



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 36 424 T2** 2007.09.27

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 969 836 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 36 424.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/02328**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 904 980.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1998/034614**

(86) PCT-Anmeldetag: **06.02.1998**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **13.08.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **12.01.2000**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **15.11.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **27.09.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 31/445** (2006.01)

**A61K 31/4545** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**37325 P**            **07.02.1997**    **US**

**45184 P**            **30.04.1997**    **US**

**53050 P**            **21.07.1997**    **US**

(73) Patentinhaber:

**Sepracor Inc., Marlborough, Mass., US**

(74) Vertreter:

**Bohmann & Loosen, 80335 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,  
LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**REDMON, P., Martin, Marlborough, MA 01752, US;**

**BUTLER, T., Hal, Marlborough, MA 01752, US;**

**WALD, A., Stephen, Sudbury, MA 01776, US;**

**RUBIN, D., Paul, Sudbury, MA 01776, US**

(54) Bezeichnung: **LAKTOSE-FREIE, NICHT-HYGROSKOPISCHE UND WASSERFREIE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN VON DESCARBOETHOXYLORATADIN**

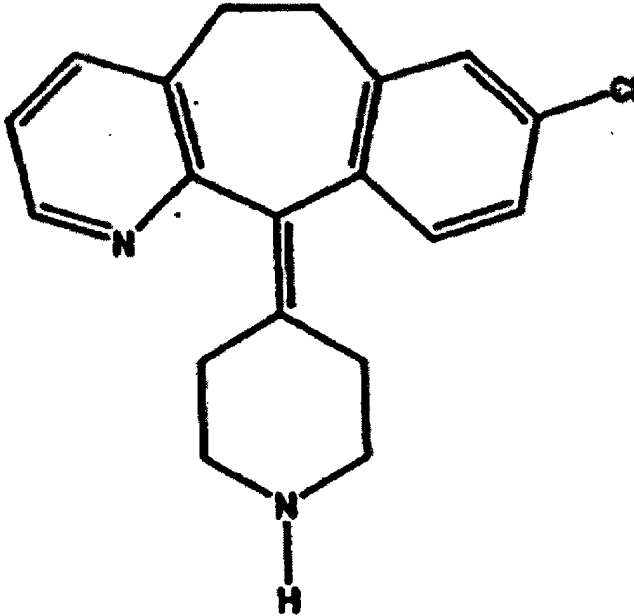
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

## Beschreibung

**[0001]** Diese Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen von 8-Chlor-6,11-dihydro-11-(4-piperidyliden)-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin, das als Descarboethoxyloratadin (DCL) bekannt ist.

## DESCARBOETHOXYLORATADIN



**[0002]** DCL ist ein metabolisches Derivat von Loratadin, einem H-1-Histaminrezeptor-Antagonist. Die H-1-Histaminrezeptoren vermitteln die Antwort, der gewöhnliche Antihistaminika antagonistisch entgegenwirken. Von Loratadin wurde gezeigt, dass es bezüglich seiner Antihistamin-Aktivität vergleichbar mit Terfenadin und Astemizol ist, und dass es, bezogen auf je einen Milligramm, bei der Hemmung von allergischen Bronchialmuskelerkrankungen vier Mal wirksamer als Terfenadin ist.

**[0003]** Es wurde auch gezeigt, dass Loratadin bei der Behandlung von zahlreichen Störungen wirksam ist, die Erkältungen, chronische Nesselsucht, jahreszeitliche allergische Rhinitis und jahreszeitliche und ganzjährige Rhinitis umfassen. Aufgrund seiner Antihistamin-Aktivität kann Loratadin auch nützlich bei der Behandlung von allergischem Asthma, diabetische Retinopathie und anderen Störungen kleiner Gefäße sein, die mit Diabetes mellitus verbunden sind.

**[0004]** Die Verabreichung von Antihistaminika ist häufig mit nachteiligen Nebenwirkungen verbunden, die zum Beispiel Sedierung, Kopfschmerz, Mundtrockenheit, Verstopfung oder Durchfall, Gewichtszunahme und Magen-Darm-Leiden umfassen. Loratadin gehört zu einer Klasse von Antihistaminika, die als nicht-sedierende Antihistaminika bezeichnet werden. Diese Klasse umfasst auch zwei andere wohlbekanntere Antihistaminika, Terfenadin und Astemizol. Im Vergleich zu Terfenadin wurde bei Loratadin gezeigt, dass es eine deutlich geringere Sedierung als Terfenadin verursacht, und dass das Auftreten von Müdigkeit, Kopfschmerzen und Übelkeit, die mit Loratadin verbunden sind, vergleichbar mit dem ist, was mit Terfenadin beobachtet wird.

**[0005]** Als ein Nachteil gegenüber den nicht-sedierenden Antihistaminika wurde berichtet, dass Verbindungen dieser Klasse andere schwere elektrophysiologische Nebenwirkungen verursachen. Diese nachteiligen Nebenwirkungen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Herzkammerflimmern und Herzrhythmusstörungen wie ventrikuläre Tachyarrhythmien oder Torsades de pointes. Mehrere dieser schweren kardiovaskulären Nebenwirkungen wurden bei „gesunden“ Patienten festgestellt, die Terfenadin gleichzeitig mit entweder Ketoconazol oder Erythromycin erhielten. Rhythmusstörungen wurden auch bei der gleichzeitigen Verabreichung von Astemizol und Erythromycin, und von Astemizol mit Erythromycin und Ketoconazol beobachtet. Zusätzlich ist bekannt, dass sowohl Ketoconazol, Itraconazol als auch Erythromycin Cytochrom P450 beeinflussen und dadurch den Metabolismus nicht-sedierender Antihistaminika wie Terfenadin und Astemizol hemmen. Somit ist auch ein starkes Potential für eine nachteilige Wechselwirkung zwischen diesen Inhibitoren von Cytochrom P450 und Loratadin vorhanden. Daher wird aufgrund der Ähnlichkeit der pharmakologischen Aktivität von Loratadin, Terfenadin und Astemizol auch die Warnung ausgesprochen, die gleichzeitige Verabreichung von Loratadin mit entweder Ketoconazol, Itraconazol oder Makrolidantibiotika wie Erythromycin zu vermeiden.

**[0006]** Ein weiterer Nachteil von sowohl Astemizol als auch Loratadin besteht darin, dass die Verabreichung beider Medikamente mit dem Wachstum von sowohl Melanom- als auch Fibrosarkom-Tumoren in Verbindung gebracht wurde. Die Dosierung von Loratadin, die während dieser Beobachtung aufrechterhalten wurde, betrug 10 mg/Tag.

**[0007]** Obwohl Loratadin gut absorbiert wird, wird es umfangreich verstoffwechselt, was pharmakologisch aktives Descarboethoxyloratadin (DCL) als seinen Hauptmetaboliten ergibt. Es ist bedeutsam, dass das am 21. Januar 1997 erteilte US-Patent 5,595,997 offenbart, dass DCL, während es eine wirksame, nicht-sedierende Antihistamin-Therapie bereitstellt, auch die vielen, oft schweren nachteiligen Nebenwirkungen vermeidet, die gewöhnlich mit der Verabreichung von sowohl Antihistaminika im Allgemeinen als auch mit anderen nicht-sedierenden Antihistaminika wie Loratadin, Terfenadin und Astemizol im Besonderen verbunden sind.

**[0008]** Es ist wichtig, dass gezeigt wurde, dass DCL fünf bis sieben Mal weniger aktiv bei der Tumorförderung als Loratadin ist, und dass DCL mindestens etwa zwanzig Mal wirksamer am Histaminrezeptor ist, wenn es mit Loratadin verglichen wird. Somit sind pharmazeutische Zusammensetzungen, die DCL, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, als aktive Bestandteile enthalten, besonders wünschenswert.

**[0009]** EP 0,396,404 offenbart eine pharmazeutische Zusammensetzung mit anhaltender Freisetzung in Form einer beschichteten Tablette und einem Kern, der Ibuprofen und Pseudoephedrin und ein schwellfähiges hydrophiles Polymer umfasst, und einer äußeren Beschichtung, die Loratadin oder DCL und ein hydrophiles Polymer umfasst. Bei Kontakt mit Magen- oder wässrigem Medium löst sich die äußere Beschichtung der Tablette schnell auf und setzt Loratadin oder DCL frei, während der Kern hydratisiert wird, so dass eine anhaltende Freisetzung von Ibuprofen und Pseudoephedrin bereitgestellt wird.

**[0010]** US 4,659,716 und die verwandte internationale Anmeldung WO 85/03707 offenbaren verschiedene 7- und/oder 8-(Halo- oder Trifluoromethyl)-substituierte 6,11-Dihydro-11-(4-piperidyliden)-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine, Verfahren zur Herstellung solcher Verbindungen und ihre Verwendung als Antihistamin-Agenzien. Beispiel A beider Dokumente offenbart eine Tablettenformulierung, die eine aktive Verbindung wie DCL und Lactose umfasst. Beispiel B beider Dokumente offenbart eine Kapselformulierung, die eine aktive Verbindung wie DCL und Lactose in Form einer Trockenpulvermischung umfasst.

**[0011]** WO 96/16641 offenbart pharmazeutische Zusammensetzungen für eine systemische transdermale Verabreichung, die Descarboethoxyloratadin (DCL) umfasst. Beispiel 2 offenbart eine pharmazeutische Zusammensetzung, die DCL und Duro-Tak 1753 umfasst, die auf eine laminare Struktur aufgetragen ist, um ein transdermales Pflaster auszubilden.

**[0012]** Dementsprechend wird in einem ersten Aspekte der Erfindung eine lactosefreie pharmazeutische Zusammensetzung für die Behandlung von Histaminstörungen bereitgestellt, die eine therapeutisch wirksame Menge von Descarboethoxyloratadin oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon umfasst, die mit einem pharmazeutisch akzeptablen inerten Träger granuliert ist, und wobei die Zusammensetzung in Tablettenform vorliegt.

**[0013]** In einem zweiten Aspekt der Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von Histamin-induzierten Störungen bereitgestellt, die große Partikel von Descarboethoxyloratadin oder von einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfasst, wobei das Descarboethoxyloratadin oder das pharmazeutisch akzeptable Salz desselben, das in der Zusammensetzung vorliegt, eine Partikelgrößenverteilung aufweist, bei der mehr als 40 Gew.-% des Descarboethoxyloratadin oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon Partikel umfassen, die eine Größe von 250 µm oder mehr aufweisen.

**[0014]** In einem dritten Aspekt der Erfindung wird die Verwendung einer lactosefreien pharmazeutischen Zusammensetzung für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung Histamin-induzierter Störungen bereitgestellt, die ausgewählt sind aus: allergischer Rhinitis; Nesselsucht, symptomatischer Dermographie, Dermatitis, allergischem Asthma, diabetischer Retinopathie oder andere Störungen kleiner Gefäße, die mit Diabetes mellitus verbunden sind; oder Husten, Erkältung, erkältungsartige und Grippe-symptome, die 1 bis 50 Gew.-% Descarboethoxyloratadin oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes desselben und 99 bis 50 Gew.-% eines pharmazeutisch akzeptablen inerten Trägers umfassen, und wobei die Zusammensetzung in Tablettenform vorliegt, die Descarboethoxyloratadin oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz desselben umfasst, das mit einem pharmazeutisch akzeptablen inerten Träger gemischt oder granuliert wurde.

**[0015]** Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung in jedem ihrer verschiedenen Aspekte sind wie unten beschrieben oder wie in den Unteransprüchen definiert.

**[0016]** In Anerkennung der Erwünschtheit DCL-umfassender pharmazeutischer Zusammensetzungen haben wir die Schlussfolgerung gezogen, dass DCL unter typischen Herstellungs- und Lagerungsbedingungen nicht stabil ist und in Gegenwart von Lactose, einer Verbindung, die üblicherweise als ein Füllstoff in verschiedenen pharmazeutischen Arzneiformen wie Tabletten, Kapseln oder Pulvern verwendet wird, zerfällt. Mit der Zeit bilden Lactose und die DCL-Verbindung ein braun gefärbtes Produkt, und es tritt ein hohes Ausmaß an DCL-Abbau auf. Die Intensität der braunen Farbe hängt typischerweise von der vorhandenen DCL-Menge, den Lagerungsbedingungen wie Feuchtigkeit und Temperatur genauso wie von der Dauer der Lagerungszeit ab.

**[0017]** Die Stabilität eines pharmazeutischen Produktes kann als die Fähigkeit einer bestimmten Formulierung definiert werden, in einem bestimmten Behälter seine physikalische, chemische, mikrobiologische, therapeutische und toxikologische Spezifikation beizubehalten, obwohl es Ausnahmen gibt, und mindestens etwa 90 % der angegebenen Wirksamkeit des Produktes beizubehalten. Somit ist z. B. das Verfallsdatum als die Zeit definiert, in der das pharmazeutische Produkt stabil bleiben wird, wenn es unter den empfohlenen Bedingungen gelagert wird.

**[0018]** Die Stabilität eines pharmazeutischen Produktes kann durch mehrere Faktoren beeinflusst werden, einschließlich Stabilität der/des therapeutischen Bestandteile(s), der potentiellen Wechselwirkung zwischen dem therapeutischen Bestandteil(en) und inaktiven Bestandteil(en) und dergleichen. Zusätzlich können wie zuvor angegeben physikalische Faktoren wie Hitze, Licht und Feuchtigkeit chemische Wechselwirkungen und den Abbau des Produktes beschleunigen oder einleiten.

**[0019]** Ohne auf eine bestimmte Theorie beschränkt sein zu wollen, nimmt man an, dass im vorliegenden Falle Lactose mit DCL reagieren kann und es unter Bildung eines Enamins abbaut. Eine solche Reaktion kann auch mit anderen ähnlichen reaktiven Bindemitteln wie anderen Mono- oder Disacchariden auftreten. Daher sind stabile Zusammensetzungen von DCL oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon in gemischter, granulierter oder komprimierter Form, die im Wesentlichen frei von reaktiven Bindemitteln sind, besonders wünschenswert.

**[0020]** Die vorliegende Erfindung betrifft stabile pharmazeutische Zusammensetzungen von DCL, wobei DCL eng mit einem oder mehreren Bindemittel(n) gemischt ist, einschließlich gemischte, granulierte oder gepresste Arzneiformen, die die Inkompatibilität von DCL und reaktiven Bindemitteln wie Lactose und anderen Mono- oder Disacchariden vermeiden.

**[0021]** Die Zusammensetzungen stellen eine wirksame, nicht-sedierende Antihistamin-Aktivität bereit, während sie die oft schweren nachteiligen Nebenwirkungen vermeiden, die mit der Verwendung anderer Antihistaminika verbunden sind. Daher sind die offenbarten Zusammensetzungen nützlich bei der Behandlung von zahlreichen Histamin-induzierten Störungen, einschließlich allergische Rhinitis, allergisches Asthma, Nesselsucht, symptomatischen Dermographismus, diabetische Retinopathie und andere Störungen kleiner Gefäße, die mit Diabetes mellitus verbunden sind.

**[0022]** Weil die offenbarten Zusammensetzungen die Wirkungen vermeiden, die mit anderen nicht-sedierenden Antihistaminika verbunden sind, wird darüber hinaus auch eine Wechselwirkung zwischen den Zusammensetzungen und Agenzien vermieden, die Cytochrom P450 inhibieren. Solche Agenzien umfassen Ketocozazol, Itraconazol und Makrolide wie Erythromycin.

**[0023]** Zusätzlich zum aktiven DCL- Bestandteil können die offenbarten Zusammensetzungen auch eine therapeutisch wirksame Menge eines nicht-steroidalen entzündungshemmenden Agens oder eines anderen nicht-narkotischen Schmerzmittels wie Acetylsalicylsäure, Acetaminophen, Ibuprofen, Ketoprofen oder Naproxen umfassen. Solche Kombinationszusammensetzungen sind bei der Behandlung von Husten, Erkältung, erkältungsartigen und/oder Grippe-symptomen und dem Unwohlsein, Schmerz, Kopfschmerz, Fieber und generellem Unbehagen, die damit zusammenhängen, nützlich.

**[0024]** Andere Kombinationszusammensetzungen, die bei der Behandlung dieser Symptome nützlich sind, können zusätzlich zu einem Schmerzmittel eine therapeutisch wirksame Menge von einem oder mehreren anderen aktiven Bestandteilen enthalten, wie einem abschwellenden Mittel, z. B. Pseudoephedrin, einem Hustenunterdrückungsmittel/Hustenmittel, z. B. Dextromethorphan, oder einem Abhustemittel, z. B. Guaifenesin.

**[0025]** Interessanterweise haben unsere Studien auch gezeigt, dass bei Abwesenheit von ungebundenem Wasser sehr wenig oder kein Abbau in DCL-Zusammensetzungen auftritt, die Lactose umfassen. Während pharmazeutische DCL-Arzneiformenzusammensetzungen unter typischen Verpackungs- und Lagerbedingungen gegenüber ungebundenem Wasser, z. B. in Form von Feuchtigkeit, exponiert wären, gibt es bekannte Herstellungs- und Lagerungs-Verfahrensweisen, durch die die Exponierung gegenüber ungebundenem Wasser und Feuchtigkeit verringert oder beseitigt wird.

**[0026]** Obwohl andere Bindemittel als Lactose leicht verwendet werden können, um die offenbarten pharmazeutischen Zusammensetzungen von DCL herzustellen, ohne die Herstellbarkeit und therapeutische Leistung der Verbindung zu beeinflussen, bleibt sprühgetrocknete Lactose darüber hinaus ein Bindemittel der Wahl. In der sprühgetrockneten Form gehört Lactose zu den besten von allen direkten Pressfüllstoffen, was die Fließfähigkeit angeht, und ist bei geringen Dosisformulierungen (<50 mg pro Dosierung) sehr wirksam, wo die Komprimierbarkeit der aktiven Dosis keine wichtige Rolle spielt. Siehe z. B. R. Shangraw, Selection of Manufacturing Process and Excipients with an Emphasis on Direct Compression, Kursmaterial von Granulation, Tableting and Capsule Technology, Center for Professional Advancement, East Brunswick, N.J. (1996). Daher ist es, wenn möglich, wünschenswert, Lactose in die verfügbaren potentiellen Bindemittel für die Entwicklung fester Dosierformen einzuschließen.

**[0027]** Traditionell wird der aktive Bestandteil oder das therapeutische Agens (z. B. DCL), wenn pharmazeutische Zusammensetzungen oder Formulierungen hergestellt werden, gemahlen und/oder gesiebt, um die Partikelgröße zu reduzieren und/oder die Partikelgrößenverteilung einzuengen. Am häufigsten wird dies getan, um die verschiedenen physikochemischen Merkmale der Formulierung wie Auflösung, Einheitlichkeit des Inhaltes, Bioverfügbarkeit des aktiven Bestandteiles und dergleichen zu optimieren. Jedoch kann die Wechselwirkung zwischen DCL und reaktiven Bindemitteln wie Lactose durch die Oberflächenfläche der DCL-Partikel der pharmazeutischen Zusammensetzung oder Formulierung beeinflusst werden.

**[0028]** Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung beinhaltet pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung von Histamin-induzierten Störungen, die DCL oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon umfassen, das große Partikel und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfasst. Pharmazeutisch akzeptable Träger, die zur Verwendung in diesen Zusammensetzungen geeignet sind, können ein oder mehrere Bindemittel umfassen, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die inerte Bindemittel und reaktive Bindemittel wie Lactose oder andere Mono- oder Disaccharide umfasst. Diese pharmazeutischen „Großpartikel“-Zusammensetzungen von DCL haben geeignete physikochemische Merkmale (was Auflösung, Einheitlichkeit des Inhaltes, Bioverfügbarkeit und dergleichen betrifft), zeigen aber keine Unverträglichkeit mit reaktiven Bindemitteln wie Lactose.

**[0029]** In solchen Zusammensetzungen weist das DCL oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, das in der Zusammensetzung vorhanden ist, eine Partikelgrößenverteilung auf, bei der mehr als etwa 40 Gew.-% des DCL oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon Partikel mit einer Größe von 250 µm oder mehr umfassen.

**[0030]** DCL oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz desselben kann mit einem inerten Bindemittel wie Stärke granuliert sein.

**[0031]** Geeignete inerte Beschichtungsagenzien und Verfahren zur Beschichtung von Partikeln oder Granulaten sind auf dem Gebiet wohlbekannt. Inerte Beschichtungsagenzien umfassen typischerweise ein inertes filmbildendes Agens, das in einem geeigneten Lösungsmittel dispergiert ist, und können weiterhin andere pharmazeutisch akzeptable Adjuvanzen, wie Farbstoffe und Weichmacher umfassen.

**[0032]** Geeignete inerte filmbildende Agenzien umfassen Zellulosen wie Methylzellulose, Hydroxymethylzellulose, Carboxymethylzellulose, Hydroxypropylmethylzellulose, Hydroxypropylzellulose, Hydroxyethylzellulose, Methylhydroxyethylzellulose und Natriumcarboxymethylzellulose; Vinyle wie Polyvinylpyrrolidon; Glykole wie Polyethylenglykole; Acryle wie Dimethylaminoethylmethacrylat-Methacrylatsäure-Ester-Copolymer und Ethylacrylat-Methylacrylat-Copolymer; und andere Kohlenhydratpolymere wie Maltodextrine und Polydextrose. Bevorzugterweise umfasst das inerte Beschichtungsmittel ein hydrophiles filmbildendes Agens wie Hydroxypropylmethylzellulose, so dass die Absorption in vivo nicht erheblich verzögert wird.

**[0033]** DCL kann auch als Arzneiformen mit sofortiger Freisetzung formuliert sein, wie diejenigen, die in US-Patent 4,371,516 von Gregory et al. gelehrt werden. Arzneiformen von DCL mit sofortiger Freisetzung können bei bestimmten Verwendungen besonders vorteilhaft sein, da diese Arzneiformen erlauben, dass DCL von dem Patienten schnell absorbiert wird. Der Begriff „sofortige Freisetzung“, wie hierin verwendet, bedeutet, dass

die Arzneiform oder pharmazeutische Zusammensetzung schnell, z. B. innerhalb von 10 Sekunden, in Wasser zerfällt. Die Zerfallszeit kann unter Verwendung von Verfahrensweisen gemessen werden, die auf dem Gebiet wohlbekannt sind, wie die Verfahrensweisen, die in US-Patent 4,371,516 dargelegt sind. DCL kann auch als brausende Arzneiformen formuliert sein, die unter Verwendung von auf dem Gebiet wohlbekannt Techniken hergestellt werden können. Brausende Arzneiformen umfassen typischerweise Natriumhydrogencarbonat und entweder Zitronensäure, Weinsäure oder Natriumdihydrogenphosphat zusätzlich zu dem aktiven Bestandteil (z. B. DCL). Beim Mischen mit Wasser wird Kohlendioxid als Ergebnis einer Säure-Base-Reaktion freigesetzt. Es sollte erwähnt werden, dass Arzneiformen zur sofortigen Freisetzung oder brausende Arzneiformen von DCL nicht mit reaktiven Bindemitteln wie Lactose oder anderen Mono- oder Disacchariden formuliert werden sollten.

**[0034]** Geeignete Träger oder schnell auflösende inerte Träger zur Verwendung bei pharmazeutischen Arzneiformen mit sofortiger Freisetzung umfassen Polypeptide, wie beispielsweise Gelatine und insbesondere hydrolysierte Gelatine; Polysaccharide wie hydrolysiertes Dextran oder Dextrin; Alginate wie beispielsweise Natriumalginat; und Mischungen davon. Der Träger kann auch andere inerte Bindemittel wie Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Gummi arabicum, Mannitol, Sorbitol, Glycerin, und Mischungen davon umfassen. Siehe US-Patent 4,371,516. Zusätzlich kann der Träger weiterhin pharmazeutisch akzeptable Adjuvanzien wie z. B. Farbstoffe, Geschmacksstoffe, Konservierungsmittel und dergleichen umfassen.

**[0035]** Träger oder Bindemittel, die bei wasserfreien Zusammensetzungen verwendet werden können, umfassen die inerten Bindemittel, die bei den stabilen pharmazeutischen Zusammensetzungen nützlich sind, die im Wesentlichen frei von reaktiven Bindemitteln ebenso wie Lactose als auch anderen reaktiven Bindemitteln wie Mono- oder Disaccharid-Bindemitteln sind.

**[0036]** Wasserfreie pharmazeutische Zusammensetzungen sollten in einer Weise hergestellt und gelagert werden, die eine insgesamt im Wesentlichen wasserfreie Zusammensetzung aufrechterhalten. Zum Beispiel können derartige Zusammensetzungen unter Verwendung von wasserfreien Bestandteilen oder Bestandteilen mit geringer Feuchtigkeit hergestellt werden unter Verwendung von Bedingungen mit geringer Feuchtigkeit oder Luftfeuchte, und dergleichen, so dass die entstehenden pharmazeutischen Zusammensetzungen im Wesentlichen wasserfrei sind, d. h. im Wesentlichen frei von ungebundenem Wasser sind.

**[0037]** Zusätzlich können nicht-hygroscopische und wasserfreie pharmazeutische Zusammensetzungen von DCL eine therapeutisch wirksame Menge eines nicht-steroidalen entzündungshemmenden Agens oder anderen nicht-narkotischen Schmerzmittels enthalten, genauso wie eine therapeutisch wirksame Menge von einem oder mehreren anderen Bestandteilen wie einem abschwellenden Mittel, einem Hustenmittel oder einem Expektorans. Beispiele für derartige therapeutische Agenzien umfassen all diejenigen, die für die DCL-Zusammensetzungen verfügbar sind, die im Wesentlichen frei von reaktiven Bindemitteln wie beispielsweise Lactose sind.

**[0038]** Wasserfreie pharmazeutische DCL-Zusammensetzungen sollten so hergestellt und gelagert werden, dass ihre wasserfreie Natur aufrechterhalten wird. Dementsprechend werden diese Zusammensetzungen unter Verwendung von Materialien verpackt, die auf dem Gebiet bekannt sind, um die Exponierung der Zusammensetzung gegenüber Wasser zu verhindern, so dass diesen ermöglicht wird, in geeigneten Formulierungskits enthalten zu sein. Eine solche Verpackung wird hermetisch versiegelte Folie, Kunststoff oder dergleichen, und Einheitsdosenbehälter, z. B. Blisterpackungen oder Streifenpackungen, umfassen, wird aber nicht darauf beschränkt sein. Diese Formen von Verpackung können auch bei einer beliebigen der anderen hierin offenbarten Arzneiformen verwendet werden.

**[0039]** Wie oben erwähnt zerfallen pharmazeutische Zusammensetzungen oder Formulierungen von DCL, die Lactose oder andere reaktive Bindemittel umfassen, und die gegenüber ungebundenem Wasser, wie z. B. Feuchtigkeit oder Luftfeuchte, exponiert sind, schneller. Die Zugabe von Wasser (z. B. 5 %) wird in der Pharmazie weithin als Mittel zur Simulierung von Langzeitlagerung akzeptiert, um Merkmale wie Haltbarkeit oder die Stabilität von Formulierungen über die Zeit zu bestimmen. Siehe z. B. Jens T. Cartensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2. Auflage, Marcel Dekker, NY, NY, 1995, S. 379–80. In der Tat beschleunigen Wasser und Temperatur die Untersuchung.

**[0040]** Weiterhin ist die Wirkung von Wasser auf eine Formulierung von großer Bedeutung, da Bedingungen, die für Hygroscopizität günstig sind, z. B. Feuchtigkeit und/oder Luftfeuchte, während der Herstellung, der Handhabung, der Verpackung, der Lagerung, der Versendung und der Verwendung der Formulierung häufig anzutreffen sind. Somit ist klar, dass die Verwendung von Lactose oder anderen reaktiven Bindemitteln, wie

andere Mono- oder Disaccharid-Bindemittel in pharmazeutischen Zusammensetzungen oder Formulierungen, die DCL umfassen, wegen des wesentlichen Kontaktes mit Feuchtigkeit und/oder Luftfeuchtigkeit, den diese Zusammensetzungen unter den normalen Herstellungs-, Verpackungs- und Lieferbedingungen erfahren, vermieden werden sollte.

**[0041]** Die Stabilität eines pharmazeutischen Produktes oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung kann als die Fähigkeit einer bestimmten Formulierung definiert werden, in einem bestimmten Behälter ihre physikalische, chemische, mikrobiologische, therapeutischen und toxikologische Spezifizierung beizubehalten, obwohl es Ausnahmen gibt, und mindestens etwa 90 % ihrer angegebenen Wirksamkeit beizubehalten. Daher wird z. B. das Verfallsdatum, als die Zeit definiert, in der das pharmazeutische Produkt oder die pharmazeutische Zusammensetzung stabil bleiben wird, wenn sie unter den empfohlenen Bedingungen gelagert wird.

**[0042]** Viele Faktoren beeinflussen die Stabilität eines pharmazeutischen Produktes oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung und umfassen z. B. die Stabilität des/der therapeutischen Bestandteils(e), die potenzielle Wechselwirkung oder Unverträglichkeit zwischen einem therapeutischen Bestandteil(en) und inaktiven Bestandteil(en) (z. B. die Wechselwirkung zwischen DCL und bestimmten Bindemitteln wie Lactose) und dergleichen.

**[0043]** Der Abbau von DCL tritt nicht in Gegenwart von anderen nicht-reaktiven Bindemitteln auf. Die Begriffe „inerte(s) Bindemittel" und „nicht-reaktive(s) Bindemittel" sollen, wie hierin verwendet, Bindemittel bezeichnen, die Bindestoffe/Füllstoffe, Disintegranzien, Schmierstoffe, Antbackmittel, Dispersionsmittel, Konservierungsmittel, Filmbeschichtungsmittel, Weichmacher, oberflächenaktive Stoffe und dergleichen umfassen, die unter typischen Herstellungs-, Verpackungs- und Lagerbedingungen mit DCL kompatibel sind und nicht mit DCL wechselwirken. Inerte Bindemittel oder nicht-reaktive Bindemittel, die bei der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, sind auf dem Gebiet wohlbekannt und umfassen Maltodextrin, Zellulose, Calciumphosphat, Calciumphosphat-Dihydrat, Calciumcarbonat, Talk, Calciumstearat, Calciumsulfat-Dihydrat und Maisstärke. Weiterhin stellen inerte oder nicht-reaktive Bindemittel eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, die bezüglich der Herstellbarkeit und therapeutischen Leistung vergleichbar mit denjenigen ist, die Lactose verwenden.

**[0044]** Der Begriff „inertes Träger", wie hierin verwendet, bezieht sich auf einen Träger oder Vehikel, das ein oder mehrere inerte Bindemittel oder nicht-reaktive Bindemittel umfasst.

**[0045]** Wie hierin verwendet bezeichnet der Begriff „reaktive(s) Bindemittel" Bindemittel, die mit DCL in Gegenwart von ungebundenem Wasser reagieren, und die zum Beispiel Lactose und andere Mono- oder Disaccharid-Bindemittel umfassen. Die Begriffe „im Wesentlichen frei von reaktivem/reaktiven Bindemittel(n)", „im Wesentlichen frei von Lactose" und „lactosefrei", wie hierin verwendet, sollen bedeuten, dass die Menge an reaktivem/reaktiven Bindemittel(n), oder Lactose wie angemessen, die, wenn überhaupt, in der Arzneiform oder pharmazeutischen Zusammensetzung von DCL vorhanden ist, nicht ausreichend ist, um die Unverträglichkeit zwischen DCL und dem/den besonderen Bindemittel(n) wie beispielsweise Lactose zu verursachen, von der die Erfinder der vorliegenden Erfindung entdeckt haben, dass sie die Wirksamkeit des DCL im Verlauf der Haltbarkeitsperiode der Arzneiform oder pharmazeutischen Zusammensetzung auf unter etwa 90 % seiner anfänglichen Wirksamkeit senkt. Siehe die in USP XXI/NF XVI angegebenen Standards. Typischerweise sollte die Menge eines jeden reaktiven Bindemittels, die in Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung vorhanden sein können, die im Wesentlichen frei von reaktiven Substituenten sind, weniger als etwa 20 Gew.-%, bevorzugterweise weniger als etwa 10 Gew.-% und noch bevorzugterweise weniger als etwa 1 Gew.-% betragen.

**[0046]** Der Begriff „ungebundenen Wasser", wie hierin verwendet, bezeichnet Wasser, das nicht in Form eines stabilen Hydrates von einem oder mehreren Bestandteilen der pharmazeutischen Zusammensetzung vorhanden ist, z. B.  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat. In ähnlicher Weise bezeichnet der Begriff „wasserfrei", wie hierin verwendet, dass die Menge an ungebundenem Wasser, das, wenn überhaupt, in der Arzneiform oder pharmazeutischen Zusammensetzung von DCL vorhanden ist, nicht ausreicht, um die Unverträglichkeit zwischen DCL und reaktiven Bindemitteln wie beispielsweise Lactose einzuleiten und/oder zu beschleunigen. Weiterhin bezeichnet „wasserfreie Bedingungen" oder Natur, wie hierin verwendet, im Wesentlichen frei von ungebundenem Wasser, einschließlich Feuchtigkeit. Der Begriff „nicht-hygroscopisch", wie hierin verwendet, bedeutet, dass die Gesamtformulierung oder pharmazeutische Zusammensetzung im Wesentlichen nicht-hygroscopisch ist, d. h. sie stellt nicht genügend ungebundenen Wasser bereit, um die Unverträglichkeit zwischen DCL und reaktiven Bindemitteln wie Lactose einzuleiten und/oder zu beschleunigen.

**[0047]** Der Begriff „im Wesentlichen frei von ungebundenem Wasser“ bedeutet typischerweise, dass weniger als 5 Gew.-%, bevorzugterweise weniger als 1 Gew.-% und bevorzugterweise weniger als 0,1 Gew.-% Wasser vorhanden sind.

**[0048]** DCL kann in pharmazeutischen Zusammensetzungen, die gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellt sind, entweder als freie Base oder als pharmazeutisch akzeptables Salz davon vorhanden sein. „Pharmazeutisch akzeptables Salz“ bezeichnet ein Salz, das aus pharmazeutisch akzeptablen, nicht-toxischen organischen oder anorganischen Säuren oder Basen hergestellt ist. Beispiele solcher organischer Säuren umfassen, z. B., aliphatische, aromatische, Carbon- und Sulfon-Klassen organischer Säuren, wie beispielsweise Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Glycolsäure, Glutaminsäure, Glucouronsäure, Maleinsäure, Furancarbonsäure, Benzoesäure, Anthranilsäure, Salicylsäure, Phenyllessigsäure, Mandelsäure, 4,4'-Methylen-bis[3-hydroxy-2-naphthlen]carboxylsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Pantothenäure, Stearinsäure, Sulfanilsäure, Galacturonsäure, Alginsäure. Beispiele derartiger anorganischer Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure. Beispiele für solche organischen Basen umfassen zum Beispiel N,N-Dibenzylethylendiamin, Chlorprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, Meglumain (N-Methylglucamin), Lysin und Procain. Beispiele für solche anorganischen Basen umfassen metallische Salze, die aus Lithium, Aluminium, Calcium, Magnesium, Kalium, Natrium und Zink hergestellt sind.

**[0049]** Pharmazeutische Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können ebenfalls (i) eine therapeutisch wirksame Menge von DCL oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon und (ii) eine therapeutisch wirksame Menge von wenigstens einem nicht-steroidalen entzündungshemmenden Agens oder nicht-narkotischen Schmerzmittel oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon umfassen.

**[0050]** Zusätzlich können die offenbarten Zusammensetzungen (i) eine therapeutisch wirksame Menge von DCL oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon und (ii) eine therapeutisch wirksame Menge eines abschwellenden Mittels oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon umfassen.

**[0051]** „Therapeutisch wirksame Menge“ bedeutet im Fall von DCL oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon die Menge desselben, die einen therapeutischen Nutzen bei der Behandlung und Handhabung Histamin-induzierter Störungen liefert, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, allergische Rhinitis und andere allergische Störungen wie Nesselsucht, symptomatischen Dermographismus, Dermatitis, allergisches Asthma, diabetische Retinopathie und andere Störungen kleiner Gefäße, die mit Diabetes mellitus verbunden sind, und die Symptome, die mit allergischer Rhinitis verbunden sind, wie beispielsweise Husten, Erkältung, erkältungsartige und/oder Grippe-symptome, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Schnupfen, Nasenfluss, Tränensekretion und Hautreizung.

**[0052]** Die Größenordnung einer prophylaktischen oder therapeutischen DCL-Dosis bei der akuten oder chronischen Behandlung der Krankheit wird mit der Schwere der zu behandelnden Krankheit schwanken. Die Dosis, und vielleicht die Häufigkeit der Dosis, wird ebenfalls in Abhängigkeit vom Alter, Körpergewicht und Reaktion des einzelnen Patienten schwanken. Im Allgemeinen liegt die Bandbreite der täglichen Gesamtdosis bei den hierin beschriebenen Krankheiten zwischen 0,1 mg und 10 mg, verabreicht in einzelnen oder geteilten Dosen. Bevorzugterweise liegt die Bandbreite einer täglichen oralen Dosis zwischen 0,1 mg und 5 mg und bevorzugterweise zwischen 0,2 mg und 1 mg.

**[0053]** Es wird weiterhin empfohlen, dass Kinder, Patienten über 65 Jahren und diejenigen mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion zunächst eine geringere Dosis erhalten und dass sie anschließend auf der Grundlage ihrer individuellen Reaktion oder Blutwerte eingestellt werden. Wie für Fachleute auf dem Gebiet offenkundig sein wird, kann es notwendig sein, in besonderen Fällen Dosierungen außerhalb dieser Bandbreiten zu verwenden. Es wird weiter festgestellt, dass der Kliniker oder behandelnde Arzt wissen wird, wie und wann eine Dosisvorgabe auf der Grundlage der individuellen Patientenreaktionen zu unterbrechen, anzupassen oder einzustellen ist.

**[0054]** „Therapeutisch wirksame Mengen von DCL oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon“ sind innerhalb der oben beschriebenen Dosierungen eingeschlossen. Zusätzlich sind die Sätze „umfassend (i) eine therapeutisch wirksame Menge von DCL oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon und (ii) eine therapeutisch wirksame Menge mindestens eines nicht-steroidalen entzündungshemmenden Agens oder nicht-narkotischen Schmerzmittels oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon“ und „umfassend (i) eine therapeutisch wirksame Menge von DCL oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon und (ii) eine therapeutisch wirksame Menge eines abschwellenden Mittels oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes“



davon" in den oben beschriebenen Dosierungen und Dosishäufigkeitsplänen ebenfalls umfasst.

**[0055]** Pharmazeutische Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können auf jedem geeigneten Verabreichungsweg verabreicht werden, der für einen Patienten eine therapeutisch wirksame DCL-Dosierung bereitstellt. Typischerweise werden die pharmazeutischen DCL-Zusammensetzungen, die hierin beschrieben sind, für die orale Verabreichung formuliert sein. Geeignete Arzneiformen umfassen Tabletten, Pillen, Cachets, Caplets, Kapseln, die harte und weiche Gelatine kapseln umfassen, und dergleichen. Jedoch bleiben Tablettenformen wegen der Vorteile, die sie sowohl für den Patienten (z. B. Genauigkeit der Dosierung, Kompaktheit, Tragbarkeit, Milde des Geschmacks und einfache Verabreichung) als auch den Hersteller (z. B. einfache und ökonomische Herstellung, Stabilität und Bequemlichkeit beim Verpacken, Versenden und Abgeben) haben, eine bevorzugte Arzneiform.

**[0056]** Die pharmazeutischen Zusammensetzungen, die im Wesentlichen frei von reaktiven Bindemitteln sind, können weiterhin einen „pharmazeutisch akzeptablen inerten Träger“ umfassen, und dieser Ausdruck soll ein oder mehrere inerte Bindemittel umfassen, die Stärken, Polyole, Granulierungsagenzien, mikrokristalline Zellulose, Verdünnungsmittel, Schmiermittel, Binder, Desintegrationsmittel und dergleichen umfassen, außer Lactose. Die wasserfreien, nicht-hygroscopischen und anderen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung können einen beliebigen „pharmazeutisch akzeptablen Träger“ umfassen, und es ist beabsichtigt, dass dieser Ausdruck ein oder mehr inerte Bindemittel genauso wie reaktive Bindemittel wie beispielsweise  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat umfasst. Sofern erwünscht können Tablettendosierungen der offenbarten Zusammensetzungen mit Hilfe von standardmäßigen wässrigen oder nicht-wässrigen Techniken beschichtet werden, unter der Voraussetzung, dass nicht-wässrige Beschichtungen und Beschichtungstechniken für die Tabletten der offenbarten Zusammensetzungen verwendet werden sollten, die nicht im Wesentlichen frei von reaktiven Bindemitteln sind. „Pharmazeutisch akzeptabler Träger“ umfasst auch Mittel zur gesteuerten Freisetzung.

**[0057]** Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können optional auch andere therapeutische Bestandteile, Antibackmittel, Konservierungsmittel, Süßmittel, Farbmittel, Geschmacksmittel, Trockenmittel, Weichmacher und Farbstoffe und dergleichen umfassen. Jedoch muss ein jeder solcher optionaler Bestandteil mit DCL kompatibel sein, um die Stabilität der Formulierung zu gewährleisten.

**[0058]** Beispiele für Bindemittel zur Verwendung als pharmazeutisch akzeptable Träger und die pharmazeutisch akzeptablen inerten Träger und die zuvor erwähnten zusätzlichen Bestandteile umfassen, sind aber nicht beschränkt auf

**BINDER:** Maisstärke, Kartoffelstärke, andere Stärken, Gelatine, natürliche und synthetische Gummis wie Gummi arabicum, Natriumalginat, Alginsäure, andere Alginat, pulverförmigen Tragacanth, Guargummi, Zellulose und ihre Derivate (z. B. Ethylzellulose, Zelluloseacetat, Carboxymethylzellulosecalcium, Natriumcarboxymethylzellulose), Polyvinylpyrrolidon, Methylzellulose, vorgelatinierte Stärke (z. B. STARCH 1500<sup>®</sup> und STARCH 1500 LM<sup>®</sup>, verkauft von Colorcon, Ltd.), Hydroxypropylmethylzellulose, mikrokristalline Zellulose (z. B. AVICEL<sup>™</sup>, so wie AVICEL-PH-101<sup>™</sup>, -103<sup>™</sup> und -105<sup>™</sup>, verkauft von FMC Corporation, Marcus Hook, PA, USA), oder Mischungen davon;

**FÜLLMITTEL:** Talk, Calciumcarbonat (z. B. Granula oder Pulver), dibasisches Calciumphosphat, tribasisches Calciumphosphat, Calciumsulfat (z. B. Granula oder Pulver), mikrokristalline Zellulose, pulverförmige Zellulose, Dextrate, Kaolin, Mannitol, Kieselsäure, Sorbitol, Stärke, vorgelatinierte Stärke, oder Mischungen derselben;

**DESINTEGRATIONSMITTEL:** Agar-Agar, Alginsäure, Calciumcarbonat, mikrokristalline Zellulose, Natriumcroscarmellose, Crospovidon, Polacrilinkalium, Natriumstärkeglycolat, Kartoffel- oder Tapioca-Stärke, andere Stärken, vorgelatinierte Stärke, Tone, andere Algine, andere Zellulosen, Gummis, oder Mischungen derselben;

**SCHMIERMITTEL:** Calciumstearat, Magnesiumstearat, Mineralöl, leichtes Mineralöl, Glycerin, Sorbitol, Mannitol, Polyethylenglycol, andere Glycole, Stearinsäure, Natriumlaurylsulfat, Talk, hydriertes Pflanzenöl, z. B. Erdnussöl, Baumwollsaamenöl, Sonnenblumenöl, Sesamöl, Olivenöl, Maisöl und Sojabohnenöl), Zinkstearat, Ethyloleat, Ethyllaurat, Agar, syloides Silicagel (AEROSIL 200, W.R. Grace Co., Baltimore, MD USA), ein koaguliertes Aerosol aus synthetischem Silica (Deaussa Co., Plano, TX USA), ein pyrogenes Siliziumdioxid (CAB-O-SIL, Cabot Co., Boston, MA USA), oder Mischungen derselben;

**ANTIBACKMITTEL:** Calciumsilikat, Magnesiumsilikat, Siliziumdioxid, colloides Siliziumdioxid, Talk, oder Mischungen derselben;

**ANTIMIKROBIELLE AGENZIEN:** Benzalkoniumchlorid, Benzethoniumchlorid, Benzoessäure, Benzylalkohol, Butylparaben, Cetylpyridiniumchlorid, Cresol, Chlorbutanol, Dehydracetsäure, Ethylparaben, Methylparaben, Phenol, Phenylethylalkohol, Phenylquecksilberacetat, Phenylquecksilbernitrat, Kaliumsorbat, Propylparaben, Natriumbenzoat, Natriumdehydracetat, Natriumpropionat, Sorbinsäure, Thimersol, Thymo, oder Mischungen derselben; und

BESCHICHTUNGSMITTEL: Natriumcarboxymethylzellulose, Zelluloseacetatphthalat, Ethylcellulose, Gelatine, pharmazeutische Glasur, Hydroxypropylzellulose, Hydroxypropylmethylzellulose, Hydroxypropylmethylzellulosephthalat, Methylzellulose, Polyethylenglykol, Polyvinylacetatphthalat, Shellack, Saccharose, Titandioxid, Carnubawachs, mikrokristallines Wachs, oder Mischungen derselben.

**[0059]** Die offenbarten Zusammensetzungen können so hergestellt werden, dass sie einen jeden der erwähnten Bestandteile umfassen, und können durch beliebige der Verfahren der Pharmazie hergestellt werden, unter der Voraussetzung, dass die im Wesentlichen von reaktiven Bindemitteln freie, nicht-hygroscopische oder wasserfreie Natur einer gegebenen Zusammensetzung beibehalten wird. Zum Beispiel können Tabletten durch Komprimierung oder Formpressen hergestellt werden, optional mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen, die konsistent mit der Natur der besonderen Zusammensetzung und mit den Prinzipien der vorliegenden Erfindung sind. Komprimierte Tabletten können durch Komprimierung des aktiven Bestandteils in einer geeigneten Vorrichtung hergestellt werden, in einer frei fließenden Form wie Pulver oder Granulate, optional mit einem Binder, Schmiermittel, inertem Verdünnungsmittel, oberflächenaktiven oder Dispersionsmittel oder anderem kompatiblen Bindemittel, wie hierin oben beschrieben, vermischt werden. Wünschenswerterweise enthält jede Tablette zwischen 0,1 mg und 10 mg, wünschenswerterweise zwischen 0,1 und 5 mg des aktiven Bestandteils, DCL oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon.

**[0060]** Es wird festgestellt, dass alle Bestandteile, die die Arzneiformen von DCL umfassen, die gemäß einer beliebigen der Ausführungsformen der vorliegenden Erfindungen hergestellt werden, bevorzugterweise die Standards für pharmazeutische Bestandteile und Kombinationen davon in der USP/NF erfüllen oder übertreffen. Der Zweck der USP/NF besteht darin, maßgebliche Standards und Spezifikationen für Materialien und Substanzen und ihre Präparate bereitzustellen, die in den Heilkünsten verwendet werden. Die USP/NF legt Titel, Definitionen, Beschreibungen und Standards für die Identifizierung, Qualität, Stärke, Reinheit, Verpackung und Kennzeichnung solcher Materialien und Substanzen fest. Wenn praktikabel, werden auch die Handhabungs- und Lagerinformationen, Formeln für ihre Zubereitung und Herstellung und Verfahren für ihre Untersuchung bereitgestellt.

**[0061]** Die Zusammensetzungen von DCL, die hierin beschrieben und beansprucht werden, erfüllen die pharmazeutischen Standards, die in der USP/NF (z. B. USP XXI/NF XVI) für jeden der Bestandteile und für jede der verschiedenen Arzneiformen, die mit solchen Bestandteilen hergestellt sind, angegeben sind. Tatsächlich sind die offenbarten Zusammensetzungen von DCL angeblich pharmazeutisch akzeptable Arzneiformen, die aus pharmazeutisch akzeptablen Bestandteilen in pharmazeutisch akzeptablen Kombinationen und pharmazeutisch akzeptablen Mengen hergestellt sind, um mindestens die in der USP XXI/NF XVI angegebenen Standards zu erfüllen.

**[0062]** I. Eine erste Studie wurde durchgeführt, um die chemischen Kompatibilitäten von DCL mit üblichen Bindemitteln durch Differentialscanningkalorimetrie (DSC) zu bestimmen. In der Studie wurde Descarboethoxyloratadin (Charge 589-YF-15A) als der aktive Wirkstoff verwendet.

Getestete Bindemittel:

AVICEL™ mikrokristalline Zellulose  
 STARCH 1500®  
 Lactose ( $\alpha$ -Lactose-Monohydrat)

**[0063]** Vorgehensweise: Die verschiedenen Bindemittel wurden mit DCL trockengemischt (80 % Bindemittel zu 20 % Wirkstoff). DSC-Durchläufe wurden mit jeder Mischung und auch mit der reinen Wirkstoffsubstanz durchgeführt.

**[0064]** Ergebnisse: Die DSC-Kurve von DCL zeigt einen endothermen Schmelzpeak bei 149,82 °C. Wenn es mit Lactose trockengemischt ist, vereinigen sich die niedrige Schmelzendotherme von Lactose und die Schmelzendotherme von DCL zu einer einzelnen Schmelze, die eine feste Dispersion anzeigt. Die höhere Schmelzendotherme von Lactose wurde auch auf eine geringere Temperatur verringert. Dieses Verhalten zeigt eine aktive Wirkstoff/Bindemittel-Wechselwirkung an.

**[0065]** Die DSC-Spur für eine Trockenmischung von AVICEL™ und DCL zeigt eine Endotherme bei 147,55 °C, dem ungefähren Schmelzpunkt von DCL bei Abwesenheit von AVICEL™. Da die Basislinie nachteilig von der Gegenwart von AVICEL™ beeinflusst wird, kann der geringe Unterschied der Schmelztemperatur dem Fehler bei der extrapolierten Anfangstemperatur zugeordnet werden. Daher scheint die Endotherme für die Mi-

schung die gleiche zu sein wie für nacktes DCL, und es ist keine Wechselwirkung mit AVICEL™ offenkundig.

**[0066]** Bezüglich der AVICEL™-Mischung ergibt das Trockenmischen von STARCH 1500® und DCL einen Peak bei 147,75 °C. Somit scheint es keine DCL/STARCH 1500®-Wechselwirkung zu geben. Diese Ergebnisse sind unten in Tabelle 1 gezeigt.

Tabelle 1

SUBSTANZ	KOMMENTARE
DCL	ein Peak 149,82 °C
AVICEL™	kein Peak (schmilzt nicht)
STARCH 1500®	kein Peak (schmilzt nicht)
α-LACTOSE-Monohydrat	zwei Peaks 140,81 °C, 210,47 °C
DCL/AVICEL™	ein Peak 147,55 °C – keine Wechselwirkung
DCL/STARCH 1500®	ein Peak 147,55 °C – keine Wechselwirkung
DCL/ α-LACTOSE-Monohydrat	zwei Peaks 145,04 °C, 195,17 °C feste Dispersion

**[0067]** II. Eine zweite Studie wurde durchgeführt, um die Stabilität einer DCL und Lactose umfassenden Formulierung bei Anwesenheit und Abwesenheit von 5 % Wasser zu bestimmen. Für die Studie wurde Descarboethoxyloratadin (Charge 589-YF-15A) verwendet.

**[0068]** Vorgehensweise: Eine Reihe von bernsteinfarbenen 20 ml-Röhrchen mit Klemmverschlüssen oben wurden vorbereitet, so dass sie DCL und Lactose umfassten. Die Inhalte der Röhrchen waren (1) trockenes DCL; (2) 20 % trockenes DCL und 80 % Lactose; und (3) 20 % DCL, 80 % Lactose und 5 % H<sub>2</sub>O. Die Röhrchen wurden 16 Tage lang in einen 60 °C warmen Ofen gestellt und dann mittels Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) bei 256 Nanometern getestet.

**[0069]** Ergebnisse: Der einzige erhebliche Abbau, der beobachtet wurde, trat in dem Röhrchen auf, das 5 % H<sub>2</sub>O enthielt. Diese Probe steht für den schlimmstmöglichen Fall einer Wirkstoff/Bindemittel-Wechselwirkung wie dargelegt in Drug Stability (Carstensen et al., S. 379–380). Diese Daten zeigen somit, dass unter üblichen beschleunigten Bedingungen für Bindemittel-Wechselwirkungsstudien die Anwesenheit von α-Lactose-Monohydrat die Stabilität von DCL nachteilig beeinflusste, wohingegen eine feste Dosis einer DCL/Lactose-Zusammensetzung bei Abwesenheit von 5 % Feuchtigkeit dieses hohe Ausmaß an Abbau nicht zeigt. Diese Ergebnisse sind unten in Tabelle 2 gezeigt.

Tabelle 2

PROBE	T <sub>0</sub> Gew. DCL (mg)	T <sub>16</sub> Gew. DCL (mg)	% Abbau
DCL	28,70	28,70	0
DCL/LACTOSE	19,82	19,74	0,40
DCL/LACTOSE/5 % H <sub>2</sub> O	39,70	19,51	50,86

**[0070]** III. Eine dritte Studie wurde ausgeführt, um die Reaktivität von DCL mit Lactose bei Anwesenheit und Abwesenheit von absichtlich hinzugefügtem Wasser zu überprüfen. Die Wirkungen von verringerter Partikelgröße wurden ebenfalls durch das Zerkleinern von DCL/Lactose-Mischungen in einem Mörser mit einem Stößel vor der Lagerung überprüft. Die Proben wurden in Röhrchen mit Klemmverschlüssen oben (wie oben) unter beschleunigten Bedingungen (60 °C bei 75 % relativer Luftfeuchtigkeit) über verschiedene Zeiträume gelagert und anschließend auf Reaktivität von DCL mit Lactose getestet. Die Ergebnisse sind unten in Tabelle 3 gezeigt.

Tabelle 3

## Reaktivität von DCL mit Lactose

Lagerzeit (60 °C / 75 % RH)	Behandlung	% zu Beginn
4 Wochen	nackt	99,70
4 Wochen	80 % Lactose	68,58
4 Wochen	80 % Lactose / 5 % H <sub>2</sub> O	49,57
1 Woche	80 % Lactose / 5 % H <sub>2</sub> O*	90,35
2 Wochen	80 % Lactose / 5 % H <sub>2</sub> O*	49,07
4 Wochen	80 % Lactose / 5 % H <sub>2</sub> O*	48,80
4 Wochen	80 % Lactose **	46,95
4 Wochen	80 % Lactose **	49,52

\* Mit Mörser und Stößel verringerte Partikelgrößen von DCL und Lactose

\*\* Fast Flo<sup>®</sup> lactose mit grosser Oberfläche

**[0071]** Wie aus diesen Ergebnissen hervorgeht, ist die Reaktionsgeschwindigkeit und/oder das Ausmaß der DCL/Lactose-Wechselwirkung bei Abwesenheit von hinzugefügtem Wasser verringert. Zusätzlich (ihren eine Verringerung der Partikelgröße von DCL und Lactose zum gleichen Reaktionsumfang wie nach 2 und 4 Wochen Lagerung unter beschleunigten Bedingungen. Wegen des Fehlens von Vergleichsdaten ist es nicht möglich, zu bestimmen, ob diese Geschwindigkeit relativ zu dem Material beschleunigt war, dessen Größe nicht verringert war. Es ist jedoch bemerkenswert, dass Proben, die Lactose mit einer großen Oberflächenfläche umfassten, selbst bei Abwesenheit von hinzugefügtem Wasser zu einer Reaktion führten. Dieses Ergebnis zeigt, dass die Reaktionsgeschwindigkeit jenseits eines gewissen Schwellwertes von der Oberflächenfläche abhängt, da Fast Flo<sup>®</sup>-Lactose trotz ihrer wünschenswerten Fließ- und Kompressionsmerkmale zu einer höheren Abbaugeschwindigkeit führte.

**[0072]** Wie in Tabelle 4 unten gezeigt ist, war die Reaktivität von Loratadin mit Lactose unter ähnlichen Bedingungen vernachlässigbar, einschließlich Proben, zu denen 5 % Wasser hinzugegeben war.

Tabelle 4

## Reaktivität von Loratadin mit Lactose

Lagerzeit (60 °C / 75 % RH)	Behandlung	% zu Beginn
4 Wochen	nackt	99,35
4 Wochen	80 % Lactose	100,33
4 Wochen	80 % Lactose / 5 % H <sub>2</sub> O	100,37

**[0073]** Verschiedene Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung werden im Folgenden detaillierter durch die folgenden Beispiele pharmazeutischer Zusammensetzungen von DCL beschrieben, die im Wesentlichen frei von reaktiven Bindemitteln sind.

## Beispiel 1

**[0074]** Komprimierte DCL-Tabletten können unter Verwendung von herkömmlichen Nassgranulierungstechniken hergestellt werden, so dass jede Dosiseinheit 0,1 mg bis 10 mg DCL umfasst.

	<u>Pro Tablette</u>	<u>Pro 10.000 Tabletten</u>
DCL	10 mg	100 g
Stärke	60 mg	600 g
Talk	12 mg	120 g
Gummi arabicum	12 mg	120 g
Stearinsäure	1 mg	10 g

**[0075]** Das Gummi arabicum und ein gleiches Gewicht an Stärke werden gemischt, um eine Paste zu bilden, die verwendet wird, um das DCL zu granulieren. Die Mischung wird getrocknet und durch ein Maschensieb gegeben. Der Rest des Materials wird hinzugefügt und gründlich gemischt. Die entstehende Mischung wird unter Verwendung eines 9/32-Inch (7 mm)-Stempels zu Tabletten komprimiert.

## Beispiel 2

**[0076]** Komprimierte DCL-Tabletten können unter Verwendung von herkömmlichen Trockengranulierungstechniken hergestellt werden, so dass jede Dosiseinheit 0,1 mg bis 10 mg DCL enthält.

	<u>Pro Tablette</u>	<u>Pro 10.000 Tabletten</u>
DCL	10 mg	100 g
Stärke	85 mg	850 g

**[0077]** Die Stärke wird bis zu einem Feuchtigkeitsgehalt von 10 % getrocknet und dann gründlich mit dem DCL gemischt. Die entstehende Mischung wird zu Rohlingen komprimiert und dann zu feiner Maschengröße gemahlen. Die Tabletten werden dann unter Verwendung eines 9/32-Inch (7mm)-Stempels komprimiert.

## Beispiel 3

**[0078]** Komprimierte DCL-Tabletten können unter Verwendung von herkömmlichen direkten Komprimierungstechniken hergestellt werden, so dass jede Dosiseinheit 0,1 mg bis 10 mg DCL umfasst.

	<u>Pro Tablette</u>	<u>Pro 10.000 Tabletten</u>
DCL	10 mg	100 g
Mikrokristalline Zellulose	80 mg	800 g
Stearinsäure	5 mg	50 g
kolloidales Siliziumdioxid	1 mg	10 g

**[0079]** Alle Bestandteile werden in einem geeigneten Mischgerät gemischt. Die entstehende Mischung wird unter Verwendung eines 9/32-Inch (7 mm) Stempels zu Tabletten komprimiert.

## Beispiel 4

**[0080]** Kaubare DCL-Tabletten können auch unter Verwendung von herkömmlichen direkten Komprimierungstechniken hergestellt werden, so dass jede Dosiseinheit 0,1 mg bis 10 mg DCL umfasst.

	<u>Pro Tablette</u>	<u>Pro 10.000 Tabletten</u>
DCL	10 mg	100 g
Mannitol, USP	70 mg	700 g
Mikrokristalline Zellulose	7 mg	70 g
Maisstärke	3 mg	30 g
Calciumstearat	2 mg	20 g
Geschmacksstoff	qs	qs

**[0081]** Alle Bestandteile werden in einem geeigneten Mischgerät gemischt. Die Mischung wird unter Verwendung eines flachen 9/32-Inch (7 mm)-Stempels mit abgephaster Kante zu Tabletten komprimiert.

#### Beispiel 5

**[0082]** Dieses Beispiel wird zur Veranschaulichung einer wasserfreien Zusammensetzung von DCL, die Lactose umfasst, bereitgestellt. Komprimierte DCL-Tabletten können unter Verwendung herkömmlicher Trockengranulierungstechniken hergestellt werden, so dass jede Dosiseinheit 0,1 mg bis 10 mg DCL umfasst.

	<u>Pro Tablette</u>	<u>Pro 10.000 Tabletten</u>
DCL	10 mg	100 g
Lactose (granulär, Maschenzahl 12 (1680 µm))	35 mg	350 g
Stärke	25 mg	250 g
Talk	25 mg	250 g
Magnesiumstearat	0,2 mg	2 g

**[0083]** Alle Bestandteile werden gründlich gemischt und dann zu Rohlingen komprimiert. Die Rohlinge werden dann gemahlen und zu Granula mit einer Maschenzahl von 14 bis 16 (1410–1190 µm) gesiebt, die anschließend unter Verwendung eines konkaven 9/32-Inch (7 mm) Stempels zu Tabletten komprimiert werden.

**[0084]** Tabletten und Kapseln anderer Stärken können hergestellt werden, indem das Verhältnis des aktiven Bestandteils zu den Bindemitteln oder zum Gesamtgewicht der Tablette verändert wird.

#### Patentansprüche

1. Lactosefreie pharmazeutische Zusammensetzung für die Behandlung histamininduzierter krankhafter Störungen umfassend eine therapeutisch wirksame Menge Descarboethoxyloratadin oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes desselben und wobei die Zusammensetzung in Tablettenform vorliegt, die Descarboethoxyloratadin oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz desselben umfasst, das mit einem pharmazeutisch akzeptablen inerten Träger granuliert worden ist.

2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, umfassend des Weiteren eine Tablettenbeschichtung.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, umfassend 0,1 mg bis 10 mg Descarboethoxyoratadin.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3, umfassend 0,1 mg bis 5 mg Descarboethoxyoratadin.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, des Weiteren ein

schmerzstillendes Mittel umfassend.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 5, wobei das schmerzstillende Mittel aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus Acetylsalicylsäure, Acetaminophen, Ibuprofen, Ketoprofen, Naproxen oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz derselben.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, des Weiteren umfassend ein abschwellendes Mittel.

8. Verwendung von Descarboethoxyoratadin oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz desselben für die Zubereitung eines Medikaments nach den Ansprüchen 1–7 für die Behandlung von Husten, Erkältung, erkältungsartigen und Grippe-symptomen und dem bzw. den damit verbundenen Beschwerden, Kopfweh, Schmerzen, Fieber und allgemeinen Unwohlsein.

9. Verwendung von Descarboethoxyoratadin oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz desselben für die Zubereitung eines Medikaments nach den Ansprüchen 1–7 für die Behandlung von diabetischer Retinopathie oder anderen mit Zuckerkrankheit verbundenen Störungen der kleinen Gefäße.

10. Verwendung von Descarboethoxyoratadin oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz desselben für die Zubereitung eines Medikaments nach den Ansprüchen 1–7 für die Behandlung von symptomatischem Demographismus oder Dermatitis.

11. Verwendung von Descarboethoxyoratadin oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz desselben für die Zubereitung eines Medikaments nach den Ansprüchen 1–7 für die Behandlung von allergischer Rhinitis.

12. Verwendung von Descarboethoxyoratadin oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz desselben für die Zubereitung eines Medikaments nach den Ansprüchen 1–7 für die Behandlung von histamininduzierten krankhaften Störungen.

13. Eine pharmazeutischen Zusammensetzung für die Behandlung histamininduzierter krankhafter Störungen umfassend große Teilchen von Descarboethoxyoratadin oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salz desselben und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger, wobei das Descarboethoxyoratadin oder das pharmazeutisch akzeptable Salz desselben, das in der Zusammensetzung vorliegt, eine Teilchengrößenverteilung aufweist, bei der mehr als 40 Gew.-% des Descarboethoxyoratadins oder des pharmazeutisch akzeptablen Salzes desselben Teilchen einer Größe von 250 µm oder mehr umfasst.

14. Verwendung einer lactosefreien pharmazeutischen Zusammensetzung für die Zubereitung eines Medikaments für die Behandlung von histamininduzierten krankhaften Störungen ausgewählt unter: allergischer Rhinitis, Nesselausschlag; symptomatischem Demographismus; Dermatitis; allergischem Asthma; diabetischer Retinopathie oder anderen mit Zuckerkrankheit verbundenen Störungen der kleinen Gefäße; oder Husten, Erkältung, erkältungsartigen und Grippe-symptomen, umfassend 1 bis 50 Gew.-% Descarboethoxyoratadin oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz desselben und 99 bis 50 Gew.-% eines pharmazeutisch akzeptablen inerten Trägers, und wobei die Zusammensetzung in Tablettenform vorliegt umfassend Descarboethoxyoratadin oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz desselben, das mit einem pharmazeutisch akzeptablen inerten Träger gemischt oder granuliert worden ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen