

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-536829

(P2004-536829A)

(43) 公表日 平成16年12月9日(2004.12.9)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/495	A 6 1 K 31/495	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/20	A 6 1 K 9/20	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/26	A 6 1 K 9/26	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/137	A 6 1 K 31/137	
A 6 1 K 47/36	A 6 1 K 47/36	

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 43 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-508337 (P2003-508337)	(71) 出願人	504000041
(86) (22) 出願日	平成14年6月10日 (2002. 6. 10)		ユセベ ファルシム ソシエテ アノニム
(85) 翻訳文提出日	平成15年12月25日 (2003. 12. 25)		スイス国、ブレ、セ、ペ、4 1 1、シュマ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2002/006342		ンド クロワ プランシュ、 1 0、ゼ
(87) 国際公開番号	W02003/002098		ド、イ、プランシイ
(87) 国際公開日	平成15年1月9日 (2003. 1. 9)	(74) 代理人	100066692
(31) 優先権主張番号	01115807.8		弁理士 浅村 皓
(32) 優先日	平成13年6月28日 (2001. 6. 28)	(74) 代理人	100072040
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 浅村 肇
(31) 優先権主張番号	60/301, 250	(74) 代理人	100102897
(32) 優先日	平成13年6月28日 (2001. 6. 28)		弁理士 池田 幸弘
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100097870
			弁理士 梶原 齋子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 セチリジン及びプソイドエフェドリンを含む錠剤

(57) 【要約】

本発明は2つの異なる区分を含む錠剤に関する。さらに特定的には、本発明は2種の医薬物質の組み合わせに関し、そしてアレルギー疾患の治療の方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1つの区分が活性成分として主としてセチリジンを含み、そして第2の区分が活性成分として主としてブソイドエフェドリンを含む、少なくとも2つの異なる区分を含む錠剤において、前記区分は得られた錠剤がブソイドエフェドリンとのセチリジンの反応により形成された不純物を実質的に有しないような方法で構成され且つ形成され、但しその錠剤がアルカリ化剤を、錠剤の合計重量に対して5重量%未満で含むことを条件とする、上記錠剤。

【請求項 2】

1つの区分が活性成分として主としてセチリジンを含み、そして第2の区分が活性成分として主としてブソイドエフェドリンを含む、少なくとも2つの異なる区分を含む錠剤において、前記区分はセチリジン及びブソイドエフェドリンの薬物動態学プロファイルが各々同じ量で単独活性成分として含有する薬剤投与型におけるのと実質的に同じであるような方法で構成され且つ形成されている、上記錠剤。

10

【請求項 3】

ブソイドエフェドリン区分がセチリジンを実質的に有しない、請求項 1 又は 2 に記載の錠剤。

【請求項 4】

セチリジン区分がブソイドエフェドリンを実質的に有しない、請求項 1 又は 2 に記載の錠剤。

20

【請求項 5】

ブソイドエフェドリン区分とセチリジン区分との界面表面積が 180 mm^2 未満である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 6】

錠剤が、障壁区分をさらに含み、この障壁区分がセチリジン区分とブソイドエフェドリン区分とを分離する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 7】

ブソイドエフェドリン区分が、アルカリ化剤を、ブソイドエフェドリン区分の合計重量に対して5重量%未満で含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 8】

錠剤が複数のブソイドエフェドリン区分を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

30

【請求項 9】

セチリジン区分が圧縮コーティングの形にある、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 10】

セチリジン区分がスプレーコーティングの形にある、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 11】

ブソイドエフェドリン区分が重量によりブソイドエフェドリン自体の量の $0.75 \sim 4.5$ 倍の量で不活性医薬賦形剤を含有する、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

40

【請求項 12】

セチリジン区分が重量によりセチリジン自体の量の $5 \sim 30$ 倍の量で不活性医薬賦形剤を含有する、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 13】

存在する不活性医薬賦形剤の合計の量の、すべての活性成分の合計総量に対する比が重量で $2 \sim 6$ である、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 14】

ブソイドエフェドリンの、セチリジンに対する重量比が $1.2 \sim 3.0$ である、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

50

【請求項 15】

ブソイドエフェドリンの、セチリジンに対する重量比が約 2.4 である、請求項 14 に記載の錠剤。

【請求項 16】

ブソイドエフェドリン区分がブソイドエフェドリンの約 108 ~ 132 mg を含み、そしてセチリジン区分がセチリジンの約 4.5 ~ 5.5 mg を含む、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 17】

ブソイドエフェドリン区分が遅延放出形である、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 18】

セチリジン区分が即時放出形である、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 19】

錠剤の重量が 200 ~ 800 mg である、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 20】

錠剤は、ヒト患者に投与したときに、二塩酸塩セチリジン即時放出錠剤を同じヒト患者に同じセチリジン投与量で投与したときに観察される血漿セチリジン濃度対時間曲線の下での面積の 80% ~ 125% である、血漿セチリジン濃度対時間曲線の下でのセチリジン面積を提供するセチリジンの量を含む、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 21】

錠剤は、ヒト患者に投与したときに、ブソイドエフェドリン持続放出錠剤を同じヒト患者に投与したときに観察される血漿ブソイドエフェドリン濃度対時間曲線の下での面積の 80% ~ 125% である、ブソイドエフェドリン血漿濃度対時間曲線の下でのブソイドエフェドリン面積を提供するブソイドエフェドリンの量を含む、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 22】

存在するブソイドエフェドリンの粒子寸法は、それが 25 未満の流動指数を有するように選ばれる、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 23】

存在するブソイドエフェドリンの粒子寸法は、それが 30 ml 未満の沈降する能力を有するように選ばれる、請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 24】

中に存在するブソイドエフェドリンの 10% 以下が 100 μ m 未満の粒子寸法を有する、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 25】

ブソイドエフェドリンの粒子寸法は、粒子の少なくとも 95% が 500 μ m 未満であり、そして 15% 以下が 106 μ m 未満であるようなものである、請求項 23 又は 24 に記載の錠剤。

【請求項 26】

ブソイドエフェドリンが結晶である、請求項 23 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 27】

ブソイドエフェドリン含有区分がまた、約 11,000 ~ 21,000 mPa の粘度を有するメチルセルロースエーテル誘導体を含む、請求項 1 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 28】

メチルセルロースエーテル誘導体が置換されたヒドロキシ化メチルセルロースである、請求項 27 に記載の錠剤。

【請求項 29】

メチルセルロースエーテル誘導体がヒドロキシプロピルメチルセルロースである、請求項 27 に記載の錠剤。

10

20

30

40

50

【請求項 30】

該誘導体がヒドロキシプロピルメチルセルロース（メトキシ：19～24%、ヒドロキシプロピル：7～12%）（塩化物が最大0.5%；11250～21000 mPaの見掛け粘度を有し、そして粒子寸法が最少90%＜100メッシュを有する）である、請求項29に記載の錠剤。

【請求項 31】

ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）の、プソイドエフェドリンに対する比が重量により0.5～2である、請求項27～30のいずれか1項に記載の錠剤。

【請求項 32】

セチリジン含有区分がまた崩壊剤を含有する、請求項1～31のいずれか1項に記載の錠剤。 10

【請求項 33】

セチリジン含有区分がまたセチリジン区分の5重量%未満の範囲で崩壊剤を含有する、請求項32に記載の錠剤。

【請求項 34】

崩壊剤が架橋されたカルボキシメチルセルロースである、請求項32に記載の錠剤。

【請求項 35】

セチリジン区分が400未満の分子量を有するポリヒドロキシル化合物を包含する賦形剤を含有する、請求項1～34のいずれか1項に記載の錠剤。

【請求項 36】

ポリヒドロキシル化合物が糖類である、請求項35に記載の錠剤。 20

【請求項 37】

糖類がラクトースである、請求項36に記載の錠剤。

【請求項 38】

錠剤は、セチリジン区分が一層であり、そしてプソイドエフェドリン区分が一層である、二層錠剤である、請求項1～37のいずれか1項に記載の錠剤。

【請求項 39】

プソイドエフェドリン層の、セチリジン層に対する重量比が0.25～1.0である、請求項38に記載の錠剤。

【請求項 40】

該二層の各々の外側面が、異なる形を有する、請求項38又は39に記載の錠剤。 30

【請求項 41】

錠剤が、複数の半径の湾曲を有するプソイドエフェドリン層である第1面を有する、請求項40に記載の錠剤。

【請求項 42】

錠剤が、1つの半径の湾曲を有するセチリジン層である第2面を有する、請求項40に記載の錠剤。

【請求項 43】

追加のコーティング層を含む請求項1～42のいずれか1項に記載の錠剤。

【請求項 44】

コーティング層が味隠蔽剤として働く、請求項43に記載の錠剤。 40

【請求項 45】

錠剤が湿気保護包装用材料中に包装されている、請求項1～44のいずれか1項に記載の錠剤。

【請求項 46】

錠剤が酸素保護包装用材料中に包装されている、請求項1～45のいずれか1項に記載の錠剤。

【請求項 47】

セチリジン区分がセチリジン二塩酸塩を含む、請求項1～46のいずれか1項に記載の錠剤。

【請求項 48】

セチリジン区分がレボセチリジンを含む、請求項 1 ~ 47 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【請求項 49】

鼻炎、感冒、インフルエンザ、感冒様症状、インフルエンザ様症状及びアレルギー性鼻炎を伴う病気又は症状を防止するか又は治療するための、そして鼻充血、季節鼻炎、くしゃみ、鼻漏、鼻の及び眼の痒み、眼の発赤、流涙、くしゃみ、の緩和のための医薬の製造のために、請求項 1 ~ 48 のいずれか 1 項に記載の錠剤の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は 2 つの異なる区分 (segment) を含む錠剤に関する。さらに特定のには、2 種の医薬物質の組み合わせに関し、そしてアレルギー疾患の治療方法に関する。

【背景技術】

【0002】

セチリジン (cetirizine) としても知られている 2 - [2 - [4 - [(4 - クロロフェニル) フェニルメチル] - 1 - ピペラジニル] 酢酸及びその二塩酸塩は、米国特許第 4, 525, 358 号により知られており、これはまたそれらの抗ヒスタミンの性質を開示している。これらの化合物は有用な薬理的性質を有している。特にこれらは抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬、気管支拡張薬、及び抗痙攣薬として有用である。

【0003】

或る文献はまた、対応するラセミ混合物に伴う有害な副作用を避けながら、ヒトにおける病気を治療するための医薬物質の特定の立体異性体の使用を開示している。特に、WO 94/06429 及び WO 94/06430 として公開された国際特許出願は、ヒトにおける好酸球増加又は高められた好酸球作用により起こされ又はそれらに起因する症状の治療方法を開示している。その方法は (-) 立体異性体の実質的に存在しない (+) セチリジンの或る量 ((+) 立体異性体の実質的に存在しない (-) セチリジンの或る量) を、好酸性治療を必要としているヒトに投与することからなっており、前記量は前記好酸球増加又は高められた好酸球作用を緩和するために十分であるがしかし前記有害な作用を起こすには不十分である量である。

【0004】

他方、化合物ブソイドエフェドリンは、鼻の充血の緩和に有効な安全な治療薬として認められている交感神経様作用薬として周知である。

医薬物質の組み合わせによってヒトにおける予期しない有害な副作用が誘発される場合があるので、それらは常に注意して取り扱わなければならないことは当業者に周知である。或る場合において、それらはまた、各々の医薬物質を単独で摂取した治療の効率よりも低い治療効率を生じさせる。

【0005】

例えば花粉に伴うアレルギー性鼻炎 - 結膜炎のようなアレルギー疾患の治療において抗ヒスタミン薬と充血除去薬と組み合わせた場合、治療の全体的効率を増大、即ちくしゃみ、鼻漏、鼻閉、流涙、鼻の及び眼の痒みの症状が存在しないか、あっても穏やかであるように全体的治療期間中のパーセンテージを増大させるだけではなく、不眠及び頭痛のような起こりうる有害な副作用を避けるために注意を払わなければならない。

【0006】

幾つかの特許出願は、ヒトにおける種々の病気を考慮して、特定の量で医薬物質の二重及び / 又は三重に組み合わせることを既に開示している。特に、英国特許第 2, 311, 940 号及びヨーロッパ特許出願 0, 811, 374 号は、セチリジン及びブソイドエフェドリンを含む医薬組成物を開示しており ; 米国特許第 6, 171, 618 号は即時放出成分としてセチリジン及び制御された放出成分としてブソイドエフェドリンを含有し、ブソイドエフェドリンの一部を即時放出成分として導入することができる薬剤投与型を開示している。

10

20

30

40

50

【0007】

国際特許出願WO 98/41194号は経口的に投与でき、第1活性物質を即時放出し、同物質又は第2活性物質の延長された放出を可能にする医薬組成物をより詳しく開示している。その組成物は：

A．投与後に活性物質の即時放出を可能にする前記活性物質及び賦形剤を含む少なくとも1つの層；

B．同物質又は第2活性物質の制御された放出を可能にする少なくとも1つの第2層であって、この層は不活性マトリックス、親水性マトリックス、脂質マトリックス、不活性マトリックスと脂質マトリックスとの混合物、親水性マトリックスと不活性マトリックスとの混合物から選ばれた少なくとも1種の賦形剤を、組成物の合計重量に対して5～60重量%含み；そして生理学的pH条件下に、水相に可溶性である少なくとも1種のアルカリ化剤を、組成物の合計重量に対して5～50重量%含む医薬組成物である、前記第2層、からなる。

10

【0008】

アルカリ化剤の存在により、この組成物は良好な安定性プロファイルを示した。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0009】

今や、そのような医薬組成物が、アルカリ化剤を5%未満加えることにより、又はアルカリ化剤の不存在下に、造られることが驚くべきことに見い出された。

20

アルカリ化剤を5%より多く含有する医薬組成物は1日に一回の放出投与を示すが、本発明の方法では1日に2回投与のゆっくりとした特定の放出(12時間)を有する錠剤が得られた。

【0010】

より低い量のアルカリ化剤が加えられた事実にもかかわらず、本発明の錠剤はまた良好な安定性プロファイルを示した。

したがって、本発明の目的は、ヒトにおける種々の病気を治療するための医薬物質の有用な組み合わせであって、治療中の副作用を避けつつ各々の物質の単独の効率を増大させることができる組み合わせを提供することである。

【0011】

本発明の他の目的は、当該の治療が鼻炎、感冒、インフルエンザ、感冒様症状及びインフルエンザ様症状のために必要とされるような治療である場合に医薬物質のそのような有用な組み合わせを提供することである。

30

【0012】

本発明は、ヒトにおける鼻炎、感冒、インフルエンザ、感冒様症状及びインフルエンザ様症状から選ばれた病気を治療する方法を包含し、その方法はそのような治療を必要とするヒトに、ブソイドエフェドリン、個々の光学異性体又はそれらの医薬的に許容出来る塩の有効量と、セチリジン、個々の光学異性体又はそれらの医薬的に許容できる塩の有効量とを含む錠剤を投与することからなる。

【0013】

本明細書において用いられるものとして“ヒトにおける鼻炎、感冒、インフルエンザ、感冒様症状及びインフルエンザ様症状から選ばれた病気を治療するための方法”と言う用語は、くしゃみ、鼻漏、鼻閉塞、鼻の及び眼の痒み、流涙、等の症状からの緩和を提供することを意味する。

40

【0014】

セチリジンに関して本明細書において用いられるものとして“医薬的に許容できる塩”と言う用語は、酢酸、くえん酸、こはく酸、アスコルピン酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸及び燐酸、等の非毒性の有機及び無機酸とのそれらの付加塩ばかりでなく、それらの金属塩(例えばナトリウム又はカリウム塩)、アンモニウム塩、アミン塩及びアミノ酸塩もまた意味する。

50

ブソイドエフェドリンに関して、本明細書において用いられるものとして“医薬的に許容できる塩”と言う用語は、即ちその塩酸塩、硫酸塩及び均等な非毒性の塩を意味する。

【0015】

本明細書において用いられるものとして“個々の光学異性体”を言う用語は、分子が不斉の中心を有する場合、その左旋性鏡像異性体及び右旋性鏡像異性体を意味する。当業界において周知であるように、そのような鏡像異性体の精製は選択された化合物の製造方法、及び出発物質の光学的純度に依存して、かなり難しい方法である。それ故に、本明細書において用いられるものとして“個々の光学異性体”と言う用語は、前記化合物が、前記個々（右旋性又は左旋性）の光学異性体を少なくとも90重量%、好ましくは少なくとも95重量%、及び他の個々（それぞれ左旋性又は右旋性）の光学異性体を多くとも10重量%、好ましくは多くとも5重量%からなることを意味する。各々個々の光学異性体は、英国特許出願第2,225,321号において開示されているような慣用の手段を用いることによりそのラセミ混合物から得ることができる。さらに各々個々の光学異性体は米国特許第4,800,162号及び同第5,057,427号において開示されているような酵素的生触媒作用分割によりラセミ混合物から製造することができる。

10

【0016】

セチリジンのための好ましい化合物は、2-[2-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]エトキシ]-酢酸のラセミ化合物、及びセチリジン二塩酸塩として周知であるその二塩酸塩、そしてその左旋性及び右旋性鏡像異性体（レボセチリジン及びデキストロセチリジン）である。

20

本出願において、本明細書において用いられるものとして“ブソイドエフェドリン”と言う用語は、ブソイドエフェドリンそれ自体、個々の光学異性体又はそれらの医薬的に許容できる塩を意味する。

【0017】

本出願において、“セチリジン”と言う用語はセチリジンそれ自体（2-[2-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]エトキシ]-酢酸のラセミ化合物）、個々の光学異性体、光学異性体の任意の混合物、又はそれらの医薬的に許容できる塩を意味する。

【0018】

特定の態様において本発明は、少なくとも2つの異なる区分を含む錠剤であって、その1つの区分が主としてセチリジンを活性成分として含み、その第2の区分が主としてブソイドエフェドリンを活性成分として含み、前記区分は得られた錠剤がブソイドエフェドリンとのセチリジンの反応により形成される不純物を実質的に有しないような方法で構成され且つ形成されており、但し錠剤がその錠剤の合計重量に対して5重量%未満でアルカリ化剤を含むことを条件としている、前記錠剤に関する。

30

【0019】

第2の態様において、本発明は少なくとも2つの異なる区分を含む錠剤であって、その1つの区分は主としてセチリジンを活性成分として含み、その第2の区分は主としてブソイドエフェドリンを活性成分として含み、前記区分はセチリジン及びブソイドエフェドリンの薬物動態学プロファイルが、各々同じ量で単独活性成分として含有する薬剤投与型におけるのと実質的に同じであるような方法で構成され且つ形成されている、前記錠剤に関する。

40

【0020】

“区分(segment)”と言う用語は、活性医薬及び1種又はそれ以上の医薬的に許容できる賦形剤を含有する別個(discrete)の容量の医薬組成物を意味する。錠剤の1区分は例えば複数層錠剤の1層（即ち二層錠剤の1層）、又は錠剤のコア、又は錠剤のコアを全体的に又は部分的に被っているコーティングであることができる。

“実質的に有しない”は、5重量%未満、好ましくは3重量%未満を意味する。さらに好ましくは、本発明者は、0.5重量%未満、さらに0.2重量%未満を意味する。

【0021】

50

好ましくは、本発明に従う錠剤において、プソイドエフェドリン区分はセチリジンを実質的に有せず、それによりプソイドエフェドリン区分は、セチリジン区分含有量が5%未満、好ましくは3%未満、さらに好ましくは0.5%未満であることを意味する。好ましくは本発明に従う錠剤において、セチリジン区分はプソイドエフェドリンを実質的に有せず、それによりセチリジン区分は、プソイドエフェドリン区分含有量が5%未満、好ましくは3%未満、さらに好ましくは0.5%未満であることを意味する。

【0022】

本発明に従えばプソイドエフェドリン区分とセチリジン区分との界面の表面積は180 mm²未満、好ましくは約20～約150 mm²である。界面面積は、錠剤のタイプ(円形、楕円形、正方形、長円形、...)及び接触のタイプがどんなものであれ、2つの区分間の計算された接触表面を意味する。

10

【0023】

本発明の他の態様において、錠剤は障壁(バリアー)区分をさらに含んでおり、前記障壁区分はセチリジン区分とプソイドエフェドリン区分とを分離する。障壁区分は当業者に既知の材料を含んでいる。

本発明の他の態様において、プソイドエフェドリン区分は、プソイドエフェドリン区分の合計重量に対して5重量%未満でアルカリ化剤を含む。

【0024】

本発明に従って用いられるアルカリ化剤は、好ましくは生理学的pH条件下に水性相中に可溶性であるべきである。アルカリ化剤は、アルカリ金属又はアルカリ土類金属の、水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩、及び燐酸塩、ほう酸ナトリウム、ならびに有機酸の塩基性塩(例えばクエン酸ナトリウム)から選ばれる。他方、二塩基性燐酸カルシウムのような生理学的pH条件下に水中に可溶性でない塩は本発明にしたがって適当ではない。

20

本発明の他の態様において錠剤は複数のプソイドエフェドリン区分を含む。

【0025】

好ましくは、錠剤のセチリジン区分は、圧縮コーティングの形にあるか又は別法としてスプレーコーティングの形にある。“圧縮コーティング”と言う用語は、第2の錠剤の圧縮の部分として利用される小さな錠剤を意味し、そしてその場合にその小さな錠剤は中心に殆ど配置され、粉末の残りは圧縮されて外側に配置されている。“スプレーコーティング”と言う用語は、活性物質を含有するコーティング調剤を用いての錠剤の上塗りコーティングを意味する。

30

【0026】

好ましくは、錠剤のプソイドエフェドリン区分は、重量によりプソイドエフェドリンそれ自体の0.75～4.5倍の量、さらに好ましくは1～3倍の量で不活性医薬賦形剤を含有する。

好ましくは錠剤のセチリジン区分は重量によりセチリジンそれ自体の5～30倍の量、さらに好ましくは10～20倍の量で不活性製薬賦形剤を含有する。

【0027】

存在する不活性医薬賦形剤の合計量の、すべての活性成分の合計の総計量に対する比は、重量により2～6である。最良の結果は約3の比で得られた。

40

本発明に従う錠剤において、プソイドエフェドリンの、セチリジンに対する重量比は、12～30である。最良の結果は約24で得られた。

【0028】

好ましい錠剤において、プソイドエフェドリン区分はプソイドエフェドリンの約108～132 mg、好ましくは120 mgを含み、そしてセチリジン区分はセチリジンの約4.5～5.5 mg、好ましくは5 mgを含む。

本発明の好ましい態様において、プソイドエフェドリン区分は遅延放出配合物である。“遅延放出”は、USP装置1(37、100RPM)における500 mlの水(HCl 0.1N)中に、1時間に20～60%の放出、そして6時間において70%より大の放出であるか、あるいは2時間において40～80%の放出、そして6時間において70

50

%より大の放出を意味する。

【0029】

本発明の好ましい態様においてセチリジンは即時放出形である。“即時放出”は、USP装置1(37、100RPM)における500mlの水(HCl、0.1N)中に、30分において70%より多くの放出を意味する。

錠剤の重量は200~800mg、好ましくは300~600mgである。

【0030】

好ましくは本発明に従う錠剤はヒト患者に投与されたときに、二塩酸塩セチリジン即時放出錠剤を同じセチリジン投与量で同じヒト患者に投与したときに観察されるセチリジン血漿濃度対時間曲線の下面積の80%~125%であるセチリジン血漿濃度対時間曲線の下面積を与えるセチリジンの量を含む。

10

【0031】

好ましくは本発明に従う錠剤はヒト患者に投与されたときに、プソイドエフェドリン持続放出錠剤を同じヒト患者に投与したときに観察されるプソイドエフェドリン血漿濃度対時間曲線の下面積の80%~125%であるプソイドエフェドリン血漿濃度対時間曲線の下面積を与えるプソイドエフェドリンの量を含む。

【0032】

この発明のプソイドエフェドリン/セチリジン薬剤投与型は、別々のプソイドエフェドリン及びセチリジン対照配合物の投与から生ずる水準に等価であるプソイドエフェドリン及びセチリジン血液又は血漿水準を提供する。

20

適当な120mgのプソイドエフェドリン対照配合物は商標名SUDAFED12時間錠剤(2001フィジシャンデスクリファレンスにおいて記載されているワーナー-ランバートコンシューマー製品)下に販売されている製品である。適当なセチリジン対照配合物はユセベS.A.(UCB,S.A.)及びファイザーにより販売の5mg即時放出セチリジン(ZYRTEC[®])である。

【0033】

インビボ等価性を試験するために、以下の試験が行われる。少なくとも12人の健康なヒト被検者を2つのグループに分ける。1つのグループはこの発明のプソイドエフェドリン/セチリジン薬剤投与型が経口的に投与され、そして他のグループはSUDAFED12時間120mg長円形錠剤(又は当量)及び商標名ZYRTEC錠剤下に販売されている5mg製品が投与される。血液は投与後規則正しい時間で被検者から集められ、そして血漿が調製される。

30

HPLC又はLC/MS又はLC/MS/MS分析試験が各々のサンプルにおけるプソイドエフェドリン及びセチリジンの濃度を測定するために用いられる。

【0034】

約1週間後、プソイドエフェドリン/セチリジン薬剤投与型を始めに受け入れた被検査者は、今度は、プソイドエフェドリン対照及びセチリジン対照が投与される。プソイドエフェドリン対照及びセチリジン対照を始めに受け入れた被検査者は今度はプソイドエフェドリン/セチリジン組み合わせ薬剤投与型が投与される。プソイドエフェドリン及びセチリジンの血漿濃度が測定される。各々の被検者について、血漿プソイドエフェドリン対時間のプロットが作成され、そして血漿セチリジン対時間のプロットが作成される。

40

【0035】

セチリジンCMAXは最大セチリジン血漿濃度である。各々の被検者について、組み合わせ薬剤投与型についてのセチリジンCMAXは即時放出セチリジン対照についてのCMAXにより割り算され、そして平均のCMAX比が決定される。本発明のプソイドエフェドリン/セチリジン薬剤投与型は、0.8~1.25の平均CMAX比を提供する。

【0036】

血漿セチリジン濃度対時間曲線の下面積(AUC)は、組み合わせ薬剤投与型及びセチリジン対照錠剤について決定される。各々の被検者について、組み合わせ薬剤投与型についてのAUCは即時放出セチリジン対照についてのAUCにより割り算され、そして平均

50

AUC比が決定される。

【0037】

この発明のブソイドエフェドリン/セチリジン平均薬剤投与型は0.8~1.25の平均AUC比を提供し、そしてまた90%信頼区間は0.8~1.25である。

ブソイドエフェドリンについての平均AUC比は同様に得られる。この発明のブソイドエフェドリン/セチリジン薬剤投与型は0.8~1.25の平均ブソイドエフェドリンAUC比を提供し、そしてまた90%信頼区間は0.8~1.25である。

【0038】

セチリジン及びブソイドエフェドリンの血漿分析は、以下のとおりである。セチリジン及びブソイドエフェドリン薬物動態学の分析のために、最少5mlの血漿(2.5mlの2つの部分)を提供するために十分な血液を、以下の時間でヘパリン添加管中に集める: 0(投与直前)、投与後0.5時間、1時間、2時間、3時間、4時間、6時間、8時間、10時間、12時間、16時間、24時間、36時間及び48時間。調査員の判断で、被検者は9日及び25日に12時間後サンプルを放出することができる。サンプルは約4で遠心分離され、そして血漿は収集の1時間以内に-20で、適当に標識がつけられたスクリュウカップされたポリプロピレン管中に貯蔵される。各々個々の被検者からのサンプルはその被検者のための包装容器として貯蔵される。

【0039】

AUCは、曲線の下面積を表す。Cmaxは検出された最大濃度を表し、そしてTmaxはCmaxを得るために必要な時間を表す。

本発明に従う錠剤において、存在するブソイドエフェドリンの粒子寸法は、それが25未満の流動指数を有するように選ばれる。“流動指数”により、本発明者はサンプルが3つ(ハンソンリサーチコーポレーション チャッツワースからの装置)からの3つの試験を通過する最も小さな孔の直径に相当する流動性指数と理解している。

【0040】

粒子寸法測定は、以下の条件下に移動する空気噴射(エアジェット)により行われる: ASTM E11に従う個々のふるい、10gの物質、用いられる装置はAlpine空気噴射ふるい、低い圧力、好ましくは100~300mmH₂Oの間の250mmH₂Oが用いられ、ふるいかけ期間は5分間そして助剤は10gの物質当たり0.30gの帯電防止剤、好ましくはAerosil R972(デグッサ製)である。

【0041】

本発明に従う錠剤において、存在するブソイドエフェドリンの粒子寸法は、それが30ml未満の沈降する能力を有するように選ばれる。沈降する能力(V₁₀~V₅₀₀)は、ヨーロッパ薬局法(Eur. Pharm.) 2.9.15に従って測定される。

好ましくは本発明に従う錠剤において、その中に存在するブソイドエフェドリンの10%以下が100µm未満の粒子寸法を有する。さらに好ましくはブソイドエフェドリンの粒子寸法は粒子の少なくとも95%が500µm未満であり、そして15%以下が106µm未満であるようなものである。

【0042】

最良の結果は、ブソイドエフェドリンが結晶である錠剤を用いて得られた。

本発明の好ましい態様に従う錠剤は親水性重合体としてメチルセルロースエーテル誘導体、好ましくは置換されたヒドロキシ化メチルセルロースを含む。

メチルセルロースエーテル誘導体の粘度はセルロース誘導体モノグラフにおいて記載された方法、ヨーロッパ薬局法(Eur. Pharm.)に従って、又はUSP法n⁰<911>に従って測定される。

【0043】

最良の結果はヒドロキシプロピルメチルセルロース(メトキシル: 19~24%、ヒドロキシプロピル: 7~12%)、(塩化物は最大0.5%; 11000~21000mPa (=cP)の見掛け粘度を有し; そして粒子寸法は最少90%<100メッシュ)である商標名Methocel K15MCRで販売されている製品を用いて得られた。

好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) の、プソイドエフェドリンに対する比は重量で 0.5 ~ 2 である。

【0044】

本発明の好ましい態様に従う錠剤において、セチリジン含有区分はまた、好ましくはセチリジン区分の 5 重量%未満の範囲、最も好ましくは 1 ~ 5 重量%の範囲で崩壊剤を含有する。適当な崩壊剤の例はグリコール酸澱粉ナトリウム、ナトリウムクロスカルメロース (crosscarmellose) (架橋されたカルボキシメチルセルロース)、ポリビニルピロリドン誘導体、クロスポビドン (crosspovidone) (ポリプラスドン (polypladone) XL、PLP XL) である。最良の結果は架橋されたカルボキシメチルセルロース崩壊剤を用いて得られた。

10

【0045】

錠剤の好ましい態様において、セチリジン区分は 400 未満の分子量を有するポリヒドロキシル化合物を包含する賦形剤を含有する。好ましくはポリヒドロキシル化合物は糖類である。最も好ましくは糖類はラクトースである。

本発明のさらに好ましい態様は、1つの層であるセチリジン区分及び1つの層であるプソイドエフェドリン区分である、二層錠剤である錠剤である。好ましくはプソイドエフェドリン層の、セチリジン層に対する重量比は 0.25 ~ 10、最も好ましくは 2 ~ 6 である。

【0046】

好ましい態様において、該2つの層の各々の外側面は異なる形を有している。好ましくはその錠剤は複数の半径、最も好ましくは3つの半径の湾曲を有する、プソイドエフェドリン層である第1の面を有する。好ましくはその錠剤は、1つの半径の湾曲を有する、セチリジン層である第2の面を有する。湾曲の半径はアメリカンファーマシューチカルアソシエーションにおいて規定されており (錠剤化仕様マニュアル第4版第45頁 ~ 第46頁、ワシントン DC 20037-2985, NWコンスチチューションアベニュー 2215); カップ半径は錠剤の直径、小さい軸又は大きい軸を横切って錠剤の中心線 (中間点) から形成された1つの円弧である; カップ半径はカップのプロフィールを形成する; カップはパンチチップの末端でのくぼみ又はへこみである; 大きい軸は形作られた錠剤の長さであり、小さい軸は形作られた錠剤の幅である。

20

【0047】

錠剤は追加のコーティング層を含むことができる。別法において、そのコーティング層は味隠蔽剤として働くことができる。適当な味隠蔽剤の例はセルロース誘導体 (メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルプロピルセルロース)、ビニル誘導体 (ポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニル)、アクリル性及びメタクリル性誘導体 (Eudragit[®]s)、マレイン酸共重合体、ポリエチレングリコール類、天然樹脂 (ゼイン、ガム類) である。

30

【0048】

錠剤はまた、賦形剤として若干の医薬的に許容できる充填剤を含有することができる。適当な充填剤の例は澱粉及び誘導体類、ラクトース、マンニトール、スクロース、グルコース、ソルビトール、燐酸カルシウム、マルトデキストリン、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール類、微結晶セルロース、有機酸類である。

40

本発明の好ましい態様において、錠剤は湿気及び酸素保護包装用材料中に包装される。

【0049】

本発明の好ましい態様に従う錠剤において、プソイドエフェドリン区分は、不活性マトリックス、親水性マトリックス、脂質マトリックス、不活性マトリックスと脂質マトリックスとの混合物、親水性マトリックスと脂質マトリックスとの混合物、親水性マトリックスと不活性マトリックスとの混合物から選ばれた少なくとも1種の賦形剤を含む。

本発明の好ましい態様に従う錠剤は不活性、親水性及び親油性マトリックスから選ばれたマトリックス賦形剤を含む。

50

【0050】

本発明に従って用いられることができる不活性マトリックスの例は、ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、酢酸ビニル/塩化ビニル共重合体、ポリメチルメタクリレート類、ポリアミド類、シリコン類、エチルセルロース、ポリスチレン、等である。

【0051】

本発明に従って用いられることができる親水性マトリックスの例は、セルロース誘導体（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、等）、非セルロース性多糖類（ガラクトマンナン、グアガム、イナゴマメガム、アラビアガム、カラヤガム、寒天、アルギン酸塩、等）、及びアクリル酸重合体（カルボポール（carbopol）934P及び974P、等）である。本発明に従って好ましく用いられる親水性マトリックスは、商標名METHOCEL K又はE下に販売されている化合物のようなヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

10

【0052】

本発明に従って用いられることができる脂質マトリックスの例は、グリセリド類（モノ -、ジ - 又はトリグリセリド；ステアリン、パルミチン、ラウリン、ミリスチン、水素添加ひまし油又は綿実油、プレシロール（precirrol）、等）、脂肪酸類及びアルコール類（ステアリン酸、パルミチン酸、ラウリン酸、ステアリルアルコール、セチルアルコール、セトステアリル（cetostearyl）アルコール、等）、脂肪酸エステル類（プロピレングリコールのモノステアリン酸エステル、スクロースのモノステアリン酸エステル、ジステアリン酸スクロース、等）及びワックス類（白蠟、マッコウ鯨蠟、等）である。

20

【0053】

上記成分に加えて、本発明に従う錠剤はまた、希釈剤（例えばエムコンプレス（Emcompress）、ラクトース、等）のような他の賦形剤、結合剤（アビセル（Avicel）、澱粉、ポリビニルピロリドン、等）、崩壊剤（澱粉、変性澱粉、セルロース誘導体、アルギン酸誘導体、ペクチン類、等）、潤滑剤（タルク、ステアリン酸マグネシウム、コロイドシリカ、等）、味隠蔽剤（ α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン及びそれらのアルキル化誘導体）、香味料又は着色剤、ならびにコーティング剤（例えばセルロース誘導体、メタクリル樹脂、ポリ塩化ビニル、ナイロン、等）を含有することができる。

30

【0054】

本発明の治療方法を実施するために上に記載された錠剤はセチリジン及びブソイドエフェドリンの有効量を含有すべきである。有効量は、慣用の技術の使用により、そして類似の状況下に得られた結果を観察することにより容易に決定することができる。有効な量を決定するにあたって、患者の人種、患者の大きさ、年齢、及び一般的な健康；関係している特定の病気、病気の程度あるいは病気の複雑さ又は重症度；個々の患者の応答性；投与される特定の化合物；投与の様式；投与される製剤の生体内利用性能特性；選択された投与量規則；同時に行っている薬物治療の使用；を包含するがしかしそれらに限定されない多くの要因が考えられる。

40

【0055】

さらに、錠剤中のセチリジン及びブソイドエフェドリンのそれぞれの割合は、前記錠剤が好ましくはセチリジンの約0.25~約2.5重量%及びブソイドエフェドリンの約10~約45重量%を含むような割合であるべきである。

【0056】

本発明に従う錠剤は、即ち経口経路で、錠剤を有効な量で生体内利用を可能にする任意の形又は様式で患者に投与されることができる。配合物を造る当業者は治療されるべき病気の状態の特定の特性、病気の段階、及び他の関連する状況に依存して投与の適当な形及び様式を容易に選ぶことができる。

【0057】

50

本発明の錠剤は少なくとも1種の医薬的に許容できる賦形剤を含み、その賦形剤の割合及び種類は、選ばれた錠剤の溶解度及び化学的性質、投与の選ばれた経路及び標準の医薬的慣習により決定される。

【0058】

さらに特定的には、本発明は1種又はそれ以上の医薬的に許容できる賦形剤と一緒に、上記活性な化合物の治療的に有効な量から本質的になる医薬組成物を意図している。

【0059】

賦形剤材料は、活性な成分のための使薬又は媒体として役に立つことができる固体又は半固体材料であることができる。適当な賦形剤材料は当業界に周知である。本発明の医薬錠剤は、経口使用のために適合化されることができ、そして錠剤又はカプセルの形で患者に投与されることができ

10

【0060】

賦形剤材料は、投与の意図した形及び従来からの医薬慣習との一致性に関して適当に選ばれるべきであろう。例えば錠剤又はカプセルの形での経口投与のために、治療的に活性な医薬成分は、ラクトース又は澱粉のような任意の経口非毒性の医薬的に許容できる不活性賦形剤と組み合わせられることができる。随意的に、本発明の医薬錠剤はまた、微結晶セルロース、トラガカントガム又はゼラチンのような結合剤、アルギン酸のような崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、コロイド状二酸化珪素のようなグリダント (glidant)、スクロース又はサッカリンのような甘味料、着色剤あるいはペパーミント又はサリチル酸メチルのような芳香剤を含有する。

20

【0061】

それらの容易な投与の故に、錠剤は最も有利な経口投与単位形を示す。所望に応じて、錠剤は糖類、セラックニス (shellac) 又は他の腸溶性コーティング剤を用いての標準の水性又は非水性技術によりコーティングされることができ

【0062】

本発明に従う錠剤は当業者に知られている種々の方法にしたがって造られることができる。

本発明はまた、鼻炎、感冒、インフルエンザ、感冒様症状、インフルエンザ様症状、及びアレルギー性鼻炎に伴う病気又は症状を防止し又は治療するための、そして鼻充血、季節鼻炎、くしゃみ、鼻漏、鼻の及び眼の痒み、眼の発赤、流涙、くしゃみ、の緩和のための、医薬の製造のために上記錠剤の使用に関する。

30

【0063】

本発明はまた、鼻炎、感冒、インフルエンザ、感冒様症状、インフルエンザ様症状及びアレルギー性鼻炎を伴うヒト及び哺乳動物の病気を防止し又は治療するための方法、そして鼻の充血、季節鼻炎、くしゃみ、鼻漏、鼻の及び眼の痒み、眼の発赤、流涙、くしゃみの緩和のための方法に関する。

【実施例】

【0064】

本発明は、本発明の錠剤、ならびにそれらの使用を詳細に記載する以下の例に言及することによりさらに規定される。

40

【0065】

例

例 1

二層錠剤のブソイドエフェドリン遅延放出区分の組成

段階1の開放された、ランダム化されたパイロット研究は、実験的120mg持続放出区分ブソイドエフェドリン配合物(表1)の経口生体内利用性能を比較した。

表 1
錠剤A及びBの組成

成分	A	B
プソイドエフェドリン、HCl	120	120
HPMC (a)	—	120
HPMC (b)	200	—
微結晶セルロース	74	55.5
コロイド状二酸化珪素	2	1.5
ステアリン酸マグネシウム	4	3

10

【0066】

HPMC (a) は、USP モノグラフ ヒドロキシプロピルメチルセルロースにおいて規定されたとおりの 11250 ~ 21000 mPA (= cP (センチポアズ)) の見掛け粘度を有する化合物ヒドロキシプロピルメチルセルロースを表す。

HPMC (b) は、80000 ~ 120000 mPA (= cP) の見掛け粘度を有する化合物ヒドロキシプロピルメチルセルロースを表す。

20

【0067】

目的は、8人の健康な男性被検者において1日2回与えられた実験持続放出配合物と即時放出基準錠剤 (60mg) との経口生体内利用性能を比較することであった。

【0068】

主な薬物動態学的パラメータを表2に挙げる。

表 2

8人の健康なボランティアにプソイドエフェドリンの120mgの
経口投与後の主な薬物動態学テキパラメータ

30

処置	参照	A	B
Cmax (ng/mL)	391	259	295
Tmax (時間)	1.5	5	5
AUC (ng・時間/mL)	3877	3943	4249

【0069】

明らかな遅延放出プロファイルを示した2つの実験配合物 (A及びB) は参照用の配合物に対して生物学的等価性であった。

40

B配合物は、配合物Aと比較された曲線においてそのより長い水平域時間が与えられたプソイドエフェドリン層としてさらに進展させるために選ばれた

【0070】

例 2

錠剤B区分についての溶解プロファイルのpH依存性

プソイドエフェドリンの溶解プロファイルを種々のpH (水、HCl = 0.1N、pH = 4.5、6.8及び7.5、USP 24装置1、100rpm、37) で評価した。結果を表3に示す。

【0071】

50

表 3
種々のpHでの錠剤B区分のインビトロ溶解データ

時 (時間)	水	HCl 0.1N	pH4.5	pH6.8	pH7.5	
0	—	—	—	—	—	10
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	20

結果はpH依存性インビトロ溶解を示す。

【0072】

例 3

セチリジン・HCl / プソイドエフェドリン・HCl 5mg / 120mg 二層錠剤のインビトロ溶解

コーティングされたセチリジンHCl / プソイドエフェドリンHCl 二層錠剤を造った。プソイドエフェドリンの粒子寸法は、粒子の少なくとも95%が500μm未満であり、そして15%以下が106μm未満であるような粒子寸法である。

30

【0073】

これらの錠剤の配合を表4に示す。

表 4

5mg/120mgフィルムコーティングされたセチリジンHCl/ブソイドエフェドリンHCl錠剤の組成

	mg/錠剤	
コアの第1層:		
ブソイドエフェドリンHCl	120	10
HPMC (a)	120	
微結晶セルロース	57	
コロイド状二酸化珪素	1.5	
ステアリン酸マグネシウム	1.5	
コアの第2層:		
セチリジンHCl	5	20
ラクトース一水和物	43.23	
微結晶セルロース	19.15	
クロスカルメロースナトリウム	1.40	
コロイド状二酸化珪素	0.52	
ステアリン酸マグネシウム	0.70	
コーティング材料: オパドリホワイト	11.10	

【0074】

製品のオパドリホワイト (Opadry white) は水性フィルムコーティングのための重合体の組み合わせ物 (ヒドロキシプロピルメチルセルロース、二酸化チタン、ポリエチレングリコール400) である。

各々のコア層の成分は別々に混合され、次に二層回転錠剤プレスにおいて圧縮される。次に錠剤はオパドリでコーティングされる。

【0075】

錠剤は、複数の半径の湾曲 (radii of curvature) を有するブソイドエフェドリン層である第1面を有する。その錠剤は、1つの半径の湾曲を有するセチリジン層である第2面を有する。

ブソイドエフェドリン区分とセチリジン区分との界面表面積は、約78.5 mm²である。錠剤の直径は約10 mmである。

【0076】

錠剤は湿気及び酸素保護包装用材料中に包装される。

ブソイドエフェドリン及びセチリジンの溶解プロフィールは、例2において記載された方法 (媒体 HCl = 0.1 N) を用いて、評価される。結果を表5に示す。

【0077】

30

40

表 5

5mg/120mgフィルムコーティングされたセチリジンHCl/ブソイド エフェドリンHCl二層錠剤のインピトロの溶解データ

時間 (時間)	溶解された医薬のパーセンテージ		
	ブソイドエフェドリンHCl	セチリジンHCl	
0.25	16	88	10
0.50	26	94	
0.75	33	95	
1	40	97	
4	81	99	
8	97	99	
12	100	99	20

【0078】

結果は、(例2の結果と同様の)ブソイドエフェドリンHClの遅延放出及びセチリジンHClの即時放出を示す。

溶解試験は、USP装置1、容量500ml、速度100rpm、37で行われる。

安定性試験は、セチリジン区分がブソイドエフェドリンを実質的に有せず、そしてブソイドエフェドリン区分がセチリジンを実質的に有しない(0.2重量%未満)ことを示している。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
9 January 2003 (09.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/002098 A1

- (51) International Patent Classification: **A61K 9/20**, 31/495
- (21) International Application Number: PCT/EP02/06342
- (22) International Filing Date: 10 June 2002 (10.06.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
01115807.8 28 June 2001 (28.06.2001) EP
60/301,250 28 June 2001 (28.06.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **UCB, S.A.** [BE/BE]; Allée de la Recherche, 60, B-1070 Bruxelles (BE).
- (72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): **FANARA, Domenico** [IT/BE]; Point de Soleil 2A, B-4520 WANZE (BE). **GUICHIAUX, Anthony** [BE/BE]; Avenue A. Derangré, 31, B-1050 KRAAINHEM (BE). **BEIRWAER, Monique** [BE/BE]; rue Saint-Jean, 64, B-6120 HAM-SUR-HEURE-NALINNES (BE). **DELEERS, Michel** [BE/BE]; Square des braves, 12, B-1630 LINKELINK (BE).
- (74) Agent: **LECHIEN, Monique**, UCB, S.A., Intellectual Property Department, Allée de la Recherche, 60, B-1070 Bruxelles (BE).
- (81) Designated States (national): AF, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TH, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BI, CI, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:**
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 03/002098 A1

(54) Title: TABLET COMPRISING CETIRIZINE AND PSEUDOPHEDRINE

(57) Abstract: The present invention concerns a tablet comprising two distinct segments. More particularly the invention relates to combinations of two pharmaceutical substances and methods of treatment of allergic disorders.

WO 03/002098

PCT/EP02/06342

TABLET COMPRISING CETIRIZINE AND PSEUDOEPHEDRINE

5 The present invention concerns a tablet comprising two distinct segments. More particularly the invention relates to combinations of two pharmaceutical substances and methods of treatment of allergic disorders.

2-[2-[4-[[4-chlorophenyl]phenylmethyl]-1-piperazinyl]acetic acid, also known as cetirizine, and the dihydrochloride thereof are known by U.S. Patent No. 4,525,358 which
10 also discloses their antihistaminic properties. The compounds possess useful pharmacological properties. In particular, they are useful as antiallergic, antihistaminic, bronchodilatory and antispasmodic agents.

Some documents also disclose the use of specific stereoisomers of pharmaceutical substances for treating disorders in humans while avoiding adverse effects associated
15 with the corresponding racemic mixture. In particular International Patent Applications published as WO 94/06429 and WO 94/06430 disclose methods of treating a condition caused by or contributed to by eosinophilia or enhanced eosinophil function in a human, which comprises administering to a human, in need of eosinophilic therapy, an amount of (+) cetirizine (respectively (-) cetirizine), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
20 substantially free of its (-) stereoisomer (respectively its (+) stereoisomer), said amount being sufficient to alleviate said eosinophilia or enhanced eosinophil function but insufficient to cause said adverse effects.

On the other hand, a compound pseudoephedrine, is well known as
25 sympathomimetic drug recognised as safe therapeutic agents effective in the relief of nasal congestion.

It is well known to those skilled in the art that combinations of pharmaceutical substances should always be handled with care because they are very susceptible of
inducing unpredictable adverse effects in humans. In some cases, they also induce an efficiency of the treatment which is lower than that of each pharmaceutical substance
30 taken alone.

In the treatment of allergic disorders such as for example a pollen associated allergic rhino-conjunctivitis, care should be taken, when combining an antihistaminic and a decongestant, not only to increase the overall efficiency of the treatment, i.e. the
percentage of days during the whole treatment period, when the symptoms of sneezing,
35 rhinorrhea, nasal obstruction, lacrimation, nasal and ocular pruritus are absent or at the most mild, but also to avoid possible adverse effects like insomnia and headache.

CONFIRMATION COPY

WO 03/002098

PCT/EP02/06342

2

Several patent applications already disclosed binary and/or ternary combinations of pharmaceutical substances in specific amounts in view of treating various disorders in humans. In particular United Kingdom Patent 2 311 940 and European patent application 0 811 374 disclose a pharmaceutical composition comprising cetirizine and pseudoephedrine; US Patent 6,171,618 discloses a dosage form containing cetirizine and pseudoephedrine as a controlled release component, a portion of the pseudoephedrine can be incorporated as an immediate release component.

In a more particular way, the international patent application WO 98/41194 discloses a pharmaceutical composition which can be administered orally, allowing the immediate release of a first active substance and the prolonged release of the same or of a second active substance, comprising

- A. at least one layer comprising an active substance and excipients which allow immediate release of the said active substance after administration, and
- B. at least one second layer which allows the controlled release of the same or of a second active substance, this layer being a pharmaceutical composition comprising between 5 and 60% by weight, relative to the total weight of the composition, of at least one excipient, selected from inert matrices, hydrophilic matrices, lipid matrices, mixtures of inert matrices and of lipid matrices, mixtures of hydrophilic matrices and of inert matrices; and between 5 and 50% by weight, relative to the total weight of the composition, of at least one alkalinizing agent soluble in an aqueous phase under physiological pH conditions.

Due to the presence of the alkalinizing agent, this composition has demonstrated a good stability profile.

It has now surprisingly been found that such a pharmaceutical composition can be prepared by adding less than 5 % of alkalinizing agent or in the absence of alkalinizing agent.

In such a way, it has been obtained a tablet having a specific release for a b.i.d. slow release (12 hours), although the pharmaceutical composition containing more than 5 % of alkalinizing agent exhibits a once a day release dosing.

Despite the fact that a lower amount of alkalinizing agent has been added, the tablet of the invention has also demonstrated a good stability profile.

Thus an objective of the present invention is to provide a useful combination of pharmaceutical substances for treating various disorders in humans, said combination

WO 03/002098

PCT/EP02/06342

3

being able to increase the efficiency of said treatment over the efficiency of each substance alone, while avoiding adverse effects during the said treatment.

Another objective of the present invention is to provide such a useful combination of pharmaceutical substances when the treatment in question is a therapy such as
5 needed for rhinitis, cold, flu, cold-like and flulike symptoms.

The present invention encompasses a method of treating a disorder selected from rhinitis, cold, flu, cold-like and flu-like symptoms in a human, which comprises administering to a human in need of such therapy, a tablet comprising an effective amount of pseudoephedrine, an individual optical isomer or a pharmaceutically
10 acceptable salt thereof and an effective amount of cetirizine, an individual optical isomer or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The term "a method for treating a disorder selected from rhinitis, cold, flu, cold-like and flu-like symptoms in a human" as used herein means providing relief from the symptoms of sneezing, rhinorrhea, nasal obstruction, nasal and ocular pruritus,
15 lacrymation, and the like.

The term "pharmaceutically acceptable salts" as used herein with respect to cetirizine means not only their addition salts with non-toxic organic and inorganic acids, such as acetic, citric, succinic, ascorbic, hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, and phosphoric acids and the like, but also their metal salts (for example sodium or
20 potassium salts), ammonium salts, amine salts and aminoacid salts.

The term "pharmaceutically acceptable salt" as used herein with respect to pseudoephedrine means namely its hydrochloride and sulfate and equivalent non-toxic salts.

The term "individual optical isomer" as used herein means, when the molecule has
25 a centre of asymmetry, the levorotatory and the dextrorotatory enantiomers thereof. As is well known in the art, purification of such enantiomers is a rather difficult process depending upon the selected way of preparation of the compound and the optical purity of the starting material. Therefore the term "individual optical isomer" as used herein means that the said compound comprises at least 90%, preferably at least 95%, by weight
30 of the said individual (either dextro- or levorotatory) optical isomer and at most 10%, preferably at most 5%, by weight of the other individual (respectively levo- or dextrorotatory) optical isomer. Each individual optical isomer may be obtained from its racemic mixture by using conventional means such as disclosed in British patent application No. 2,225,321. Additionally, each individual optical isomer can be prepared

WO 03/002098

PCT/EP02/06342

4

from the racemic mixture by enzymatic biocatalytic resolution, such as disclosed in U.S. Patents No. 4,800,162 and 5,057,427.

The preferred compounds for cetirizine are the racemate of 2-[2-[4-(4-chlorophenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]ethoxy]-acetic acid and its dihydrochloride salt which is well known as cetirizine dihydrochloride, and its levorotatory and dextrorotatory enantiomers (levocetirizine and dextrocetirizine).

In the present application the term "pseudoephedrine", used herein means pseudoephedrine itself, an individual optical isomer or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In the present application the term "cetirizine" means cetirizine itself (racemate of 2-[2-[4-(4-chlorophenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]ethoxy]-acetic acid), an individual optical isomer, any mixture of optical isomers, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a particular embodiment, the present invention concerns a tablet comprising at least two distinct segments, one segment of which comprises as active ingredient predominantly cetirizine and a second segment of which comprises as active ingredient predominantly pseudoephedrine, said segments being composed and formed in such a way that the resulting tablet is substantially free of impurities formed by reaction of cetirizine with pseudoephedrine and with the proviso that the tablet comprises less than 5 % by weight, relative to the total weight of the tablet, of an alkalizing agent.

In a second embodiment, the invention concerns a tablet comprising at least two distinct segments one segment of which comprises as active ingredient predominantly cetirizine and a second segment of which comprises as active ingredient predominantly pseudoephedrine, said segments being composed and formed in such a way that the pharmacokinetic profiles of the cetirizine and pseudoephedrine are substantially the same as in a dosage form containing each as sole active ingredient in the same amount.

By the term "segment" we understand a discrete volume of a pharmaceutical composition containing an active drug and one or more pharmaceutically acceptable excipients. A segment of a tablet may form, for example, a layer of a multilayer tablet (i.e. a layer of a bilayer tablet) or a core of a tablet or a coating fully or partially covering a core of a tablet. A segment may also be a particle fully or partially covered by a coating or a coating fully or partially covering a particle.

By "substantially free" we understand less than 5 %, preferably less than 3 % by weight. More preferably we understand less than 0.5 %, further more less than 0.2 % by weight.

WO 03/002098

PCT/EP02/06342

5

Preferably, in the tablet according to the invention, the pseudoephedrine segment is substantially free of cetirizine, by which is meant less than 5 %, preferably less than 3 %, more preferably less than 0.5 % of the cetirizine segment content in the pseudoephedrine segment. Preferably, in the tablet according to the invention, the
5 cetirizine segment is substantially free of pseudoephedrine, by which is meant less than 5 %, preferably less than 3 %, more preferably less than 0.5 % of the pseudoephedrine segment content in the cetirizine segment.

According to the invention, the interfacial surface area of the pseudoephedrine segment and cetirizine segment is less than 180 mm², and preferably from about 20 to
10 about 150 mm². By interfacial area we understand the calculated contact surface between the two segments whatever the type of tablet (round, oblong, squared, caplet, ...) or the type of contact could be.

In another embodiment of the invention the tablet further comprises a barrier
15 segment wherein said barrier segment separates the cetirizine segment and the pseudoephedrine segment. The barrier segment comprises materials known to persons skilled in the art.

In another embodiment of the invention, the pseudoephedrine segment comprises
20 less than 5 % by weight, relative to the total weight of the pseudoephedrine segment, of an alkalinizing agent.

The alkalinizing agent which can be used according to the present invention should
preferably be soluble in the aqueous phase under physiological pH conditions. The
alkalinizing agent may be chosen from alkali or alkaline-earth metal hydroxides, carbonates,
bicarbonates and phosphates, sodium borate as well as basic salts of organic acids
(example: sodium citrate). On the other hand, salts not soluble in water under physiological
25 pH conditions, such as dibasic calcium phosphate, are not suitable according to the present invention.

In another embodiment of the invention, the tablet comprises a plurality of
pseudoephedrine segments.

Preferably the cetirizine segment of the tablet is in the form of a compression
30 coating or alternatively in the form of a spray coating. By the term "compression coating" we understand a small tablet utilised as part of the compression of a second tablet and where the small tablet is located almost in the centre and the rest of the powder compressed outside. By the term "spray coating" we understand an over coating of a tablet with the coating preparation containing an active substance.

WO 03/002098

PCT/EP02/06342

6

Preferably the pseudoephedrine segment of the tablet contains inert pharmaceutical excipients in an amount of 0.75 to 4.5 times that of the pseudoephedrine itself by weight, and more preferably of 1 to 3 times.

5 Preferably the cetirizine segment of the tablet contains inert pharmaceutical excipients in an amount of 5 to 30 times that of the cetirizine itself by weight, and more preferably of 10 to 20 times.

Preferably the ratio of the total amount of inert pharmaceutical excipients present to the total aggregate amount of all active ingredients is between 2 and 6 by weight. The best results have been obtained with a ratio of about 3.

10 In the tablet according to the invention the weight ratio of pseudoephedrine to cetirizine is between 12 and 30. The best results have been obtained with a ratio of about 24.

In a preferred tablet the pseudoephedrine segment comprises about 108 to 132 mg and preferably 120 mg of pseudoephedrine and the cetirizine segment comprises about 15 4.5 to 5.5 mg and preferably 5 mg of cetirizine.

In a preferred embodiment of the invention the pseudoephedrine segment is a slow release formulation. By "slow release", we understand a release of 20 to 60 % in 1 hour, and greater than 70 % in 6 hours, or 40 to 80 % in 2 hours, and greater than 70 % in 6 hours in 500 ml water (HCl 0.1N) in USP apparatus 1 (37 °C, 100 RPM).

20 In a preferred embodiment of the invention the cetirizine is in immediate release form. By "immediate release" we understand a release of more than 70 % in 30 minutes, in 500 ml water (HCl 0.1N) in USP apparatus 1 (37 °C, 100 RPM).

The tablet weight is between 200 to 800 mg, and preferably between 300 and 600 mg.

25 Preferably the tablet according to the invention comprises an amount of cetirizine which when dosed to a human subject gives a cetirizine area under the cetirizine plasma concentration versus time curve which is between 80 % and 125 % of the area under the cetirizine plasma concentration versus time curve observed when a dihydrochloride cetirizine immediate release tablet comprising said amount of cetirizine is dosed to same 30 human subject at the same cetirizine dose.

Preferably the tablet according to the invention comprises an amount of pseudoephedrine which when dosed to a human subject gives a pseudoephedrine area under the pseudoephedrine plasma concentration versus time curve which is between 80 % and 125 % of the area under the pseudoephedrine plasma concentration versus

WO 03/002098

PCT/EP02/06342

7

time curve observed when a pseudoephedrine sustained release tablet comprising said amount of pseudoephedrine is dosed to same human subject.

Pseudoephedrine/cetirizine dosage forms of this invention provide pseudoephedrine and cetirizine blood or plasma levels which are equivalent to those resulting from dosing separate pseudoephedrine and cetirizine control formulation.

5 An appropriate 120 mg pseudoephedrine control formulation is the product sold under the tradename SUDAFED 12 hr tablets (Warner-Lambert Consumer Products; described in 2001 Physician's Desk Reference). An appropriate cetirizine control formulation is a 5 mg immediate release cetirizine (ZYRTEC ®) sold by UCB, S.A. and
10 PFIZER.

To test in vivo equivalence, the following test is carried out. A group of at least 12 healthy human subjects is divided into 2 groups. One group is orally dosed the pseudoephedrine/cetirizine dosage form of this invention and the other group is dosed a SUDAFED 12 hr 120 mg caplet (or equivalent) and a 5 mg product sold under the
15 tradename ZYRTEC tablet. Blood is collected from the subjects at regular timings after dosing and plasma is prepared.

An HPLC or LC/MS or LC/MS/MS assay is used to determine the concentration of pseudoephedrine and cetirizine in each sample.

20 After about one week the subjects who originally received the pseudoephedrine/cetirizine dosage form are now dosed with the pseudoephedrine control and the cetirizine control. The subjects who originally received the pseudoephedrine control and cetirizine control are now dosed with the pseudoephedrine/cetirizine combination dosage form. Plasma concentrations of pseudoephedrine and cetirizine are measured. For each subject, the plasma pseudoephedrine vs. time plot is prepared, and
25 the plasma cetirizine vs. time plot is prepared.

The cetirizine C_{MAX} is the maximum cetirizine plasma concentration. The cetirizine C_{MAX} for the combination dosage form is divided by the C_{MAX} for the immediate release cetirizine control, for each subject, and the average C_{MAX} ratio is determined. Pseudoephedrine/cetirizine dosage forms of this invention give an average C_{MAX} ratio
30 between 0.8 and 1.25.

The area under the plasma cetirizine concentration vs. time curve (AUC) is determined for the combination dosage form and the cetirizine control tablet. The cetirizine AUC for the combination dosage form is divided by the cetirizine AUC for the immediate release cetirizine control, for each subject, and the average AUC ratio is
35 determined.

WO 03/002098

PCT/EP02/06342

8

Pseudoephedrine/cetirizine average dosage forms of this invention give an average AUC ratio between 0.8 and 1.25, and in addition, the 90 % confidence intervals are between 0.8 and 1.25.

The average AUC ratio for pseudoephedrine is similarly obtained.
5 Pseudoephedrine/cetirizine dosage forms of this invention give an average pseudoephedrine AUC ratio between 0.8 and 1.25, and in addition, the 90 % confidence intervals are between 0.8 and 1.25.

The plasma analysis of cetirizine and pseudoephedrine is as follows. Blood sufficient to provide a minimum of 5 ml plasma (two portions of 2.5 ml) for analysts of
10 cetirizine and pseudoephedrine pharmacokinetics will be collected in heparinized tubes at the following times : 0 (just prior to dosing), 0.5, 1,2,3,4,6,8,10, 12, 16,24, 36, and 48 hours after dose. At the discretion of the investigator, subjects may be discharged after the 12-hour sample on days 9 and 25. Samples will be centrifuged at approximately 4 °C and the plasma will be stored in appropriately labeled; screw-capped polypropylene tubes
15 at - 20°C within 1 hour of collection. Samples from each individual subject will be stored as a package for that subject.

AUC represents the area under the curve, Cmax represents the maximum concentration detected and Tmax represents the time necessary to obtain Cmax.

In the tablet according to the invention the particle size of the pseudoephedrine
20 present is chosen such that it has a flow index less than 25. By "flow index" we understand the flowability index corresponding to the diameter of the smallest hole through which sample will pass three tests out of three (equipment from Hanson Research Corporation Chatsworth).

The particle size determination is carried out by means of airjet sifting under the
25 following conditions : individual sieves according to ASTM E11, 10 g of substance, the equipment used is the Alpine airjet sieve, a low pressure is used, preferably 250 mm H₂O (between 100-300 mm H₂O), the sieving period is 5 minutes, and the auxiliary is 0.30 g antistatic per 10 g substance and preferably Aerosil R 972 (Degussa).

In the tablet according to the invention the particle size of the pseudoephedrine
30 present is chosen such that it has an ability to settle of less than 30 ml. The ability to settle (V₁₀ - V₅₀₀) is measured according to Eur. Pharm. 2.9.15.

Preferably in the tablet according to the invention not more than 10% of the
pseudoephedrine present therein has a particle size of less than 100 µm. More preferably
35 the particle size of the pseudoephedrine is such that at least 95 % of the particles are less than 500 µm and not more than 15% are less than 106 µm.

WO 03/002098

PCT/EP02/06342

9

The best results have been obtained with a tablet wherein the pseudoephedrine is crystalline.

The tablet according to a preferred embodiment of the invention comprises, as hydrophilic polymer, a methyl cellulose ether derivative and preferably a substituted hydroxylated methyl cellulose.

The viscosity of the methyl cellulose ether derivative is measured according to Eur. Pharm. described method in cellulose derivatives monographs or according to USP method n° <911> .

The best results have been obtained with the product sold under the trademark Methocel K15 MCR, which is an hydroxypropylmethylcellulose (methoxyl : 19 - 24 %, hydroxypropyl : 7 - 12 %), chlorides : max 0.5 %; having an apparent viscosity of 11000 to 21000 mPa (=cP) and a particle size : min 90 % < 100 mesh.

Preferably the ratio of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) to the pseudoephedrine is between 0.5 to 2 by weight.

In the tablet according to a preferred embodiment of the invention the cetirizine containing segment also contains a disintegrant, preferably in the range less than 5 % by weight of cetirizine segment and most preferably in the range of 1 to 5 %. Examples of suitable disintegrant are sodium starch glycolate, sodium crosscarmellose (cross-linked carboxy methyl cellulose), polyvinylpyrrolidone derivatives, crospovidone (polyplasdone XL, PLP XL). The best results have been obtained with a disintegrant being a cross-linked carboxy methyl cellulose.

In a preferred embodiment of the tablet the cetirizine segment contains excipients including a polyhydroxyl compound having a molecular weight of less than 400. Preferably the polyhydroxyl compound is a sugar. Most preferably the sugar is lactose.

A more preferred embodiment of the invention is the tablet which is a bi-layer tablet, the cetirizine segment being a layer and the pseudoephedrine segment being a layer. Preferably the weight ratio of the pseudoephedrine layer to the cetirizine layer is between 0.25 to 10, and most preferably between 2 and 6.

In the preferred embodiment the outer face of each of the two layers has a different shape. Preferably the tablet has a first face which is the pseudoephedrine layer, having multiple radii of curvature, and most preferably three. Preferably the tablet has a second face which is the cetirizine layer, having a single radius of curvature. Radius of curvature is defined in American Pharmaceutical Association (Tableting Specification Manual, 4th edition, 2215 Constitution Avenue, NW, Washington, DC 20037-2985, pp 45 and 46); cup radius is a single arc generated from the tablet's centerline (midpoint) across the tablet's

WO 03/002098

PCT/EP02/06342

10

diameter, minor axis or major axis; the cup radius forms the cup's profile; cup is the depression, or concavity, at the end of a punch tip; Major axis : length of a shaped tablet, minor axis is width of a shaped tablet.

5 A tablet may comprise an additional coating layer. In an alternative the coating layer can act as a taste masking agent. Examples of suitable taste masking agents are cellulose derivatives (methyl-, carboxymethyl-, hydroxymethyl-, hydroxyethyl-, hydroxymethylpropyl, cellulose) vinyl derivatives (polyvinyl alcohol, polyvinyl acetate), acrylic and methacrylic derivatives (Eudragits®), maleic copolymers, polyoxyethylene glycols, natural resins (zeine, gums).

10 A tablet may also contain some pharmaceutically acceptable fillers as excipients. Examples of suitable fillers are starch and derivatives, lactose, mannitol, sucrose, glucose, sorbitol, calcium phosphates, maltodextrines, polyvinylpyrrolidone, polyethylene glycols, microcrystalline cellulose, organic acids.

15 In a preferred embodiment of the invention the tablet is packaged in a moisture and oxygen protective packaging material.

In a tablet according to a preferred embodiment of the invention, the pseudoephedrine segment comprises at least one excipient, selected from inert matrices, hydrophilic matrices, lipid matrices, mixtures of inert matrices and of lipid matrices, mixtures of hydrophilic matrices and of lipid matrices, mixtures of hydrophilic matrices and of inert matrices.

20 The tablets according to a preferred embodiment of the present invention comprise matrix excipients chosen from inert, hydrophilic and lipophilic matrices.

Examples of inert matrices which can be used according to the present invention are: polyvinyl chloride, polyethylene, vinyl acetate/vinyl chloride copolymers, polymethylmethacrylates, polyamides, silicones, ethyl cellulose, polystyrene and the like.

25 Examples of hydrophilic matrices which can be used according to the present invention are cellulose derivatives (hydroxypropyl methylcellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, methylcellulose and the like), noncellulose polysaccharides (galactomannans, guar gum, carob gum, gum arabic, sterculia gum, agar, alginates and the like) and acrylic acid polymers (carbopols 934P and 974P and the like). The hydrophilic matrices preferably used according to the present invention are hydroxypropyl methyl celluloses, such as compounds sold under the trademark METHOCEL K or E.

35 Examples of lipid matrices which can be used according to the present invention are glycerides (mono-, di- or triglycerides: stearin, palmitin, laurin, myristin, hydrogenated castor or cottonseed oils, prectrol and the like), fatty acids and alcohols (stearic acid, palmitic

WO 03/002098

PCT/EP02/06342

11

acid, lauric acid; stearyl alcohol, cetyl alcohol, cetostearyl alcohols, and the like), fatty acid esters (monostearates of propylene glycol and of sucrose, sucrose distearate and the like) and waxes (white wax, cachalot wax and the like).

In addition to the above-mentioned components, the tablet according to the present invention may also contain other excipients such as diluents (example: Emcompress, lactose and the like), binders (Avicel, starches, polyvinylpyrrolidone and the like), disintegrants (starches and modified starches, cellulose derivatives, alginic derivatives, pectins and the like), lubricants (talc, magnesium stearate, colloidal silica and the like), taste-masking agents (α -cyclodextrin, β -cyclodextrin, γ -cyclodextrin and their alkylated derivatives), flavourings or colourings as well as coating agents (example: cellulose derivatives, methacrylic resins, polyvinyl chloride, nylons and the like).

For implementing the method of treatment of the invention the tablet hereinabove described should contain an effective amount of cetirizine and pseudoephedrine. An effective amount can be readily determined by the use of conventional techniques and by observing results obtained under analogous circumstance. In determining the effective amount, a number of factors are considered including, but not limited to: the species of patient; its size, age, and general health; the specific disease involved; the degree of or involvement or the severity of the disease; the response of the individual patient; the particular compound administered; the mode of administration; the bioavailability characteristics of the preparation administered; the dose regimen selected; and the use of concomitant medication.

Additionally, the respective proportions of cetirizine and pseudoephedrine in the tablet should preferably be such that the said tablet comprises about 0.25 to about 2.5 percent by weight of cetirizine and about 10 to about 45 percent by weight of pseudoephedrine.

A tablet according to the invention can be administered to a patient in any form or mode which makes the tablet bioavailable in effective amounts, namely the oral route. One skilled in the art of preparing formulations can readily select the proper form and mode of administration depending upon the particular characteristics of the disease state to be treated, the stage of the disease, and other relevant circumstances.

The tablets of the invention can comprise at least one pharmaceutically acceptable excipient, the proportion and nature of which are determined by the solubility and chemical properties of the tablet selected, the chosen route of administration, and standard pharmaceutical practice.

WO 03/002098

PCT/EP02/06342

12

More particularly, the present invention contemplates pharmaceutical compositions consisting essentially of a therapeutically effective amount of the above-described active compounds in association with one or more pharmaceutically acceptable excipients.

5 The excipient material may be a solid or semi-solid material which can serve as a vehicle or medium for the active ingredient. Suitable excipient materials are well known in the art. The pharmaceutical tablets of the invention may be adapted for oral use and may be administered to the patient in the form of tablets, or capsules.

10 The excipient material should be suitably selected with respect to the intended form of administration, and consistent with conventional pharmaceutical practice. For instance, for oral administration in the form of tablets or capsules, the therapeutically active drug components may be combined with any oral non-toxic pharmaceutically acceptable inert excipient such as lactose or starch. Optionally, the pharmaceutical tablet of the invention also contain a binder such as microcrystalline cellulose, gum
15 tragacanth or gelatine, a disintegrating agent such as alginic acid, a lubricant such as magnesium stearate, a glidant such as colloidal silicon dioxide, a sweetening agent such as sucrose or saccharin, a coloring agent or a flavouring agent such as peppermint or methyl salicylate

Because of their easy administration, tablets represent the most advantageous
20 oral dosage unit form. If desired, tablets may be coated by standard aqueous or nonaqueous techniques with sugar, shellac or other entering coating agents. Desirably, each tablet or capsule contains from about 15 mg to about 300 mg of the active ingredients.

25 A tablet according to the invention can be prepared according to various methods known to persons skilled in the art.

The present invention concerns also the use of a tablet described, for the manufacture of a medicament for preventing or treating disorders or conditions associated with rhinitis, cold, flu, cold-like and flu-like symptoms and allergic rhinitis, relief of nasal congestion, seasonal rhinitis, sneezing, rhinorrhea, nasal and ocular
30 pruritus, redness of the eyes, tearing, sneezing.

The present invention concerns also a method for preventing or treating in humans and mammals disorders or conditions associated with rhinitis, cold, flu, cold-like and flu-like symptoms and allergic rhinitis, relief of nasal congestion, seasonal rhinitis, sneezing, rhinorrhea, nasal and ocular pruritus, redness of the eyes, tearing, sneezing.

WO 03/002098

PCT/EP02/06342

13

The invention is further defined by reference to the following examples describing in detail the tablets of the present invention, as well as their utility.

Examples

Example 1. Composition of the pseudoephedrine slow release segment of the bi-layer tablets.

A phase one, opened, randomised pilot study compared the oral bioavailability of experimental 120 mg sustained release segment pseudoephedrine formulations (table 1).

Table 1. Composition of tablets A and B.

	mg/tablet		
	<u>Components</u>	<u>A</u>	<u>B</u>
	Pseudoephedrine.HCl	120	120
	HPMC (a)	-	120
	HPMC (b)	200	-
	Microcrystalline cellulose	74	55.5
	Colloidal silicon dioxide	2	1.5
	Magnesium stearate	4	3

HPMC (a) represents a compound hydroxypropyl methylcellulose having an apparent viscosity of 11250 to 21000 mPa (=cP (centipoises)), as defined in USP monograph hydroxypropyl methylcellulose.

HPMC (b) represents a compound hydroxypropyl methylcellulose having an apparent viscosity of 80000 to 120000 mPa (=cP).

The objective was to compare the oral bioavailability of the experimental sustained release formulations and an immediate release reference tablet (60 mg) given twice a day in 8 healthy male subjects.

The main pharmacokinetic parameters are listed in table 2.

WO 03/002098

PCT/EP02/06342

14

Table 2. Main pharmacokinetic parameters after oral administration of 120 mg of pseudoephedrine in 8 healthy volunteers

Treatment	Reference	A	B
5			
C_{max} (ng/mL)	391	259	295
t_{max} (h)	1.5	5	5
10			
AUC (ng.h/mL)	3877	3943	4249

The two experimental formulations (A and B), which showed a clear slow release profile, were bioequivalent to the reference formulation.

The B formulation was chosen for further development as pseudoephedrine layer given its longer plateau time in the curve compared to formulation A.

Example 2. Dissolution profile's pH dependence for tablet B segment.

Dissolution profile of pseudoephedrine is assessed at various pHs (water, HCl = 0.1 N, pH = 4.5, 6.8 and 7.5, USP 24 Apparatus 1, 100 rpm, 37°C). Results are expressed in table 3.

20 Table 3. In vitro dissolution data of tablet B segment at various pHs.

Time (h)	Water	HCl 0.1 N	pH 4.5	pH 6.8	pH 7.5	
0	-	-	-	-	-	
1	44.1	39.4	39.6	40.4	41.4	
25	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	
30	12	-	105.3	101.2	100.9	99.9

The results show a pH-independent in vitro dissolution.

Example 3. In vitro dissolution of a cetirizine.HCl /pseudoephedrine.HCl 5mg/120 mg bi-layer tablet.

WO 03/002098

PCT/EP02/06342

15

Coated cetirizine.HCl/pseudoephedrine.HCl bi-layer tablets were prepared.

The particle size of the pseudoephedrine is such that at least 95% of the particles are less than 500 μm and not more than 15% are less than 106 μm .

5 The formulation of these tablets is presented in table 4.

Table 4. Composition of 5 mg / 120 mg film coated cetirizine.HCl/pseudoephedrine.HCl tablets

		mg/tablet
10	Core's first layer :	
	Pseudoephedrine.HCl	120
	HPMC (a)	120
	Microcrystalline cellulose	57
	Colloidal silicon dioxide	1.5
15	Magnesium stearate	1.5
	Core's second layer :	
	Cetirizine.HCl	5
	Lactose monohydrate	43.23
	Microcrystalline cellulose	19.15
20	Croscarmellose sodium	1.40
	Colloidal silicon dioxide	0.52
	Magnesium stearate	0.70
	Coating material : Opadry white	11.10

25 The product Opadry white is a combination of polymers for the aqueous film coating (hydroxypropylmethylcellulose, titanium dioxide, polyethylene glycol 400).

The components of each core layer are mixed separately and then compressed in a bi-layer rotary tablet press. Then the tablets are coated with Opadry.

30 The tablet has a first face, which is the pseudoephedrine layer, having multiple radii of curvature. The tablet has a second face, which is the cetirizine layer, having a single radius of curvature.

The interfacial surface area of the pseudoephedrine segment and cetirizine segment is about 78.5 mm^2 . The diameter of the tablet is about 10 mm.

The tablet is packaged in a moisture and oxygen protective packaging material.

WO 03/002098

PCT/EP02/06342

16

Dissolution profiles of pseudoephedrine and cetirizine are assessed with the method described in example 2 (medium HCl =0.1 N). The results are expressed in table 5.

Table 5. In vitro dissolution data of a 5 mg /120 mg film coated cetirizine.HCl/pseudoephedrine.HCl bi-layer tablet.

Time(h)	Percentage of dissolved drug	
	Pseudoephedrine.HCl	Cetirizine.HCl
10 0.25	16	88
0.50	26	94
0.75	33	95
1	40	97
4	81	99
15 8	97	99
12	100	99

The results show the slow release of pseudoephedrine.HCl (similar to the results of example 2) and the immediate release of cetirizine.HCl.

The dissolution test is made in an USP Apparatus 1, volume 500 ml, speed 100 rpm, 37 °C.

A stability test shows that the cetirizine segment is substantially free of pseudoephedrine, and that pseudoephedrine segment is substantially free of cetirizine (less than 0.2 % by weight).

WO 03/002098

PCT/EP02/06342

17

Claims

1. A tablet comprising at least two distinct segments, one segment of which
5 comprises as active ingredient predominantly cetirizine and a second segment of which
comprises as active ingredient predominantly pseudoephedrine, said segments being
composed and formed in such a way that the resulting tablet is substantially free of
impurities formed by reaction of cetirizine with pseudoephedrine, and with the proviso
that the tablet comprises less than 5 % by weight, relative to the total weight of the tablet,
10 of an alkalizing agent.
2. A tablet comprising at least two distinct segments one segment of which
comprises as active ingredient predominantly cetirizine and a second segment of which
15 comprises as active ingredient predominantly pseudoephedrine, said segments being
composed and formed in such a way that the pharmacokinetic profiles of the cetirizine
and pseudoephedrine are substantially the same as in a dosage form containing each as
sole active ingredient in the same amount.
3. A tablet according to claim 1 or 2 wherein the pseudoephedrine segment is
20 substantially free of cetirizine.
4. A tablet according to claim 1 or 2 wherein the cetirizine segment is
substantially free of pseudoephedrine.
- 25 5. A tablet according to any one of the preceding claims wherein the
interfacial surface area of the pseudoephedrine segment and cetirizine segment is less
than 180 mm².
6. A tablet according to any one of the preceding claims wherein the tablet
30 further comprises a barrier segment wherein said barrier segment separates the cetirizine
segment and the pseudoephedrine segment.
7. A tablet according to any one of the preceding claims wherein the
pseudoephedrine segment comprises less than 5 % by weight, relative to the total weight
35 of the pseudoephedrine segment, of an alkalizing agent.

WO 03/002098

PCT/EP02/06342

18

8. A tablet according to any one of the preceding claims wherein the tablet comprises a plurality of pseudoephedrine segments.
- 5 9. A tablet according to any one of the preceding claims wherein said cetirizine segment is in the form of a compression coating.
10. A tablet according to any one of the preceding claims wherein said cetirizine segment is in the form of a spray coating.
- 10 11. A tablet according to any one of the preceding claims wherein the pseudoephedrine segment contains inert pharmaceutical excipients in an amount of 0.75 to 4.5 times that of the pseudoephedrine itself by weight.
- 15 12. A tablet according to any one of the preceding claims wherein the cetirizine segment contains inert pharmaceutical excipients in an amount of 5 to 30 times that of the cetirizine itself by weight.
13. A tablet according to any one of the preceding claims wherein the ratio of
20 the total amount of inert pharmaceutical excipients present to the total aggregate amount of all active ingredients is between 2 and 6 by weight.
14. A tablet according to any one of the preceding claims wherein the weight
ratio of pseudoephedrine to cetirizine is between 12 and 30.
- 25 15. A tablet according to claim 14 wherein the weight ratio of pseudoephedrine to cetirizine is about 24.
16. A tablet according to any one of the preceding claims wherein the
30 pseudoephedrine segment comprises between about 108 and 132 mg of pseudoephedrine and the cetirizine segment comprises between about 4.5 and 5.5 mg of cetirizine.
17. A tablet according to any one of the preceding claims wherein the
pseudoephedrine segment is in a slow release form.

35

WO 03/002098

PCT/EP02/06342

19

18. A tablet according to any one of the preceding claims wherein the cetirizine is in an immediate release form.
19. A tablet according to any one of the preceding claims wherein the tablet weight is between 200 to 800 mg.
20. A tablet according to any one of the preceding claims wherein the tablet comprises an amount of cetirizine which when dosed to a human subject gives a cetirizine area under the plasma cetirizine concentration versus time curve which is between 80 % and 125 % of the area under the plasma cetirizine concentration versus time curve observed when a dihydrochloride cetirizine immediate release tablet comprising said amount of cetirizine is dosed to same human subject at the same cetirizine dose.
21. A tablet according to any one of the preceding claims wherein the tablet comprises an amount of pseudoephedrine which when dosed to a human subject gives a pseudoephedrine area under the pseudoephedrine plasma concentration versus time curve which is between 80 % and 125 % of the area under the plasma pseudoephedrine concentration versus time curve observed when a pseudoephedrine sustained release tablet comprising said amount of pseudoephedrine is dosed to same human subject.
22. A tablet according to any one of the preceding claims wherein the particle size of the pseudoephedrine present is chosen such that it has a flow index less than 25.
23. A tablet according to any one of the preceding claims wherein the particle size of the pseudoephedrine present is chosen such that it has an ability to settle of less than 30 ml.
24. A tablet according to any one of the preceding claims wherein not more than 10% of the pseudoephedrine present therein has a particle size of less than 100 μm .
25. A tablet according to claim 23 or 24 wherein the particle size of the pseudoephedrine is such that at least 95% of the particles are less than 500 μm and not more than 15% are less than 106 μm .

WO 03/002098

PCT/EP02/06342

20

26. A tablet according to any one of claims 23 to 25 wherein the pseudoephedrine is crystalline.
- 5 27. A tablet according to any one of the preceding claims wherein the pseudoephedrine containing segment also contains a methyl cellulose ether derivative having a viscosity of about 11,000 to 21,000 mPa.
28. A tablet according to claim 27 wherein the methyl cellulose ether derivative
10 is a substituted hydroxylated methyl cellulose.
29. A tablet according to claim 27 wherein the methyl cellulose ether derivative is an hydroxypropylmethylcellulose.
- 15 30. A tablet according to claim 29 wherein the derivative is an hydroxypropylmethylcellulose (methoxyl : 19 - 24 %, hydroxypropyl : 7 - 12 %), chlorides : max 0.5 %; having an apparent viscosity of 11250 to 21000 mPa and a particle size : min 90 % < 100 mesh.
- 20 31. A tablet according to any one of claims 27 to 30 wherein the ratio of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) to the pseudoephedrine is between 0.5 to 2 by weight.
32. A tablet according to any one of the preceding claims wherein the cetirizine
25 containing segment also contains a disintegrant.
33. A tablet according to claim 32 wherein the cetirizine containing segment also contains a disintegrant in the range less than 5 % by weight of cetirizine segment.
- 30 34. A tablet according to claim 32 wherein the disintegrant is a cross-linked carboxy methyl cellulose.

WO 03/002098

PCT/EP02/06342

21

35. A tablet according to any one of the preceding claims wherein the cetirizine segment contains excipients including a polyhydroxyl compound having a molecular weight of less than 400.
- 5 36. A tablet according to claim 35 wherein the polyhydroxyl compound is a sugar.
37. A tablet according to claim 36 wherein the sugar is lactose.
- 10 38. A tablet according to any one of the preceding claims wherein the tablet is a bi-layer tablet, the cetirizine segment being a layer and the pseudoephedrine segment being a layer.
- 15 39. A tablet according to claim 38 wherein the weight ratio of the pseudoephedrine layer to the cetirizine layer is between 0.25 to 10.
40. A tablet according to claims 38 or 39 wherein the outer face of each of the two layers has a different shape.
- 20 41. A tablet according to claim 40 wherein the tablet has a first face which is the pseudoephedrine layer, having multiple radii of curvature .
42. A tablet according to claim 40 wherein the tablet has a second face which is the cetirizine layer, having a single radius of curvature.
- 25 43. A tablet according to anyone of the preceding claims which comprises an additional coating layer.
44. A tablet according to claim 43 wherein the coating layer can act as a taste masking agent.
- 30 45. A tablet according to anyone of the preceding claims wherein the tablet is packaged in a moisture protective packaging material.

WO 03/002098

PCT/EP02/06342

22

46. A tablet according to anyone of the preceding claims wherein the tablet is packaged in an oxygen protective packaging material.
47. A tablet according to anyone of the preceding claims wherein the cetirizine segment comprises cetirizine dihydrochloride.
48. A tablet according to anyone of the preceding claims wherein the cetirizine segment comprises levocetirizine.
49. Use of a tablet according to anyone of the preceding claims, for the manufacture of a medicament for preventing or treating disorders or conditions associated with rhinitis, cold, flu, cold-like and flu-like symptoms, and allergic rhinitis, relief of nasal congestion, seasonal rhinitis, sneezing, rhinorrhea, nasal and ocular pruritus, redness of the eyes, tearing, sneezing.

15

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 02/06342
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/20 A61K31/495		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 811 374 A (PFIZER) 10 December 1997 (1997-12-10) cited in the application page 12 -page 14; examples 2,3 -----	1-4, 6, 7, 10, 11, 13-15, 17-21, 38, 39, 43, 45, 49
X	WO 98 41194 A (BERWAER MONIQUE ;BOUCUELLE ANNE (BE); DELEERS MICHEL (BE); FANARA) 24 September 1998 (1998-09-24) cited in the application page 13 -page 14; example 4 -----	2-4, 9-21, 27-30, 35-39, 43-49
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone ** document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *S* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
13 August 2002		23/08/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Boulois, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No.
PCT/EP 02/06342

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0811374	A	10-12-1997	CA 2206233 A1 29-11-1997
			EP 0811374 A1 10-12-1997
			JP 3174285 B2 11-06-2001
			JP 10045596 A 17-02-1998
			US 2002012700 A1 31-01-2002
			US 6171618 B1 09-01-2001

WO 9841194	A	24-09-1998	BE 1011045 A3 06-04-1999
			AU 736052 B2 26-07-2001
			AU 6387398 A 12-10-1998
			WO 9841194 A1 24-09-1998
			BR 9808239 A 16-05-2000
			CN 1250371 T 12-04-2000
			EP 1007005 A1 14-06-2000
			JP 2001524950 T 04-12-2001
			NZ 337345 A 28-04-2000
			PL 335832 A1 22-05-2000
			RU 2179017 C2 10-02-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/38	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/02	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 37/08	A 6 1 P 37/08	
// A 6 1 J 1/03	A 6 1 J 1/00	3 7 0 A

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ファナラ、ドメニコ
ベルギー国 ワンゼ、ポント デ ソレイル 2 エー

(72)発明者 ギャウクス、アンソニー
ベルギー国 クライネム、アヴェニュー エー . デザングレ、3 1

(72)発明者 ベルワエル、モニクー
ベルギー国 ハム - スル - ヘウレ - ナリネス、ルー サント - ジーン、6 4

(72)発明者 デリース、ミハエル
ベルギー国 リンケピーク、スクエアー デス ブラベス、1 2

F ターム(参考) 4C076 AA36 AA41 AA44 BB01 CC10 CC15 DD21 DD41 EE30 EE31
EE32 EE33 FF63 FF66
4C086 AA02 BC50 MA03 MA05 MA35 NA03 NA05 ZA33 ZA34 ZA59
ZB13
4C206 AA02 FA10 KA01 MA03 MA05 MA17 MA26 MA28 MA55 NA03
NA05 ZA33 ZA34 ZA59 ZB13