

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 9/24

## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00137356.0

[43]公开日 2001年7月11日

[11]公开号 CN 1302605A

[22]申请日 2000.12.20 [21]申请号 00137356.0

[30]优先权

[32]1999.12.20 [33]US [31]60/172752

[71]申请人 先灵公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 W·K·P·曹

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 钟守期

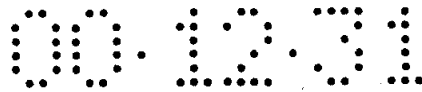
权利要求书5页 说明书18页 附图页数0页

[54]发明名称 缓释的口服给药组合物

[57]摘要

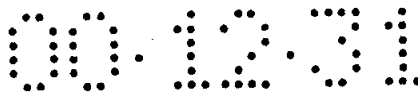
公开了一种压制双层固体组合物,含有(a)快速释放的第一层,该层含有抗变应性有效量的去氯雷他定和至少一种可药用赋形剂,和(b)含有有效量的鼻减充血剂和可药用缓释剂的缓慢释放的第二层,其中该组合物含有小于约2%的去氯雷他定降解产物。

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



## 权 利 要 求 书

1. 压制双层固体组合物, 含有(1)第一层, 该层含有抗变应性有效量的去氯雷他定(desloratadine)和去氯雷他定保护量的可药用水不溶性碱式钙、镁或铝盐, 或去氯雷他定保护量的至少一种可药用抗氧化剂; 和(2)第二层, 该层含有有效量的假麻黄碱或其盐, 和可药用赋形剂, 以及可任选的去氯雷他定保护量的可药用抗氧化剂。  
5
2. 压制双层固体组合物, 含有(1)第一层, 该层含有抗变应性有效量的去氯雷他定和去氯雷他定保护量的至少一种可药用抗氧化剂; 和(2)第二层, 该层含有有效量的假麻黄碱或其盐, 和可药用赋形剂, 以及去氯雷他定保护量的可药用抗氧化剂。  
10
3. 压制双层固体组合物, 含有(1)第一层, 该层含有抗变应性有效量的去氯雷他定和去氯雷他定保护量的可药用水不溶性碱式钙、镁或铝盐; 和(2)第二层, 该层含有有效量的假麻黄碱或其盐。  
15
4. 压制双层固体组合物, 含有(a)快速释放的第一层, 该层含有抗变应性有效量的去氯雷他定和至少一种可药用赋形剂, 和(b)含有有效量计的鼻减充血剂和可药用赋形剂的缓释的第二层, 其中去氯雷他定降解产物的总量小于约2%。  
20
5. 上述任一权利要求所述的压制双层固体组合物, 其中第一层是快速释放层而第二层是含有可药用缓释剂的缓释层。
6. 权利要求5的压制双层固体组合物, 其中鼻减充血剂是假麻黄碱或其可药用盐。
7. 上述任一权利要求所述的压制双层固体组合物, 其中在37°C在约45分钟内, 至少约80%的假麻黄碱溶于0.1NHCl溶液中。  
25
8. 上述任一权利要求所述的压制双层固体组合物, 其中在25°C和60%相对湿度下长时间贮存后, N-甲酰基去氯雷他定的含量小于约0.5%。
9. 权利要求1或2的压制双层固体组合物, 其中在每一层中存在约0.1%—约10%的可药用抗氧化剂。
10. 上述任一权利要求所述的压制双层固体组合物, 其中在第一层中



的抗变应性有效量的去氯雷他定是约 2.5 毫克。

11. 上述任一权利要求所述的压制双层固体组合物，其中在第一层中抗变应性有效量的去氯雷他定是约 5.0 毫克。

12. 权利要求 1 或 2 的压制双层固体组合物，其中有两种可药用抗氧化剂存在于去氯雷他定层中。

13. 权利要求 1 或 3 的压制双层固体组合物，其中快速释放的第一层含有：

<u>成分</u>	<u>毫克/组合物</u>
微粒化的假麻黄碱	2.5
玉米淀粉	11.0
磷酸氢钙二水合物	53.0
微晶纤维素	30.22
滑石粉	3.0
FD & C Blue No.2 Aluminum 色淀	0.28
总重：	100 毫克

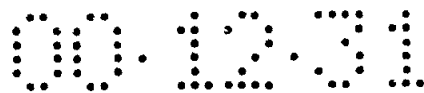
并且其中，缓释层含有：

<u>成分</u>	<u>毫克/组合物</u>
硫酸假麻黄碱	120.0
羟丙基甲基纤维素	105.0
微晶纤维素	100.0
聚维酮	18.0
二氧化硅	5.0
硬脂酸镁	2.0
总重	350.0 毫克。

14. 权利要求 1 或 3 的压制双层固体组合物，其中，快速释放的第一层含有：

<u>成分</u>	<u>毫克/组合物</u>
微粒化的去氯雷他定	2.5
玉米淀粉	18.0

10



微晶纤维素	70.35-71.35
乙二胺四乙酸二钠	5.0
柠檬酸	0-1.0
滑石粉	3.0
FD + C Blue No.2 Aluminum 色淀	0.28
总重	100.00

并且其中, 缓释层含有:

<u>成分</u>	<u>毫克/组合物</u>
硫酸假麻黄碱	120.0
羟丙基甲基纤维素 2208	105.0
微晶纤维素	103.5
乙二胺四乙酸二钠	3.5
羟丙基甲基纤维素 2910	10.5
二氧化硅	5.0
硬脂酸镁	2.0
总重	350.0

15. 压制的双层固体组合物, 含有(1)第一层, 该层含 2.5 毫克或 5.0 毫克去氯雷类他定和去氯雷他定保护量的可药用水不溶性碱式钙、镁或铝盐, 和(2)第二层, 该层含 120 毫克假麻黄碱或其盐, 和可药用赋形剂。

5 16. 一种压制双层固体组合物, 含有(1)第一层, 该层含 2.5 毫克或 5.0 毫克去氯雷类他定和去氯雷他定保护量的至少一种可药用抗氧化剂; 和(2)第二层, 它含 120 毫克假麻黄碱或其盐、可药用赋形剂, 和去氯雷他定保护量的可药用抗氧化剂。

10 17. 权利要求 15 或 16 的压制双层固体组合物, 其中在第一层中去氯雷他定的含量是约 2.5 毫克。

18. 权利要求 15 或 16 的压制双层固体组合物, 其中在第一层中的去氯雷他定的含量是约 5.0 毫克。

19. 权利要求 1 或 3 的压制双层固体组合物, 其中快速释放的第一层含有:

去氯雷他定快速释放层:

<u>成 分</u>	<u>毫克/组合物</u>
微粒化的去氯雷他定	5.0
玉米淀粉 NF/Ph.Eur.	11.0
磷酸氢钙二水合物 USP/Ph.Eur.	53.0
微晶纤维素 NF/Ph.Eur./JP	27.72
滑石粉 USP/Ph.Eur.	3.0
FD & C Blue No.2 Aluminum 色淀 5627	0.28
纯净水 USP/Ph.Eur.	余量
总重	100.00

和

硫酸假麻黄碱缓释层

<u>成 分</u>	<u>毫克/组合物</u>
硫酸假麻黄碱 USP	120.0
羟丙基甲基纤维素 2208, 100000cps USP/Ph.Eur.	105.0
微晶纤维素 NF/PH.Eur./JP	100.0
聚维酮 USP/Ph.Eur./JP	18.0
二氧化硅 NF	5.0
硬脂酸镁 NF/Ph.Eur.JP(Non-Bovine)	2.0
纯净水 USP/Ph.Eur.	适量
乙醇 USP/3A Alcohol	余量
总重	350.0
药片总重	450.0.

20. 权利要求 1 或 2 的压制双层固体组合物, 其中, 快速释放的第一

5 层含有:

去氯雷他定快速释放层:

<u>成 分</u>	<u>毫克/组合物</u>
微粒化的去氯雷他定	5.0
玉米淀粉 NF/Ph.Eur.	36.0

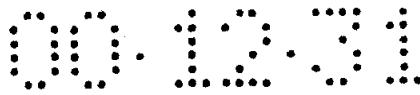
微晶纤维素 NF/Ph.Eur./JP	140.7-142.7
乙二胺四乙酸二钠	10.0
柠檬酸	0-2.0
滑石粉 USP/Ph.Eur.	6.0
FD & C Blue No.2 Aluminum 色淀 5627	0.30
纯净水 USP/Ph.Eur.	余量
总重	200.00

和

硫酸假麻黄碱缓释层

<u>成分</u>	<u>毫克/组合物</u>
硫酸假麻黄碱 USP	120.0
羟丙基甲基纤维素 2208,100000cps USP/Ph.Eur.	105.0
微晶纤维素 NF/PH.Eur./JP	103.5
羟丙基甲基纤维素 2910	10.5
乙二胺四乙酸二钠	3.5
二氧化硅 NF	5.0
硬脂酸镁 NF/Ph.Eur.JP(Non-Bovine)	2.5
纯净水 USP/Ph.Eur.	适量
乙醇 USP/3A Alcohol	余量
总重	350.0
药片总重	550.0.

21. 上述任一权利要求所述的压制双层固体组合物, 其中去氯雷他定降解产物的总量小于约 2%。



## 说明书

### 缓释的口服给药组合物

5 本发明涉及一种双层缓释口服给药组合物，在一层中含有鼻减充血剂如假麻黄碱和在第二层中含有非镇静抗组胺药去氯雷他定(desloratadine)，并且具有小于约 2%的去氯雷他定降解产物。本发明的口服给药组合物用于治疗表现出与变应性和/或炎症性疾病(例如普通感冒)相关的征兆和症状、以及

10 与皮肤或呼吸道的变应性和/或炎症性疾病(例如皮炎、变应性鼻炎、季节性变应性鼻炎和鼻充血、上呼吸道疾病、变应性鼻炎和鼻充血)相关的征兆和症状的病人。

去氯雷他定也称为去乙酰基氯雷他定(descarbethoxyloratadine)，作为一种用于抗变应性试剂的非镇静抗组胺药，在美国专利 US 4 659 716 中做了描述。美国专利 US 5 595 997 公开了使用去氯雷他定治疗季节性变应性

15 鼻炎症状的方法和组合物。

美国专利 US 4 990 535 和 5 100 675 公开了一种一天给药两次的缓释包衣片，其中该片剂包衣含有去乙酰基氯雷他定和一种亲水聚合物以及聚乙二醇，而该片剂的芯含有扑热息痛、假麻黄碱或其盐、可膨胀亲水性聚合物和可药用赋形剂。

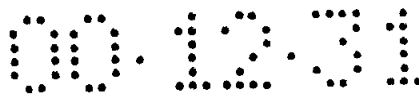
20 美国专利 US 5 314 697 公开了一种缓释片剂，包括含有硫酸假麻黄碱的基质芯和含有氯雷他定的包衣。

现有技术没有公开过本发明的每天给药二次的非膜包衣的口服给药组合物。

需要成功的开发一种一天两次的去氯雷他定-假麻黄碱制剂，但要求

25 1)假麻黄碱成分的释放速率分布为约 12 小时，同时保持去氯雷他定的安全性和有效性，和 2)由于去氯雷他定与在假麻黄碱层中与去氯雷他定不相容的赋形剂之间相互反应形成的杂质最少。

获得一种基本上没有去氯雷他定杂质和其它多晶型物的稳定的、缓释的去氯雷他定-假麻黄碱产品，当服药是基于一天两次或一天一次来治疗、



处理和/或缓解与普通感冒以及皮肤或上和下呼吸道的变应性和/或炎症性病  
5 病症如季节性、变应性鼻炎和鼻充血相关的征兆和症状时，该产品具有有效性和安全性。这对于增进病人的依从性，是很需要的。

我们发现：在现有技术中公开的赋形剂存在下，去氯雷他定会褪色和  
5 降解。我们发现：(a)当在去氯雷他定层中避免使用酸性赋形剂时和当去氯雷他定与含有去氯雷他定保护剂量的可药用碱式盐的可药用载体介质结合在一起使用时，或(b)当去氯雷他定保护剂量的可药用抗氧化剂存在于至少一层中而优选至少一种所述抗氧化剂存在于双层药片的每一层中时，这些问题基本上被解决。

10 因此，本发明提供压制双层固体组合物，含有(1)快速释放的第一层，该层含有抗变应性有效量的去氯雷他定和去氯雷他定保护量的可药用水不溶性碱式钙、镁和铝盐，或去氯雷他定保护量的至少一种可药用抗氧化剂；和(2)缓释的第二层，该层含有有效量的假麻黄碱或其盐和可药用缓释剂，以及可任选的去氯雷他定保护量的可药用抗氧化剂。

15 因此，在一个优选的实施方案中，本发明提供压制双层固体组合物，含有(1)一层：快速释放的第一层，含有抗变应性有效量的去氯雷他定和去氯雷他定保护量的可药用水不溶性碱式钙、镁、或铝盐，和(2)另一层：缓释的第二层，含有有效量的假麻黄碱或其盐和可药用缓释剂。

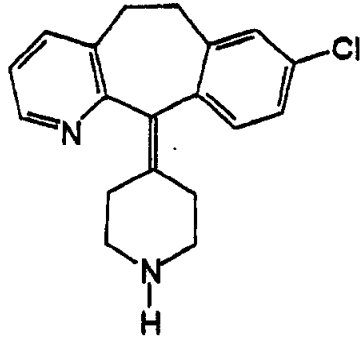
20 当本发明组合物在约 25°C 和约 60%相对湿度长期贮存如约 18 个月时，该药物组合物含有小于约 2.0%的去氯雷他定分解物如 N-甲酰基去氯雷他定(见图中式 I)。

25

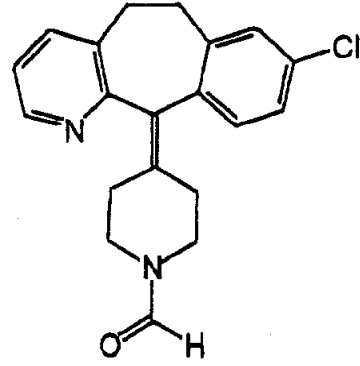
30



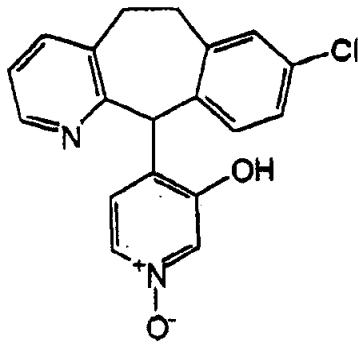
图



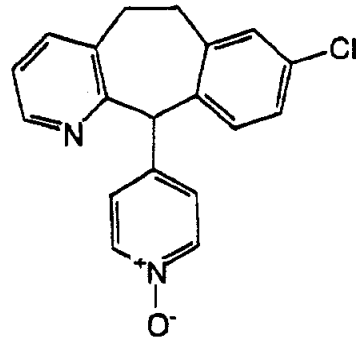
I



II

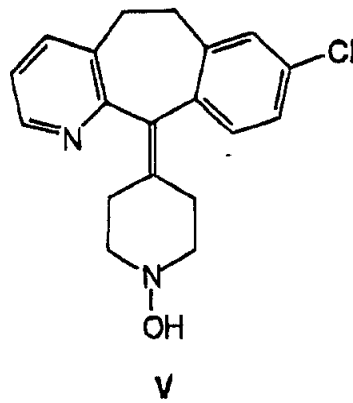


III

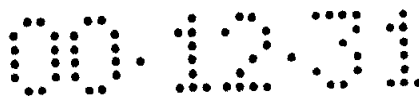


IV

10



V



在一个优选的实施方案中，本发明提供压制双层固体组合物，含有：

(a)快速释放的第一层，含有：

<u>成分</u>	<u>毫克/组合物</u>
微粒化的去氯雷他定	2.5
玉米淀粉	11.0
磷酸氢钙二水合物	53.0
微晶纤维素	30.22
滑石粉	3.0
FD & C Blue No.2 Aluminiuml 色淀	0.28
第一层总重	约 100

和

(b)缓释的第二层，含有：

<u>成分</u>	<u>毫克/组合物</u>
硫酸假麻黄碱	120.0
羟丙基甲基纤维素	105.0
微晶纤维素	100.0
聚维酮	18.0
二氧化硅	5.0
硬脂酸镁	2.0
第二层总重	350.0

5 当上述优选的组合物在约 25°C 和约 60%相对湿度长期贮存约 18 个月时，这种压制双层组合物含有小于约 2.0%的去氯雷他定分解物如 N-乙酰基去氯雷他定(见图中式 I)。

因此，在另一个优选实施方案中，本发明还提供压制双层固体组合物，含有：(1)快速释放的第一层，该层含有抗变应性有效量的去氯雷他定和去  
10 氯雷他定保护量的至少一种可药用抗氧化剂；和(2)缓释的第二层，该层含有有效量的假麻黄碱或其盐、可药用缓释剂，以及去氯雷他定保护量的可药用抗氧化剂。当上述优选的组合物在约 25°C 和约 60%相对湿度长期贮存如约 18 个月时，这种压制双层组合物含有小于约 2.0%的去氯雷他定的



分解产物如N-甲酰基去氯雷他定(见图中式I)。

5 本发明提供一种压制双层固体组合物, 含有: (a)含有抗变应性有效量的去氯雷他定和至少一种可药用赋形剂的快速释放的第一层和(b)含有有效量的鼻减充血剂和可药用缓释剂的缓释的第二层。在一个优选的实施方案中, 压制双层固体组合物, 在贮存约 18 个月 after 含有小于约 2.0%的去氯雷他定的分解产物如N-甲酰基去氯雷他定, 并且在约 45 分钟有至少约 80%的去氯雷他定溶解于 37°C 的 0.1N HCl 中。

10 在另一个优选的实施方案中, 本发明还提供一种压制双层固体组合物, 含有(1)快速释放的第一层, 该层含有 5 毫克去氯雷他定和去氯雷他定保护量的一种可药用水不溶性碱式钙、镁或铝盐, 和(2)缓释的第二层, 该层含有 120 毫克硫酸假麻黄碱和可药用缓释剂。这种优选的组合物提供 24 小时剂量的去氯雷他定和 12 小时剂量的硫酸假麻黄碱。

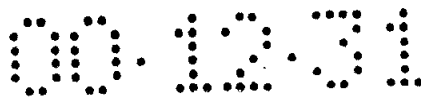
15 由此本发明也提供治疗和/或预防上和下呼吸道和皮肤的变应性和炎症性病症的方法, 其中包括给需要这种治疗的病人服用有效剂量的本发明的压制双层固体组合物。

20 在开发本发明的组合物的过程中, 我们发现, 当与各种赋形剂(例如美国专利 US 5 314 697 所描述的那些)作为含有硫酸假麻黄碱的基质芯的一部分结合在一起贮存时, 去氯雷他定变得不稳定和褪色。引起去氯雷他定褪色和不稳定的赋形剂包括在水中 pH 小于 7 的酸性赋形剂, 例如有机酸如硬脂酸、聚维酮、交联聚维酮以及羟基羧酸、抗坏血酸和含羰基材料如乳糖, 以及乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。粘合剂如聚维酮和聚合物如羟丙基甲基纤维素用作聚合物基质, 用于硫酸假麻黄碱从内部聚合物基质芯的缓释。

我们还发现在去氯雷他定降解产物的形成中涉及到金属离子催化。

25 我们发现两种解决办法可以抑制和/或防止去氯雷他定降解产物的形成。在一个优选的实施方案中, 去氯雷他定保护量的可药用抗氧化剂应该存在于双层中的至少一层中, 优选所述抗氧剂中的一种存在于每一层中。

在第二个优选实施方案中, 我们也发现可以通过将去氯雷他定保护量的可药用水不溶性碱式钙、镁或铝盐加入到快速释放去氯雷他定层中制备



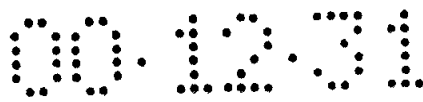
一种双层片剂，在快速释放的第一层中含有去氯雷他定，第一层与缓释的第二层紧密接触，第二层含有鼻减充血剂和与去氯雷他定不相容的赋形剂。

5 术语“紧密接触”当在这里使用涉及形成双层药片的那二层时，是指在这两层之间不存在界面膜。

术语“可药用抗氧化剂”当在这里使用涉及去氯雷他定(在图中式 I)时，是指在保护去氯雷他定不形成降解产物的可药用螯合剂，降解产物包括但不限于：列于图中的式 II-V 的那些，如 N-甲酰基去氯雷他定或 N-甲酰基 DL(图中的式 II)、DL 的 N-羟基胺(图中的式 V)、DL 的 N-氧化物(图中的式 IV)和 DL 的 3'-羟基 N-氧化物(图中的式 III)。列于图中的结构用标准的理化技术测定，如 LC-MS，和 LC-NMR。

典型合适的 DL 的可药用抗氧化剂是可药用螯合剂，例如在“Chelating Agent”，第 764 - 794 页，KIRTH- OTHMER, ENCYCLOPEDIA OF CHEMICAL TECHNOLOGY, 第 5 卷，第 4 版, 1993, John Wiley & Sons Inc., NY, 所描述的那些，以及优选地包括，但不限于，羟基羧酸，如酒石酸、柠檬酸和葡萄糖酸，和其可药用盐；氨基羧酸，如乙底酸(乙二胺四乙酸)和其可药用的盐如乙二胺四乙酸钙二钠、乙二胺四乙酸二钠、乙二胺四乙酸三钠和乙二胺四乙酸四钠。乙二胺四乙酸二钠和柠檬酸是优选的可药用抗氧化剂。要避免使用羟基羧酸、抗坏血酸。

20 在 DL 快速释放层中去氯雷他定保护量的可药用抗氧化剂在约 0.1% - 约 10% (重量)的范围内，优选约 1% - 约 8% 或约 1% - 约 6%，更优选约 4% - 约 8%，或约 4% - 约 6%，或最优选约 5% - 6%。在 PES 缓释层中的去氯雷他定保护量的可药用抗氧化剂在 0% - 约 10% 的范围内，优选约 0.1% - 约 10%，或约 0.1% - 约 3%，更优选约 1% - 约 2%，最优选约 25 1.0%。在本发明的一个优选的实施方案中，约 1.0%(重量)的可药用抗氧化剂，如乙二胺四乙酸二钠存在于 PES 缓释层中。在另一个优选的实施方案中，约 6%(重量)的两种可药用抗氧化剂(如乙二胺四乙酸二钠和柠檬酸)的混合物存在于 DL 快速释放层中，比例为约 5:1 - 约 1:5，优选为约 5:1，而约 1%可药用抗氧化剂，如乙二胺四乙酸二钠，存在于缓释层中。在另



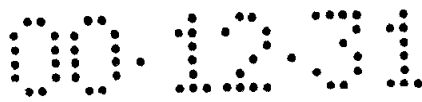
一个优选的实施方案中，约 5%(重量)的可药用抗氧化剂如乙二胺四乙酸二钠存在于 DL 快速释放层中。

在另一个优选的实施方案中，约 5.0 毫克(24 小时供给量)的 DL 存在于 DL 快速释放层中，120 毫克(12 小时供给量)的鼻减充血剂硫酸假麻黄碱存在于缓释层中(见实施例 4、5 和 6)。在一个优选的实施方案中，磷酸氢盐(优选磷酸氢钙二水合物)存在于 DL 快速释放层中，二层中都没有可药用抗氧化剂(见实施例 4)。在另一个优选的实施方案中，约 5.0 毫克(24 小时供给量)的 DL 和约 0.1% - 约 10%(重量)的至少一种抗氧化剂存在于 DL 快速释放层中，优选约 4% - 6% 的两种抗氧化剂的混合物，如乙二胺四乙酸二钠和柠檬酸，比例为或 5:1 - 1:1，优选 5:1，和约 0.1% - 约 10%，优选约 0.1% - 约 5%，更优选约 0.1% - 约 3%，最优选约 1.0% 的抗氧化剂，如乙二胺四乙酸二钠，存在于 PES 缓释层中(见实施例 5 和 6)。

我们发现，去氯雷他定具有可接受的从第二层快速释放特性(在小于约 45 分钟内在 0.1 N HCl 中释放 80%)，并且，在 25°C 和相对湿度(“RH”)60% 下，即使贮存至少 18 个月所含去氯雷他定降解产物仍小于约 2%。

语句“皮肤和呼吸道的变应性的和/或炎症性的病症”是指在皮肤和从鼻子到肺部的上和下呼吸道上发现的那些变应性的和炎症性的病症。典型的皮肤和上和下呼吸道变应性的和炎症性病症包括季节性的和常年性的变应性鼻炎、非变应性鼻炎、哮喘(包括变应性和非变应性哮喘)、鼻窦炎、感冒(与 NSAID，如阿斯匹林、布洛芬或扑热息痛和/或减充血剂如假麻黄碱联合使用)、皮炎(尤其是变应性和特异反应性的皮炎)、和荨麻疹和症状性划皮现象(symptomatic dermographism)以及与糖尿病相关的视网膜病和小血管疾病。

用于治疗或预防皮肤和上和下呼吸道的变应性和炎症性的病症的去氯雷他定的有效量，随病人的年龄、性别、体重和变应性和炎症性的病症的严重性而变化。一般说来，用于治疗或预防这类变应性的和炎症性的病症的去氯雷他定的有效量，在约 2.5 毫克/天-约 60 毫克/天的范围内，优选约 2.5 毫克/天-约 20 毫克/天或约 4.0 毫克/天-约 15 毫克/天，或约 5.0 毫克/天-约 10 毫克/天，更优选约 5.0 毫克/天-约 10.0 毫克/天，最优选一次服用约 5.0



毫克/天，或两次服用 2.5 毫克/剂量。

去氯雷他定是一种非镇静的长效组胺拮抗药，具有强选择外周 H1-受体拮抗活性。口服后，氯雷他定迅速代谢成为去羧乙氧基氯雷他定 (descarboethoxyloratadine) 或去氯雷他定，一种药理学活性代谢产物。体外和  
5 体内动物药理研究已经用来评估去氯雷他定和氯雷他定的各种药理学作用。用小鼠评估抗组胺活性(ED<sub>50</sub> 值的比较)，去氯雷他定不大产生行为、神经病学或自主功能的变化。去氯雷他定或氯雷他定占据脑 H1-受体的潜力用豚鼠通过 i.p. 给药来评估而结论是去氯雷他定或氯雷他定难于进入中枢组胺受体。

10 除了抗组胺活性，从大量体外和体内试验表明去氯雷他定具有抗变应性和抗炎症性的活性。这些体外试验(主要在人体组织的细胞上实施)表明去氯雷他定可以抑制很多一连串变应性炎症。去氯雷他定的这些抗炎症作用与去氯雷他定的 H1-拮抗作用无关，包括：

- 从肥大细胞释放炎症介质组胺、triptase、白三烯和前列腺素 D<sub>2</sub>;
- 15 ○ 炎性细胞因子包括 IL-4、IL-6、IL-8 和 IL-13 的释放;
- 炎性趋化因子如 RANTES(调节活化作用、正常的 T 细胞表达和推测的分泌)的释放;
- 多形核的中性白细胞的超氧化物阴离子产生;
- 细胞粘连分子的表达，如细胞内的粘连分子(ICAM-1)和在内皮细  
20 胞的 P-选择蛋白; 和
- 嗜酸性粒细胞移行和粘连

体内研究还认为可以期待去氯雷他定对变应性支气管痉挛和咳嗽有抑制作用。

25 超过 3200 个季节性变应性鼻炎患者的 4-双盲、随机临床追踪，已经验证去氯雷他定的临床有效性和安全性。这些化学研究的结果显示去氯雷他定对成人和青少年季节性鼻炎病人的疗效。

在本发明中使用的鼻减充血剂包括苯丙醇胺、苯福林和假麻黄碱。假麻黄碱以及可药用酸的加成盐(如 HCl 或 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 盐)，是一种本领域的技术人员认为有效治疗鼻充血的安全治疗剂的拟交感神经药，通常口服并且伴



随抗组胺药用于治疗与变应性鼻炎相关的鼻充血。本发明优选使用作为鼻减充血剂的假麻黄碱；更优选在缓释层使用 120 毫克硫酸假麻黄碱。

在开发本发明的压制双层口服给药组合物的过程中，我们发现：用于缓释层的聚合物的选择，对于获得要求硫酸假麻黄碱至少 12 小时的缓释期，是关键性的。例如，使用羟丙基甲基纤维素 4000 cps 或 15000 cps 作为基质芯中的聚合物不提供对于硫酸假麻黄碱药剂的这种更优选的至少 16 小时的缓释期。我们发现，只有通过选择使基质芯含有特定重量比的三种特定的聚合物，才能得到所要求的假麻黄碱释放特性。只有通过将(1)约 1 重量份，优选 1.05 重量份的羟丙基甲基纤维素 2208 USP, 100 000cps 与(2)约 1 重量份，优选 1.0 重量份的微晶纤维素一起与(3)约 0.15 - 0.20 重量份，优选 0.17 - 0.18 重量份(每 1.05 重量份羟丙基甲基纤维素)作为第二粘合剂的聚维酮结合，才能得到硫酸假麻黄碱从缓释层释放的更优选的至少 12 小时的缓释特性。缓释层还含有特定量的作为助流剂的二氧化硅和作为润滑剂的硬脂酸镁。药片的硬度  $20 \pm 4$  Strong-Cobb 单位(SCU)并不受润滑剂高含量(6 毫克/片)的太大影响，但优选使润滑剂含量保持在 1/9 重量份润滑剂比 1 重量份作为第二粘合剂的聚维酮的水平。

这里使用的术语“润滑剂”是指加入到剂型中的物质，能使药剂压片后从模具或压头里释放出来后成型，例如成为片剂。

适用的润滑剂包括滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、氢化植物油等。优选硬脂酸镁或滑石粉。

这里使用的术语“助流剂”是指诸如抗-结块剂之类的材料，它们改善粉末混合物的流动性。

适用的助流剂包括二氧化硅和滑石粉。优选二氧化硅。

这里使用的术语“粘合剂”是指任何加入到药物组合物中帮助这种组合物固结在一起并从中释放药物的材料。

适用的粘合剂选自 NF XVIII, 2206 页(1995)所述的那些，并包括聚维酮、淀粉、纤维素、藻酸盐和树胶以及低分子量羟丙基甲基纤维素，尤其是羟丙基甲基纤维素 2910。

当在这里使用时，术语“可药用水不溶性碱式钙、镁和铝盐”是指



钙、镁和铝的可药用碳酸盐、磷酸盐、硅酸盐和硫酸盐或它们的混合物。典型的适用的可药用碱式盐包括无水硫酸钙、硫酸钙水合物例如硫酸钙二水合物、无水硫酸镁、硫酸镁的水合物、磷酸氢钙、二碱式硅酸钙、三硅酸镁、磷酸镁、硅酸铝和磷酸镁的水合物、磷酸铝；而更优选磷酸钙。最  
5 优选磷酸氢钙二水合物。

去氯雷他定保护量的可药用水不溶性碱式钙、镁或铝盐在 DL 快速释放层的约 50-60% 的范围内，可药用水不溶性碱式钙、镁或铝盐与 DL 的 W/W 比在约 8:1-约 40:1 的范围内，更优选在约 10:1-约 20:1 的范围内，最优选在约 10:1-约 11:1 的范围内。

10 在其中存在去氯雷他定保护剂量的可药用抗氧化剂的本发明优选实施方案中，水不溶性碱式钙盐不存在于含有去氯雷他定的快速释放层中；代替它的是存在至少一种，优选二种可药用抗氧化剂，如乙二胺四乙酸钠和柠檬酸，并且增大微晶纤维素的量。此外，当使用可药用抗氧化剂代替水不溶性碱式钙、镁或铝盐时，在缓释层中的聚维酮由另一种粘合剂，优选  
15 低分子量的羟丙基甲基纤维素(“HPMC”)代替，优选 HPMC 2910。

只要以标准包装将药片贮存于温度在 2°C 和 30°C 之间、相对湿度 60% 的周围环境中，本发明的口服剂组合物就具有高达 18 个月存放期

在制备双层药片时，首先压制缓释层。在上面加上快速释放的第二层并施加足以形成双层药片的在 8-12 千牛顿范围内的压力，优选约 9 千牛  
20 顿(kN)。

粉碎干燥过的缓释颗粒并与要求量的二氧化硅和硬脂酸镁掺混。在一个优选的实施方案中，将可药用的含有作为螯合剂的 EDTA 的兰颜料加入到快速释放去氯雷他定层中。优选使用可药用兰颜料，如 FD & C Blue No.2 Aluminum 色淀 5627。

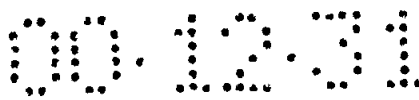
## 25 实施例 1

这个实施例具体说明优选的本发明的口服给药组合物的制备。其成分和具体用量列于下面。

### A. 快速释放层的制备方法

1. 在带有搅拌器的合适容器中，通过将玉米淀粉的糊剂部分分散到





## 纯净水中制备淀粉糊

2. 在混合的同时, 将内容物加热到约 95℃ 并保持这一温度约 30 分钟。
3. 完成第二步后, 再加入纯净水并让淀粉糊冷却到约 50℃。
- 5 4. 在混合的同时, 将去氯雷他定加入到淀粉糊中。在造粒步骤期间继续混合。
5. 将含有作为整合剂的 EDTA 的 FD & C Blue No.2 Aluminum 色淀, 如 Spectra Spray Med Blue, 与要求量的磷酸氢钙通过合适的筛或磨。
6. 将余下的磷酸氢钙二水合物、步骤 5 的碎原料、一部分玉米淀粉  
10 和一部分微晶纤维素装入合适的流化床处理筒中, 将这个处理筒放入流化床处理器中。
7. 将粉末床流化直到产物温度到大约 29℃ 时为止。
8. 以合适的喷射速度和约 22℃ 的流化床温度将步骤 4 的淀粉糊通过泵送到流化床中开始粉末的造粒。
- 15 9. 在大约 60℃ 温度的入口气体温度下继续干燥颗粒, 直到最终干燥损失(LOD)达到 2%或更少时为止。
10. 将干燥好的颗粒通过合适的筛子或磨碎机。
11. 将颗粒装进合适的混合器中并加入要求量的剩余部分的微晶纤维素、玉米淀粉和滑石粉。混合 5 分钟。
- 20 A. 缓释混合物的制备
1. 将纯净水和醇加入到装有搅拌器的合适容器中。
2. 将聚维酮溶于水/醇混合物中。连续混合至少 10 分钟。
3. 将羟丙基甲基纤维素、硫酸假麻黄碱和微晶纤维素在合适的造粒机中混合。
- 25 4. 将该混合物与聚维酮溶液造粒, 如果必要再使用水/醇混合物以便获得适当的颗粒坚松度。
5. 将湿的颗粒在约 50℃ 在合适的干燥器中干燥直到干燥损失(LOD)在 1%-3%时为止。
6. 将干燥过的颗粒通过合适的筛或磨。

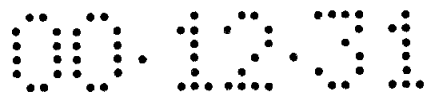
7. 将磨碎的颗粒加入到合适的混合器中。
8. 将通过30号筛的二氧化硅送入混合器中。
9. 将要求量的过筛的二氧化硅与颗粒在合适的混合器中混合约10分钟。
- 5 10. 将硬脂酸镁过30号筛网。
11. 将要求量的过筛的硬脂酸钙与步骤9的混合物混合5分钟。
- B. 压制
- 用合适的双层片压制机用9千牛顿的压力将这两种混合物压制成双层片的规格。先压制缓释层。
- 10 ◇ 药片的重量: 450毫克±5%
- 缓释层: 350毫克±5%
- 快速释放层: 100毫克±5%
- ◇ 硬度: 20±4 SCU(Strong Cobb 单位)
- 用上述工艺制备下列的双层药片。

15 去氯雷他定快速释放层:

<u>成分</u>	<u>毫克/组合物</u>
微粒化的去氯雷他定	2.5
玉米淀粉 NF/Ph.Eur.	11.0
磷酸氢钙二水合物 USP/Ph.Eur.	53.0
微晶纤维素 NF/Ph.Eur./JP	30.22
滑石粉 USP/Ph.Eur.	3.0
FD & C Blue No.2 Aluminum 色淀 5627.	0.28
纯净水 USP/Ph.Eur.	余量
总重	100.00
和	

硫酸假麻黄碱缓释层

<u>成分</u>	<u>毫克/组合物</u>
硫酸假麻黄碱 USP	120.0
羟丙基甲基纤维素 USP/Ph.Eur.	105.0



微晶纤维素 2208,100,000 cpsNF/Ph.Eur./JP	100.0
聚维酮 USP/Ph.Eur./JP	18.0
二氧化硅 NF	5.0
硬脂酸镁 NF/Ph.Eur.JP(Non-Bovine)	2.0
纯净水 USP/Ph.Eur.	适量
乙醇 USP/3A Alcohol	余量
总重	350.0
药片总重	450.0
硬度: 20±4 SCU(Strong Cobb 单位)	

### 实施例 2

使用实施例 1 的工艺; 用乙二胺四乙酸二钠代替二碱式钙盐并增加在 DL 层中的微晶纤维素的量。在缓释层中使用乙二胺四乙酸二钠并且用羟

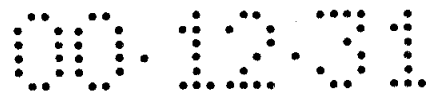
5 丙基甲基纤维素 2910 代替聚维酮。

### 去氯雷他定快速释放层:

<u>成分</u>	<u>毫克/组合物</u>
微粒化的去氯雷他定	2.5
玉米淀粉 NF/Ph.Eur.	8.0
微晶纤维素 NF/PH.Eur./JP	71.35
乙二胺四乙酸二钠	5.0
滑石粉 USP/Ph.Eur.	3.0
FD & C Blue No.2 Aluminum 色淀 5627.	0.15
纯净水 USP/Ph.Eur.	余量
总重	100.00
和	

### 硫酸假麻黄碱缓释层

<u>成分</u>	<u>毫克/组合物</u>
硫酸假麻黄碱 USP	120.0
羟丙基甲基纤维素 2208, USP/Ph.Eur.	105.0
微晶纤维素 NF/Ph.Eur./JP	103.5



乙二胺四乙酸二钠	3.5
羟丙基甲基纤维素 2910 USP/Ph.Eur./JP	10.5
二氧化硅 NF	5.0
硬脂酸镁 NF/Ph.Eur.JP(Non-Bovine)	2.5
纯净水 USP/Ph.Eur.	适量
乙醇 USP/3A Alcohol	余量
总重	350.0
药片总重	450.0
硬度: 20±4 SCU(Strong Cobb 单位)	

### 实施例 3

使用实施例 2 的工艺; 但将 1 毫克柠檬酸加入到 DL 层中并将微晶纤维素减少 1 毫克。

#### 5 去氯雷他定快速释放层:

<u>成分</u>	<u>毫克/组合物</u>
微粒化的去氯雷他定	2.5
玉米淀粉 NF/Ph.Eur.	18.0
乙二胺四乙酸二钠	5.0
柠檬酸	1.0
微晶纤维素 NF/Ph.Eur./JP	70.35
滑石粉 USP/Ph.Eur.	3.0
FD & C Blue No.2 Aluminum 色淀 5627.	0.15
纯净水 USP/Ph.Eur.	余量
总重	100.00

和

#### 硫酸假麻黄碱缓释层

<u>成分</u>	<u>毫克/组合物</u>
硫酸假麻黄碱 USP	120.0
羟丙基甲基纤维素 2208, 100 000 cps USP/Ph.Eur.	105.0

微晶纤维素 NF/Ph.Eur./JP	103.5
乙二胺四乙酸二钠	3.5
羟丙基甲基纤维素 2910	10.5
二氧化硅 NF	5.0
硬脂酸镁 NF/Ph.Eur.JP(Non-Bovine)	2.5
纯净水 USP/Ph.Eur.	适量
乙醇 USP/3A Alcohol	余量
总重	350.0
药片总重	450.0

硬度: 20±4 SCU(Strong Cobb 单位)

#### 实施例 4

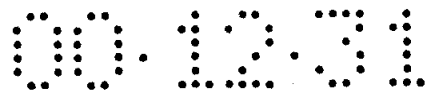
- 5 使用实施例 1 的工艺。实施例 1 的双层片剂变化如下: 包括在快速释放层中含有 5.0 毫克去氯雷他定-(24 小时剂量)-与其它成分的含量适当的变化, 和使用实施例 1 的 12 小时剂量的假麻黄碱缓释层。硬度: 20±4 SCU(Strong Cobb 单位)

#### 去氯雷他定快速释放层:

<u>成分</u>	<u>毫克/组合物</u>
微粒化的去氯雷他定	5.0
玉米淀粉 NF/Ph.Eur.	11.0
磷酸氢钙二水合物 USP/Ph.Eur.	53.0
微晶纤维素 NF/Ph.Eur./JP	27.72
滑石粉 USP/Ph.Eur.	3.0
FD & C Blue No.2 Aluminum 色淀 5627.	0.28
纯净水 USP/Ph.Eur.	余量
总重	100.00
和	

#### 硫酸假麻黄碱缓释层

<u>成分</u>	<u>毫克/组合物</u>
硫酸假麻黄碱 USP	120.0



羟丙基甲基纤维素 2208, 100 000, cps,	105.0
USP/Ph.Eur.	
微晶纤维素 NF/PH.Eur./JP	100.0
聚维酮 USP/Ph.Eur./JP	18.0
二氧化硅 NF	5.0
硬脂酸镁 NF/Ph.Eur.JP(Non-Bovine)	2.0
纯净水 USP/Ph.Eur.	适量
乙醇 USP/3A Alcohol	余量
总重	350.0
药片总重	450.0

#### 实施例 5

使用实施例 1 的工艺并且通过用 10 毫克乙二胺四乙酸二钠代替在快速释放层中的磷酸氢钙二水合物和将微晶纤维素的量增加 2.7 毫克来改变实施例 4 的双层药片。硬度: 20±4 SCU(Strong Cobb 单位)

#### 5 去氯雷他定快速释放层:

<u>成 分</u>	<u>毫克/组合物</u>
微粒化的去氯雷他定	5.0
玉米淀粉 NF/Ph.Eur.	36.0
微晶纤维素 NF/Ph.Eur./JP	142.7
乙二胺四乙酸二钠	10.0
滑石粉 USP/Ph.Eur.	6.0
FD & C Blue No.2 Aluminum 色淀 5627	0.30
纯净水 USP/Ph.Eur.	余量
总重	200.00

和

#### 硫酸假麻黄碱缓释层

<u>成 分</u>	<u>毫克/组合物</u>
硫酸假麻黄碱 USP	120.0
羟丙基甲基纤维素 2208, 100 000, cps,	105.0

USP/Ph.Eur.

微晶纤维素 NF/Ph.Eur./JP	103.5
羟丙基甲基纤维素 2910	10.5
乙二胺四乙酸钠	3.5
二氧化硅 NF	5.0
硬脂酸镁 NF/Ph.Eur.JP(Non-Bovine)	2.5
纯净水 USP/Ph.Eur.	适量
乙醇 USP/3A Alcohol	余量
总重	350.0
药片总重	550.0

实施例 6

通过往快速释放层加入 2.0 毫克柠檬酸和减少 2.7 毫克微晶纤维素以及使用实施例 1 的假麻黄碱缓释层来改变实施例 5 的双层药片。硬度: 20±4 SCU(Strong Cobb 单位)

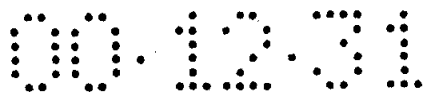
5 去氯雷他定快速释放层:

<u>成分</u>	<u>毫克/组合物</u>
微粒化的去氯雷他定	5.0
玉米淀粉 NF/Ph.Eur.	36.0
微晶纤维素 NF/Ph.Eur./JP	140.7
乙二胺四乙酸二钠	10.0
柠檬酸	2.0
滑石粉 USP/Ph.Eur.	6.0
FD & C Blue No.2 Aluminum 色淀 5627	0.30
纯净水 USP/Ph.Eur.	余量
总重	200.00

和

硫酸假麻黄碱缓释层

<u>成分</u>	<u>毫克/组合物</u>
硫酸假麻黄碱 USP	120.0



羟丙基甲基纤维素 2208, 100 000, cps,	105.0
USP/Ph.Eur.	
微晶纤维素 NF/Ph.Eur./JP	103.5
羟丙基甲基纤维素 2910	10.5
乙二胺四乙酸二钠	3.5
二氧化硅 NF	5.0
硬脂酸镁 NF/Ph.Eur.JP(Non-Bovine)	2.5
纯净水 USP/Ph.Eur.	适量
乙醇 USP/3A Alcohol	余量
总重	350.0
药片总重	550.0

实施例 1-6 的药片的体外溶解特性, 在 37°C 下 0.1 N HCl 溶液里(第 1 小时)、然后在 37°C 在 pH 7.5 的搅动的磷酸盐缓冲液中进行测量。在前 30 分钟内在快速释放层中的 80% 去氯雷他定被溶解, 而在缓释层中全部剂量的硫酸假麻黄碱经过至少 12 小时时期的腐蚀和溶解机制作用才缓慢释放 (在第 1 小时为 30-45%, 在第 2 小时为 50%-60%, 在 6 小时内  $\geq 80\%$ )。

如果用减充血剂有效剂量的另一种可药用假麻黄碱盐如盐酸假麻黄碱代替硫酸假麻黄碱预期可以得到相似的结果。

本发明的组合物用于治疗皮肤变应性和/或炎症性病症(例如荨麻疹)和上与下呼吸道变应性和/或炎症性病症, 包括季节性变应性鼻炎的鼻和非鼻症状(包括需要这种治疗的病人的鼻充血)。精确的剂量和给药方案可以由出诊的临床医师按照本文的说明根据病人的需求变动, 例如病人的年龄、性别和待治疗的变应性和/或炎症性病症的严重程度。对于具体病人的合适剂量和给药方案的确定是在临床医师的技能范围内的。

上面我们通过举例的方式提出若干本发明的优选实施方案, 明显地本发明的范围是由所附的权利要求的范围所确定。