцел	87
Аспартам	5
Аромат перцевої м'яти	8
Аромат апельсина	70
	<u>2343</u>

придатні для
жування
Таблетки для
диспергування

мг

Фіг. 1

ВИПРОБУВАННЯ НА СМАК КОМПОЗИЦІЙ
ЦЕТИРИЗИНУ СЕРЕД СПОЖИВАЧІВ

Випробування на смак композицій

Зразок А = 10 мг цетиризину + 100 мг лимонної кислоти

Зразок Б = 10 мг цетиризину + 100 мг мальтодекстрину + 100 мг лимонної кислоти

Зразок В = 10 мг цетиризину + 100 мг мальтодекстрину + 100 мг лимонної кислоти + 100 мг Етоцелу

Зразок Г = 10 мг цетиризину + 100 мг мальтодекстрину + 100 мг лимонної кислоти + 100 мг Етоцелу + 100 мг Аерозилу

