

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/20

A61K 31/495



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02812975. X

[43] 公开日 2004 年 8 月 11 日

[11] 公开号 CN 1520285A

[22] 申请日 2002. 6. 10 [21] 申请号 02812975. X

[30] 优先权

[32] 2001. 6. 28 [33] EP [31] 01115807. 8

[32] 2001. 6. 28 [33] US [31] 60/301,250

[86] 国际申请 PCT/EP2002/006342 2002. 6. 10

[87] 国际公布 WO2003/002098 英 2003. 1. 9

[85] 进入国家阶段日期 2003. 12. 26

[71] 申请人 UCB 法奇姆股份有限公司

地址 瑞士比勒

[72] 发明人 D·法纳拉 A·吉绍

M·贝尔韦尔 M·德莱尔斯

[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

代理人 唐晓峰

权利要求书 4 页 说明书 15 页

[54] 发明名称 包含西替利嗪和伪麻黄碱的片剂

[57] 摘要

本发明涉及包含两个不同单元的片剂。更确切地，本发明涉及两种药物物质的组合和变应性障碍的治疗方法。

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

1、包含至少两个不同单元的片剂，其中一个单元主要包含西替利嗪作为活性成分，第二个单元主要包含伪麻黄碱作为活性成分，所述单元是以这样一种方式组成和构成的，所得片剂基本上不含西替利嗪与伪麻黄碱反应所生成的杂质，其条件是该片剂包含少于5重量%——相对片剂的总重量而言——的碱化剂。

2、包含至少两个不同单元的片剂，其中一个单元主要包含西替利嗪作为活性成分，第二个单元主要包含伪麻黄碱作为活性成分，所述单元是以这样一种方式组成和构成的，西替利嗪和伪麻黄碱的药动学基本上与含有等量每种单一活性成分的剂型相同。

3、根据权利要求1或2的片剂，其中伪麻黄碱单元基本上不含西替利嗪。

4、根据权利要求1或2的片剂，其中西替利嗪单元基本上不含伪麻黄碱。

5、根据在先权利要求任意一项的片剂，其中伪麻黄碱单元与西替利嗪单元的界面表面积小于 180mm^2 。

6、根据在先权利要求任意一项的片剂，其中该片剂进一步包含屏障单元，其中所述屏障单元分隔开西替利嗪单元和伪麻黄碱单元。

7、根据在先权利要求任意一项的片剂，其中伪麻黄碱单元包含少于5重量%——相对于伪麻黄碱单元的总重量而言——的碱化剂。

8、根据在先权利要求任意一项的片剂，其中该片剂包含大量伪麻黄碱单元。

9、根据在先权利要求任意一项的片剂，其中所述西替利嗪单元是压制包衣的形式。

10、根据在先权利要求任意一项的片剂，其中所述西替利嗪单元是喷雾包衣的形式。

11、根据在先权利要求任意一项的片剂，其中伪麻黄碱单元含有惰性药物赋形剂，含量为伪麻黄碱本身的0.75至4.5倍，按重量计。

12、根据在先权利要求任意一项的片剂，其中西替利嗪单元含有惰性药物赋形剂，含量为西替利嗪本身的5至30倍，按重量计。

13、根据在先权利要求任意一项的片剂，其中惰性药物赋形剂的总量与所有活性成分的合计总量之比在2与6之间，按重量计。

14、根据在先权利要求任意一项的片剂，其中伪麻黄碱与西替利嗪的重量比在12与30之间。

15、根据权利要求14的片剂，其中伪麻黄碱与西替利嗪的重量比为约24。

16、根据在先权利要求任意一项的片剂，其中伪麻黄碱单元包含约108至132mg伪麻黄碱，西替利嗪单元包含约4.5至5.5mg西替利嗪。

17、根据在先权利要求任意一项的片剂，其中伪麻黄碱单元是慢速释放形式。

18、根据在先权利要求任意一项的片剂，其中西替利嗪单元是即时释放形式。

19、根据在先权利要求任意一项的片剂，其中该片剂的重量在200至800mg之间。

20、根据在先权利要求任意一项的片剂，其中该片剂包含一定量的西替利嗪，在对人类受治疗者给药时，西替利嗪血浆浓度-时间曲线下的西替利嗪面积在80%与125%之间，以在将包含所述量西替利嗪的二盐酸西替利嗪即时释放片剂按相同西替利嗪剂量对相同人类受治疗者给药时所观察到的西替利嗪血浆浓度-时间曲线下面积作为100%。

21、根据在先权利要求任意一项的片剂，其中该片剂包含一定量的伪麻黄碱，在对人类受治疗者给药时，伪麻黄碱血浆浓度-时间曲线下的伪麻黄碱面积在80%与125%之间，以在将包含所述量伪麻黄碱的伪麻黄碱持续释放片剂对相同人类受治疗者给药时所观察到的伪麻黄碱血浆浓度-时间曲线下面积作为100%。

22、根据在先权利要求任意一项的片剂，其中伪麻黄碱的粒径是这样选择的，它具有小于25的流动指数。

23、根据在先权利要求任意一项的片剂，其中伪麻黄碱的粒径是这样选择的，它具有沉降少于 30ml 的能力。

24、根据在先权利要求任意一项的片剂，其中不超过 10%的伪麻黄碱的粒径小于 100 μm 。

25、根据权利要求 23 或 24 的片剂，其中伪麻黄碱的粒径是这样的，至少 95%的颗粒小于 500 μm ，不超过 15%的颗粒小于 106 μm 。

26、根据权利要求 23 至 25 任意一项的片剂，其中伪麻黄碱是结晶性的。

27、根据在先权利要求任意一项的片剂，其中含有伪麻黄碱的单元还含有甲基纤维素醚衍生物，它的粘度为约 11,000 至 21,000mPa。

28、根据权利要求 27 的片剂，其中该甲基纤维素醚衍生物是取代的羟基化甲基纤维素。

29、根据权利要求 27 的片剂，其中该甲基纤维素醚衍生物是羟丙基甲基纤维素。

30、权利要求 29 的片剂，其中该衍生物是羟丙基甲基纤维素（甲氧基：19 - 24%，羟丙基：7 - 12%），氯化物：最多 0.5%；表观粘度：11250 至 21000mPa，粒径：最少 90% < 100 目。

31、根据权利要求 27 至 30 任意一项的片剂，其中羟丙基甲基纤维素(HPMC)与伪麻黄碱之比在 0.5 至 2 之间，按重量计。

32、根据在先权利要求任意一项的片剂，其中含有西替利嗪的单元还含有崩解剂。

33、根据权利要求 32 的片剂，其中含有西替利嗪的单元还含有崩解剂，占西替利嗪单元重量的小于 5%。

34、根据权利要求 32 的片剂，其中该崩解剂是交联羧甲基纤维素。

35、根据在先权利要求任意一项的片剂，其中西替利嗪单元含有赋形剂，包括分子量小于 400 的多羟基化合物。

36、根据权利要求 35 的片剂，其中该多羟基化合物是糖。

37、根据权利要求 36 的片剂，其中该糖是乳糖。

38、根据在先权利要求任意一项的片剂，其中该片剂是双层片，

西替利嗪单元是一层，伪麻黄碱单元是一层。

39、根据权利要求 38 的片剂，其中伪麻黄碱层与西替利嗪层的重量比在 0.25 至 10 之间。

40、根据权利要求 38 或 39 的片剂，其中两层各自的外表面具有不同的形状。

41、根据权利要求 40 的片剂，其中该片剂具有第一表面，它是伪麻黄碱层，具有多个曲率半径。

42、根据权利要求 40 的片剂，其中该片剂具有第二表面，它是西替利嗪层，具有单一曲率半径。

43、根据在先权利要求任意一项的片剂，包含另外一个包衣层。

44、根据权利要求 43 的片剂，其中该包衣层能够充当味道掩蔽剂。

45、根据在先权利要求任意一项的片剂，其中该片剂被包装在防水的包装材料内。

46、根据在先权利要求任意一项的片剂，其中该片剂被包装在防氧的包装材料内。

47、根据在先权利要求任意一项的片剂，其中西替利嗪单元包含西替利嗪二盐酸盐。

48、根据在先权利要求任意一项的片剂，其中西替利嗪单元包含左旋西替利嗪。

49、根据在先权利要求任意一项的片剂用于制造药物的用途，该药物用于预防或治疗与鼻炎、感冒、流感、感冒样与流感样症状有关的障碍或病症，和变应性鼻炎、鼻充血的缓解、季节性鼻炎、喷嚏、鼻溢、鼻眼瘙痒、眼红、流泪。

包含西替利嗪和伪麻黄碱的片剂

本发明涉及包含两个不同单元的片剂。更确切地，本发明涉及两种药物物质的组合和变应性障碍的治疗方法。

由美国专利 No. 4,525,358 可知 2-[2-[4-[(4-氯苯基)苯甲基]-1-哌嗪基]乙氧基]乙酸——已知也称西替利嗪——及其二盐酸盐，该文还公开了它们的抗组胺性质。这些化合物具有有用的药理学性质。确切而言，它们可用作抗变态反应、抗组胺、支气管扩张与解痉剂。

有些文献还公开了药物物质的特定立体异构体的用途，用于治疗人类障碍，同时避免了与对应的外消旋混合物有关的副作用。确切而言，国际专利申请公报 WO 94/06429 和 WO 94/06430 公开了治疗人类由嗜曙红细胞增多或嗜曙红细胞功能增强所致或有助于此的病症的方法，包含对需要嗜曙红细胞疗法的人给以一定量(+)西替利嗪(或(-)西替利嗪)或其药学上可接受的盐，基本上不含它的(-)立体异构体(或它的(+))立体异构体)，所述给药量足以减轻嗜曙红细胞增多或嗜曙红细胞功能增强，但是不足以导致所述副作用。

另一方面，化合物伪麻黄碱是熟知的拟交感神经药，在有效缓解鼻充血上被公认为安全的治疗剂。

为本领域技术人员所熟知的是，药物物质的组合应当总是加以小心，因为它们非常容易诱发人类不可预知的副作用。在有些情况下，它们也会诱发治疗效率低于单独服用的每种药物物质。

在变应性障碍的治疗中，例如与花粉有关的变应性鼻-结膜炎，在联合抗组胺剂与减充血剂时，应当加以小心，不仅当喷嚏、鼻溢、鼻塞、流泪、鼻眼瘙痒的症状不存在或至多轻微时提高总体治疗效率，也就是全部治疗阶段期间的天数百分率，而且避免可能的副作用，象失眠和头痛。

鉴于治疗人类的各种障碍，若干专利申请已经公开了药物物质按特定量的二元和/或三元组合。确切而言，英国专利 2 311 940 和欧洲专利申请 0 811 374 公开了包含西替利嗪与伪麻黄碱的药物组合物；美国专利 6, 171, 618 公开了含有西替利嗪作为即时释放组分和伪麻黄碱作为控制释放组分的剂型，还能结合一部分伪麻黄碱作为即时释放组分。

按照更确切的方式，国际专利申请 WO 98/41194 公开了一种药物组合物，它能够被口服给药，允许第一活性物质的即时释放和相同或第二活性物质的延续释放，包含

A. 至少一个包含活性物质和赋形剂的层，允许所述活性物质在给药后的即时释放，和

B. 至少一个第二层，允许相同或第二活性物质的控制释放，该层是一种药物组合物，包含 5 至 60 重量%——相对组合物的总重量而言——的至少一种赋形剂，选自惰性基质、亲水性基质、脂质基质、惰性基质与脂质基质的混合物、亲水性基质与惰性基质的混合物；和 5 至 50 重量%——相对组合物的总重量而言——的至少一种碱化剂，它在生理性 pH 条件下可溶于含水相。

由于碱化剂的存在，这种组合物已经证明具有良好的稳定性。

现已惊人地发现，加入少于 5% 的碱化剂或者在没有碱化剂的存在下，也能够制备这样一种药物组合物。

按照这样一种方式，已经得到了一种片剂，关于 b. i. d. 慢速释放具有特定的释放（12 小时），尽管含有多于 5% 碱化剂的药物组合物也表现每日一次的释放给药。

尽管加入较低量的碱化剂，本发明的片剂也已证明具有良好的稳定性。

因而，本发明的一个目的是提供可用于治疗人类各种障碍的药物物质组合，所述组合能够提高所述治疗的效率，高于单独的每种物质的效率，同时避免了在所述治疗期间的副作用。

本发明的另一个目的是提供这样一种药物物质组合，可用于治疗

鼻炎、感冒、流感、感冒样与流感样症状。

本发明涵盖治疗人类选自鼻炎、感冒、流感、感冒样与流感样症状的障碍的方法，该方法包含对需要这类疗法的人给以一种片剂，其中包含有效量的伪麻黄碱、其单个旋光异构体或药学上可接受的盐，和有效量的西替利嗪、其单个旋光异构体或药学上可接受的盐。

本文所用的术语“治疗人类选自鼻炎、感冒、流感、感冒样与流感样症状的障碍的方法”表示缓解喷嚏、鼻溢、鼻塞、鼻眼瘙痒、流泪等症状。

本文关于西替利嗪所用的术语“药学上可接受的盐”不仅表示它们与无毒的有机与无机酸的加成盐，酸例如乙酸、枸橼酸、琥珀酸、抗坏血酸、盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸等，而且表示它们的金属盐（例如钠或钾盐）、铵盐、胺盐和氨基酸盐。

本文关于伪麻黄碱所用的术语“药学上可接受的盐”表示它的盐酸盐和硫酸盐和等价的无毒盐。

当分子具有不对称中心时，本文所用的术语“单个旋光异构体”表示其左旋的和右旋的对映体。正如本领域熟知的是，这类对映体的纯化是相当困难的过程，依赖于所选择的化合物制备方式和原料的光学纯度。因此，本文所用的术语“单个旋光异构体”意味着所述化合物包含至少 90 重量%、优选至少 95 重量%所述单个（右旋或左旋的）旋光异构体和至多 10 重量%、优选至多 5 重量%其他单个（左旋或右旋的）旋光异构体。每种单个旋光异构体可以利用常规手段从它的外消旋混合物获得，例如公开在英国专利申请 No. 2, 225, 321 中。另外，每种单个旋光异构体可以借助酶生物催化拆分作用从外消旋混合物制备，例如公开在美国专利 No. 4, 800, 162 和 5, 057, 427 中。

关于西替利嗪所优选的化合物是 2-[2-[4-[(4-氯苯基)苯甲基]-1-哌嗪基]乙氧基]乙酸的外消旋物及其二盐酸盐，也是熟知的西替利嗪二盐酸盐，和它的左旋与右旋对映体（左旋西替利嗪和右旋西替利嗪）。

本申请所用的术语“伪麻黄碱”表示伪麻黄碱本身、其单个旋光

异构体或药学上可接受的盐。

本申请中，术语“西替利嗪”表示西替利嗪本身（2-[2-[4-[(4-氯苯基)苯甲基]-1-哌嗪基]乙氧基]乙酸的外消旋物）、其单个旋光异构体、旋光异构体的任意混合物或药学上可接受的盐。

在一种确切的实施方式中，本发明涉及包含至少两个不同单元的片剂，其中一个单元主要包含西替利嗪作为活性成分，第二个单元主要包含伪麻黄碱作为活性成分，所述单元是以这样一种方式组成和构成的，所得片剂基本上不含西替利嗪与伪麻黄碱反应所生成的杂质，其条件是该片剂包含少于5重量%——相对片剂的总重量而言——的碱化剂。

在第二种实施方式中，本发明涉及包含至少两个不同单元的片剂，其中一个单元主要包含西替利嗪作为活性成分，第二个单元主要包含伪麻黄碱作为活性成分，所述单元是以这样一种方式组成和构成的，西替利嗪和伪麻黄碱的药动学基本上与含有等量每种单一活性成分的剂型相同。

术语“单元”被理解为离散体积的药物组合物，含有活性药物和一种或以上药学上可接受的赋形剂。片剂的单元例如可以构成多层片的一个层（也就是双层片的一个层）或片剂的核心或者完全或部分覆盖片剂核心的包衣。单元也可以是被包衣完全或部分覆盖的颗粒或者完全或部分覆盖颗粒的包衣。

“基本上不含”被理解为少于5重量%，优选少于3重量%。更优选地，少于0.5重量%，进而少于0.2重量%。

优选地，在根据本发明的片剂中，伪麻黄碱单元基本上不含西替利嗪，这表示伪麻黄碱单元中的西替利嗪单元含量少于5%，优选少于3%，更优选少于0.5%。优选地，在根据本发明的片剂中，西替利嗪单元基本上不含伪麻黄碱，这表示西替利嗪单元中的伪麻黄碱单元含量少于5%，优选少于3%，更优选少于0.5%。

按照本发明，伪麻黄碱单元与西替利嗪单元的界面表面积小于 180mm^2 ，优选从约20至约 150mm^2 。界面的面积被理解为经过计算的两

个单元之间的接触面积，而无论片剂的类型（圆形、长方形、正方形、caplet……）或接触的类型。

在另一种发明实施方式中，片剂进一步包含屏障单元，其中所述屏障单元分隔开西替利嗪单元和伪麻黄碱单元。屏障单元包含本领域技术人员已知的材料。

在另一种发明实施方式中，伪麻黄碱单元包含少于5重量%——相对伪麻黄碱单元的总重量而言——的碱化剂。

按照本发明可以使用的碱化剂应当优选地在生理性pH条件下可溶于含水相。碱化剂可以选自碱金属或碱土金属的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐与磷酸盐、硼酸钠以及有机酸的碱性盐（例如枸橼酸钠）。另一方面，在生理性pH条件下不溶于水的盐不适合于本发明，例如磷酸氢钙。

在另一种发明实施方式中，片剂包含大量的伪麻黄碱单元。

优选地，片剂的西替利嗪单元是压制包衣的形式或者喷雾包衣的形式。术语“压制包衣”被理解为小型片剂，被用作第二片剂的压缩部分，其中该小型片剂几乎位于中心，粉末的其余部分被压制在外。术语“喷雾包衣”被理解为片剂的外包衣，其中包衣制备物含有活性物质。

优选地，片剂的伪麻黄碱单元含有惰性药物赋形剂，含量为伪麻黄碱本身的0.75至4.5倍，按重量计，更优选1至3倍。

优选地，片剂的西替利嗪单元含有惰性药物赋形剂，含量为西替利嗪本身的5至30倍，按重量计，更优选10至20倍。

优选地，惰性药物赋形剂的总量与所有活性成分的合计总量之比在2与6之间，按重量计。比例约为3可获得最佳结果。

在根据本发明的片剂中，伪麻黄碱与西替利嗪的重量比在12与30之间。比例约为24可获得最佳结果。

在优选的片剂中，伪麻黄碱单元包含约108至132mg、优选120mg的伪麻黄碱，西替利嗪单元包含约4.5至5.5mg、优选5mg的西替利嗪。

在优选的发明实施方式中，伪麻黄碱单元是慢速释放制剂。“慢速释放”被理解为在 USP 仪器 1 (37°C, 100RPM) 内，在 500ml 水 (HCl 0.1N) 中，在 1 小时内释放 20 至 60%，在 6 小时内释放大于 70%，或者在 2 小时内释放 40 至 80%，在 6 小时内释放大于 70%。

在优选的发明实施方式中，西替利嗪是即时释放剂型。“即时释放”被理解为在 USP 仪器 1 (37°C, 100RPM) 内，在 500ml 水 (HCl 0.1N) 中，在 30 分钟内释放超过 70%。

片剂重量在 200 至 800mg 之间，优选在 300 与 600mg 之间。

优选地，根据本发明的片剂包含一定量的西替利嗪，在对人类受治疗者给药时，西替利嗪血浆浓度-时间曲线下的西替利嗪面积在 80% 与 125% 之间，以在将包含所述量西替利嗪的二盐酸西替利嗪即时释放片剂按相同西替利嗪剂量对相同人类受治疗者给药时所观察到的西替利嗪血浆浓度-时间曲线下面积作为 100%。

优选地，根据本发明的片剂包含一定量的伪麻黄碱，在对人类受治疗者给药时，伪麻黄碱血浆浓度-时间曲线下的伪麻黄碱面积在 80% 与 125% 之间，以在将包含所述量伪麻黄碱的伪麻黄碱持续释放片剂对相同人类受治疗者给药时所观察到的伪麻黄碱血浆浓度-时间曲线下面积作为 100%。

本发明的伪麻黄碱/西替利嗪剂型所提供的伪麻黄碱与西替利嗪血液或血浆水平等于单独的伪麻黄碱和西替利嗪对照制剂。

适当的 120mg 伪麻黄碱对照制剂是市售产品 SUDAFED 12 小时片 (Warner-Lambert Consumer Products; 见 2001 Physician's Desk Reference)。适当的西替利嗪对照制剂是 5mg 即时释放型西替利嗪 (ZYRTEC®)，由 UCB, S. A. and PFIZER 销售。

为了测试体内等价性，进行了下列试验。将至少 12 名健康人受试者分为 2 组。一组给以本发明的伪麻黄碱/西替利嗪剂型，另一组给以 SUDAFED 12 小时 120mg caplet (或等价物) 和 5mg ZYRTEC 片市售产品。在给药后定期收集受试者的血液，制备血浆。

HPLC 或 LC/MS 或 LC/MS/MS 测定法用于测定每份样本中伪麻黄碱

和西替利嗪的浓度。

约一周后，对最初接受伪麻黄碱/西替利嗪剂型的受试者给以伪麻黄碱对照和西替利嗪对照。对最初接受伪麻黄碱对照和西替利嗪对照的受试者给以伪麻黄碱/西替利嗪组合剂型。测量伪麻黄碱和西替利嗪的血浆浓度。关于每名受试者，制作血浆伪麻黄碱-时间图和血浆西替利嗪-时间图。

西替利嗪 C_{max} 是最大西替利嗪血浆浓度。关于每名受试者，组合剂型的西替利嗪 C_{max} 除以即时释放西替利嗪对照的 C_{max} ，测定平均 C_{max} 比。本发明的伪麻黄碱/西替利嗪剂型的平均 C_{max} 比在 0.8 与 1.25 之间。

测定组合剂型和西替利嗪对照片的血浆西替利嗪浓度-时间曲线 (AUC) 下面积。关于每名受试者，组合剂型的西替利嗪 AUC 除以即时释放西替利嗪对照的西替利嗪 AUC，测定平均 AUC 比。

本发明的伪麻黄碱/西替利嗪剂型的平均 AUC 比在 0.8 与 1.25 之间，另外，90%置信区间在 0.8 与 1.25 之间。

类似地得到伪麻黄碱的平均 AUC 比。本发明的伪麻黄碱/西替利嗪剂型的平均伪麻黄碱 AUC 比在 0.8 与 1.25 之间，另外，90%置信区间在 0.8 与 1.25 之间。

西替利嗪和伪麻黄碱的血浆分析如下。按下列时间在肝素化试管内收集足以提供最少 5ml (2.5 x 2) 血浆的血液，用于分析西替利嗪和伪麻黄碱的药动学：给药后 0 (正好在给药前)、0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、16、24、36 和 48 小时。由研究人员决定，在第 9 天和 25 天的 12 小时取样后可以排除受试者。将样本在大约 4°C 下离心，在收集的 1 小时内将血浆贮存在 -20°C 下、适当标记的螺帽聚丙烯试管中。来自每名单个受试者的样本将被贮存在该受试者专用的包装内。

AUC 代表曲线下面积， C_{max} 代表所检测的最大浓度， T_{max} 代表获得 C_{max} 所需的时间。

在根据本发明的片剂中，伪麻黄碱的粒径是这样选择的，它具有小于 25 的流动指数。“流动指数”被理解为对应于样本所穿过的三个

最小孔的直径的流动性指数(设备来自 Hanson Research Corporation Chatsworth)。

粒径测定是借助空气喷射筛选法在下列条件下进行的: 单个筛符合 ASTM E11, 10g 物质, 所用设备为 Alpine 空气喷射筛, 使用低压, 优选 250mm H₂O (在 100 - 300mm H₂O 之间), 过筛时间为 5 分钟, 助剂为 0.30g 抗静电剂每 10g 物质, 优选 Aerosil R 972 (Degussa)。

在根据本发明的片剂中, 伪麻黄碱的粒径是这样选择的, 它具有沉降少于 30ml 的能力。沉降能力 ($V_{10}-V_{500}$) 是按照欧洲药典 2.9.15 测量的。

优选地, 在根据本发明的片剂中, 其中不超过 10% 的伪麻黄碱的粒径小于 100 μ m。更优选地, 伪麻黄碱的粒径是这样的, 至少 95% 的颗粒小于 500 μ m, 不超过 15% 小于 106 μ m。

利用其中伪麻黄碱是结晶性的片剂, 可获得最佳结果。

根据优选的发明实施方式的片剂包含甲基纤维素醚衍生物、优选取代的羟基化甲基纤维素作为亲水性聚合物。

甲基纤维素醚衍生物的粘度是按照欧洲药典纤维素衍生物专题所述方法或者按照 USP 方法 n° <911> 测量的。

利用市售产品 Methocel K15 MCR 可获得最佳结果, 它是一种羟丙基甲基纤维素(甲氧基: 19 - 24%, 羟丙基: 7 - 12%), 氯化物: 最多 0.5%; 表观粘度: 11000 至 21000mPa (=cP), 粒径: 最少 90% < 100 目。

优选地, 羟丙基甲基纤维素(HPMC)与伪麻黄碱之比在 0.5 至 2 之间, 按重量计。

在根据优选的发明实施方式的片剂中, 含有西替利嗪的单元还含有崩解剂, 优选占西替利嗪单元重量的小于 5%, 最优选为 1 至 5%。适合的崩解剂的实例有淀粉羟乙酸钠、交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮衍生物、交联聚维酮(Polyplasdone XL, PLP XL)。利用交联羧甲基纤维素崩解剂可获得最佳结果。

在优选的片剂实施方式中, 西替利嗪单元含有赋形剂, 包括分子

量小于 400 的多羟基化合物。优选地，多羟基化合物是糖。最优选地，糖是乳糖。

更优选的发明实施方式是双层片，西替利嗪单元是一层，伪麻黄碱单元是一层。优选地，伪麻黄碱层与西替利嗪层的重量比在 0.25 至 10 之间，最优选在 2 与 6 之间。

在优选的实施方式中，两层各自的外表面具有不同的形状。优选地，片剂具有第一表面，它是伪麻黄碱层，具有多个曲率半径，最优选三个。优选地，片剂具有第二表面，它是西替利嗪层，具有单一曲率半径。曲率半径是如美国药学会所定义的 (Tableting Specification Manual, 4th edition, 2215 Constitution Avenue, NW, Washington, DC 20037-2985, pp 45-46); 杯半径是单一的弧，从片剂的中心线 (中点) 跨越片剂的直径 (最小轴或最大轴) 而成; 杯半径构成杯曲线; 杯是冲尖末端的凹或凹陷; 最大轴是成型片的长度，最小轴是成型片的宽度。

片剂可以包含另外一个包衣层。在替代方式中，包衣层可以充当味道掩蔽剂。适合的味道掩蔽剂的实例有纤维素衍生物 (甲基-、羧甲基-、羟甲基-、羟乙基-、羟甲基丙基-纤维素)、乙烯基衍生物 (聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯)、丙烯酸与异丁烯酸衍生物 (Eudragits[®])、马来酸共聚物、聚氧乙二醇、天然树脂 (玉米蛋白、树脂)。

片剂还可以含有一些药学上可接受的填充剂作为赋形剂。适合的填充剂的实例有淀粉与衍生物、乳糖、甘露糖醇、蔗糖、葡萄糖、山梨糖醇、磷酸钙、麦芽糖糊精、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、微晶纤维素、有机酸。

在优选的发明实施方式中，片剂被包装在防水与防氧的包装材料中。

在根据优选的发明实施方式的片剂中，伪麻黄碱单元包含至少一种赋形剂，选自惰性基质、亲水性基质、脂质基质、惰性基质与脂质基质的混合物、亲水性基质与脂质基质的混合物、亲水性基质与惰性基质的混合物。

根据优选的本发明实施方式的片剂包含基质赋形剂，选自惰性、亲水性和亲脂性基质。

按照本发明可以使用的惰性基质的实例有：聚乙烯氯、聚乙烯、乙酸乙烯酯/氯乙烯共聚物、聚异丁烯酸甲酯、聚酰胺、硅酮、乙基纤维素、聚苯乙烯等。

按照本发明可以使用的亲水性基质的实例有：纤维素衍生物（羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素等）、非纤维素的多糖（半乳甘露聚糖、瓜尔胶、卡罗布胶、阿拉伯胶、梧桐胶、琼脂、藻酸盐等）和丙烯酸聚合物（Carbopols 934P 和 974P 等）。按照本发明优选使用的亲水性基质是羟丙基甲基纤维素，例如市售化合物 METHOCEL K 或 E。

按照本发明可以使用的脂质基质的实例有：甘油酯（单-、二-或三-甘油酯：硬脂精、棕榈精、月桂精、肉豆蔻精、氢化蓖麻油或棉籽油、precinol 等）、脂肪酸与醇（硬脂酸、棕榈酸、月桂酸；硬脂醇、鲸蜡醇、鲸蜡硬脂醇等）、脂肪酸酯（丙二醇与蔗糖的单硬脂酸酯、蔗糖二硬脂酸酯等）和蜡（白蜡、抹香鲸蜡等）。

除了上述组分以外，根据本发明的片剂还可以含有其他赋形剂，例如稀释剂（例如 Emcompress、乳糖等）、粘合剂（Avicel、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮等）、崩解剂（淀粉与改性淀粉、纤维素衍生物、藻酸衍生物、果胶等）、润滑剂（滑石、硬脂酸镁、胶体二氧化硅等）、味道掩蔽剂（ α -环糊精、 β -环糊精、 γ -环糊精和它们的烷基化衍生物）、矫味剂或着色剂以及包衣剂（例如纤维素衍生物、异丁烯酸树脂、聚乙烯氯、尼龙等）。

为了实施本发明的治疗方法，上述片剂应当含有有效量的西替利嗪和伪麻黄碱。有效量可以这样确定，利用常规的技术，观察在类似环境下所得结果。在确定有效量时，要考虑一些因素，包括但不限于：患者的种类；其体重、年龄和一般健康状况；所涉及的具体疾病；疾病的程度或牵连性或严重性；个别患者的反应；所给药的特定化合物；给药的模式；所给药的制备物的生物利用度特征；所选择的剂量制度；

和伴行药物治疗的使用。

另外，西替利嗪与伪麻黄碱在片剂中各自的比例应当优选地是这样的，所述片剂包含约 0.25 至约 2.5 重量百分比的西替利嗪和约 10 至约 45 重量百分比的伪麻黄碱。

根据本发明的片剂可以以任何形式或方式对患者给药，使片剂在有效量下是生物可利用的，也就是口服途径。制剂领域技术人员能够容易地选择适当的给药形式与方式，依赖于所要治疗的疾病状态的特定特征、疾病的阶段和其他有关的环境因素。

本发明的片剂可以包含至少一种药学上可接受的赋形剂，它们的比例和性质取决于所选择的片剂的溶解度与化学性质、所选择的给药途径和标准的药学实践。

更确切地，本发明涉及药物组合物，主要包含治疗有效量的上述活性化合物以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

赋形剂材料可以是固体或半固体材料，它能够充当活性成分的载体或介质。适合的赋形剂材料是本领域熟知的。本发明的药片可以口服，可以以片剂或胶囊剂的形式对患者给药。

赋形剂材料应当根据预期的给药形式加以适当选择，与常规的药学实践一致。例如，关于以片剂或胶囊剂的形式口服给药，可以将治疗活性药物组分与任意口服无毒的药学上可接受的惰性赋形剂联合，例如乳糖或淀粉。可选地，本发明的药片还含有粘合剂，例如微晶纤维素、黄耆胶或明胶，崩解剂，例如藻酸，润滑剂，例如硬脂酸镁，滑动剂，例如胶体二氧化硅，甜味剂，例如蔗糖或糖精，着色剂或矫味剂，例如薄荷或水杨酸甲酯。

由于它们容易给药，片剂代表了最有利的口服剂型。如果需要的话，可以借助标准的水性或非水性技术将片剂用糖、虫胶或其他肠溶衣剂包衣。可取地，每片或胶囊含有约 15mg 至约 300mg 活性成分。

根据本发明的片剂可以按照本领域技术人员已知的各种方法制备。

本发明还涉及所述片剂用于制造药物的用途，该药物用于预防或

治疗与鼻炎、感冒、流感、感冒样与流感样症状有关的障碍或病症，和变应性鼻炎、鼻充血的缓解、季节性鼻炎、喷嚏、鼻溢、鼻眼瘙痒、眼红、流泪、喷嚏。

本发明还涉及预防或治疗人与哺乳动物与鼻炎、感冒、流感、感冒样与流感样症状有关的障碍或病症，和变应性鼻炎、鼻充血的缓解、季节性鼻炎、喷嚏、鼻溢、鼻眼瘙痒、眼红、流泪的方法。

本发明受到下列详细描述本发明片剂及其应用的实施例的进一步限定。

实施例

实施例 1: 双层片的伪麻黄碱慢速释放单元组合物

一期开放式随机的试点研究对比了实验性 120mg 缓释单元伪麻黄碱制剂的口服生物利用度 (表 1)。

表 1: 片剂 A 和 B 的组成

组分	mg/片	
	A	B
伪麻黄碱 HCl	120	120
HPMC (a)	-	120
HPMC (b)	200	-
微晶纤维素	74	55.5
胶体二氧化硅	2	1.5
硬脂酸镁	4	3

HPMC (a)代表表观粘度为 11250 至 21000mPa (= cP (厘泊))的化合物羟丙基甲基纤维素，这是如 USP 羟丙基甲基纤维素专题所定义的。

HPMC (b)代表表观粘度为 80000 至 120000mPa (= cP)的化合物羟丙基甲基纤维素。

目的是对比实验性缓释制剂与即时释放参照片剂(60mg)的口服生物利用度，对 8 名健康男性受试者给药，每天两次。

主要的药动学参数列在表 2 中。

表 2: 120mg 伪麻黄碱对 8 名健康志愿者口服给药后的主要药动学参数

治疗	参照	A	B
C _{max} (ng/ml)	391	259	295
T _{max} (h)	1.5	5	5
AUC (ng. h/ml)	3877	3943	4249

两种实验性制剂 A 和 B 显示清楚的慢速释放曲线, 与参照制剂是生物等价的。

选择 B 制剂进行进一步研究, 因为伪麻黄碱层在曲线中的平台时间比制剂 A 更长。

实施例 2: 片剂 B 单元的溶解曲线的 pH 依赖性

在不同 pH 下评估伪麻黄碱的溶解曲线(水, HCl = 0.1N, pH = 4.5, 6.8 和 7.5, USP 24 仪器 1, 100rpm, 37°C)。结果如表 3 所示。

表 3: 片剂 B 单元在不同 pH 下的体外溶解数据

时间 (h)	水	HCl 0.1N	pH 4.5	pH 6.8	pH 7.5
0	-	-	-	-	-
1	44.1	39.4	39.6	40.4	41.4
2	62.1	57.0	58.0	58.2	59.4
3	74.9	68.5	70.1	70.8	70.5
4	84.0	77.9	79.0	79.6	79.2
6	92.7	89.3	92.3	90.8	90.6
8	97.8	97.3	96.7	96.7	96.2
12	-	105.3	101.2	100.9	99.9

结果表明体外溶解是 pH 依赖性的。

实施例 3: 西替利嗪 HCl/伪麻黄碱 HCl 5mg/120mg 双层片的体外溶解

制备带包衣的西替利嗪 HCl/伪麻黄碱 HCl 双层片。

伪麻黄碱的粒径是这样的, 至少 95%的颗粒小于 500 μ m, 不超过 15%的颗粒小于 106 μ m。

这些片剂的配方列在表 4 中。

表 4: 5mg/120mg 膜衣西替利嗪 HCl/伪麻黄碱 HCl 片剂的组成

	mg/片
核心的第一层:	
伪麻黄碱 HCl	120
HPMC (a)	120
微晶纤维素	57
胶体二氧化硅	1.5
硬脂酸镁	1.5
核心的第二层:	
西替利嗪 HCl	5
乳糖一水合物	43.23
微晶纤维素	19.15
交联羧甲基纤维素钠	1.40
胶体二氧化硅	0.52
硬脂酸镁	0.70
包衣材料:	Opadry 白
	11.10

产品 Opadry 白是水性膜衣聚合物的组合（羟丙基甲基纤维素、二氧化钛、聚乙二醇 400）。

将每个核心层的组分单独混合，然后在双层旋转压片机内压制。然后将片剂包以 Opadry。

片剂具有第一表面，它是伪麻黄碱层，具有多个曲率半径。片剂具有第二表面，它是西替利嗪层，具有单一曲率半径。

伪麻黄碱单元与西替利嗪单元的界面表面积为约 78.5mm^2 。片剂的直径为约 10mm。

将片剂包装在防水与防氧的包装材料中。

利用实施例 2 所述方法评估伪麻黄碱和西替利嗪的溶解曲线（介质为 $\text{HCl} = 0.1\text{N}$ ）。结果如表 5 所示。

表 5: 5mg/120mg 膜衣西替利嗪 HCl/伪麻黄碱 HCl 双层片的体外

溶解数据

时间 (h)	已溶解的药物百分比	
	伪麻黄碱 HCl	西替利嗪 HCl
0.25	16	88
0.50	26	94
0.75	33	95
1	40	97
4	81	99
8	97	99
12	100	99

结果表明伪麻黄碱 HCl 是慢速释放的（与实施例 2 结果相似），西替利嗪 HCl 是即时释放的。

溶解试验是在 USP 仪器 1 内进行的，体积 500ml，转速 100rpm，温度 37°C。

稳定性试验显示，西替利嗪单元基本上不含伪麻黄碱，伪麻黄碱单元基本上不含西替利嗪（少于 0.2 重量%）。