



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101766608 B

(45) 授权公告日 2013.02.27

(21) 申请号 200810246733.8

(22) 申请日 2008.12.30

(73) 专利权人 北京科信必成医药科技发展有限公司

地址 100083 北京市海淀区学院路 30 号天  
工大厦 A 座 15 层 15 室

(72) 发明人 蒋海松 王锦刚

(51) Int. Cl.

A61K 31/4402(2006.01)

A61K 31/137(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

(56) 对比文件

CN 1476898 A, 2004.02.25, 说明书第 1 页第  
1 行 - 第 6 页第 5 行.

CN 1845722 A, 2006.10.11, 说明书第 1 页第  
1 行 - 第 12 页第 13 行.

CN 1733308 A, 2006.02.15, 权利要求

4, 6-7, 说明书第 2 页倒数第 2 行 - 第 3 页第 21  
行, 实施例 1-9.

吕长淮. 复方盐酸伪麻黄碱缓释胶囊的薄层  
色谱鉴别方法. 《安徽医药》. 2007, 第 11 卷 (第  
11 期), 第 1004-1005 页.

审查员 赵保忠

权利要求书 2 页 说明书 5 页 附图 4 页

(54) 发明名称

复方盐酸伪麻黄碱缓释制剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种以伪麻黄碱或其生理上可接受的盐和氯苯那敏或其生理上可接受的盐为活性成分的缓释制剂, 其特征在于, 所述释放系统由可以使药物缓慢释放的丸芯和 / 或包衣组成, 所述活性成分全部存在于丸芯中。本发明所述的缓释制剂, 不仅能全面克服感冒相关的症状, 发挥复方药物协同增效的效果, 而且本发明的缓释制剂三种活性成分的释放、吸收达到同步, 其在体内外获得所期望的释药行为。这样的释药行为可以减少服用次数 ( 由原来的一日 4 次, 减少到一日两次, 即早晚各服用一次 )。因此这种制剂具有用药次数少、药物在体内缓慢释放、血药浓度平稳、波动小、生物利用度高、安全性高的特点。

1. 一种以伪麻黄碱或其生理上可接受的盐和氯苯那敏或其生理上可接受的盐为活性成分的复方缓释制剂,其包括一种释放系统,其特征在于:所述的释放系统由可以使药物缓慢释放的丸芯和/或包衣组成,所述活性成分全部存在于丸芯中;其中,伪麻黄碱或其生理上可接受的盐和氯苯那敏或其生理上可接受的盐均呈缓释同步释放。

2. 根据权利要求1所述的复方缓释制剂,其特征在于:每个剂量单位中含有伪麻黄碱或其生理上可接受的盐30~360mg,氯苯那敏或其生理上可接受的盐1~36mg。

3. 根据权利要求2所述的复方缓释制剂,其特征在于:所述伪麻黄碱或其生理上可接受的盐为60~240mg,所述氯苯那敏或其生理上可接受的盐为2~12mg。

4. 根据权利要求3所述的复方缓释制剂,其特征在于:所述伪麻黄碱的生理上可接受的盐和氯苯那敏生理上可接受的盐,包括有机酸盐或者无机酸盐。

5. 根据权利要求4所述的复方缓释制剂,其特征在于:所述伪麻黄碱的生理上可接受的盐为盐酸盐或硫酸盐,所述氯苯那敏生理上可接受的盐为马来酸盐。

6. 根据权利要求5所述的复方缓释制剂,其特征在于:所述的丸芯由羟丙甲基纤维素、苏丽丝水分散体、水溶性包衣粉、聚乙烯吡咯烷酮、乙基纤维素、甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、十六醇、山榆酸甘油酯、硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、巴西棕榈蜡、羟甲基纤维素、聚乙烯醇、聚邻苯二甲酸乙酸乙烯酯、聚苯乙烯、聚羧乙烯、聚氯乙烯、十八烷醇、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二辛酯、聚乙二醇、海藻酸钠、壳聚糖、明胶、虫胶、果胶、瓜尔胶、蔗糖、乳糖、淀粉、糊精、糖粉、低取代羟丙基纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、甘露醇、微晶纤维素、预胶化淀粉、二氧化钛中的一种或一种以上制成。

7. 根据权利要求6所述的复方缓释制剂,其特征在于:所述的包衣由乙基纤维素、淀粉、乙基纤维素水分散体、甲基纤维素、丙烯酸树脂、欧巴代、苏丽丝中的一种或一种以上制成。

8. 根据权利要求7所述的复方缓释制剂,特征在于:所述制剂还含有润滑剂,所述润滑剂选自硬脂酸镁、微粉硅胶、滑石粉、氢化植物油、聚乙二醇类、月桂醇硫酸镁中的一种或一种以上。

9. 根据权利要求8所述的复方缓释制剂,特征在于:所述制剂还含有湿润剂,所述湿润剂选自水、乙醇、无水乙醇、三氯甲烷、丙酮、聚维酮、交联聚乙烯吡咯烷酮、羟丙甲基纤维素和/或其他纤维素类中的一种或一种以上。

10. 根据权利要求9所述的复方缓释制剂,特征在于:所述制剂含有着色剂由氧化铁、苋菜红、胭脂红、赤藓红、新红、甜菜红、紫胶红、越桔红、辣椒红、红米红、柠檬黄、日落黄、靛黄、亮蓝,以及为增强上述水溶性酸性色素在油脂中分散性的各种色素一种或一种以上制成。

11. 根据权利要求10所述的复方缓释制剂,其特征在于:

伪麻黄碱或其生理上可接受的盐的释放特征为:1h:20~65%,2h:40~85%,4h:60~90%,8h:不低于70%。

氯苯那敏或其生理上可接受的盐的释放特征为:1h:30~65%,2h:40~80%,4h:60~90%,8h:不低于80%。

12. 根据权利要求1~11任一项所述的复方缓释制剂,其特征在于:所述制剂是片剂、

颗粒剂、胶囊剂。

## 复方盐酸伪麻黄碱缓释制剂及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种以伪麻黄碱或其生理上可接受的盐和氯苯那敏或其生理上可接受的盐为活性成分的缓释制剂,属于医药领域。

### 背景技术

[0002] 感冒是由很多不同类型的病毒引起的上呼吸道黏膜感染,其主要症状常为鼻塞、打喷嚏、轻微咽喉痛及发热等,系统症状有周身不适、头痛和肌痛等。因无特异治疗可言,故病毒坚定则无必要,只能采用对症治疗促使感冒的诸多症状缓解。由于还没有一种药物缓解并存的诸多症状,因此有各种复方制剂陆续上市。这些复方制剂选用不同疗效的药物组成复方用于缓解同时存在的不同症状。如病人存在多种症状,特别是在感冒初期,则对症应用适宜的复方制剂比用几种单项药物更为合适,有时也更为经济。

[0003] 伪麻黄碱又称异麻黄碱,是麻黄碱的旋光异构体,二者均由麻黄草或木贼麻黄草中提取所得,目前已可人工合成。伪麻黄碱通过刺激交感神经末梢释放去甲肾上腺素,间接起到拟交感神经作用,其抗呼吸道与鼻充血的作用与麻黄碱相同,但升压作用仅为麻黄碱的 1/5,增强心率和收缩血管的作用仅为麻黄碱的 1/4,在扩张支气管平滑肌方面仅为其 1/2。伪麻黄碱收缩血管具有一定的选择性,主要收缩上呼吸道血管使呼吸通畅,用于收缩鼻粘膜血管以减轻鼻塞症状,疗效显著且副作用小,使用中通常用其盐酸盐或硫酸盐。

[0004] 氯苯那敏是 H<sub>1</sub> 受体拮抗剂,属于早期的经典的抗组胺药物主要用治疗过敏性疾病,在临床上用于治疗过敏性疾病,例如:季节性和慢性鼻炎,荨麻疹和瘙痒症。通常表现出不同程度的拟交感、抗 5-羟色胺、镇静和类似抗胆碱的副作用,会引起发困、口干、视觉模糊等,使用中通常用其马来酸盐。

[0005] 将伪麻黄碱和氯苯那敏制备成缓释制剂,能减轻由于普通感冒、流行性感引起的发热、头痛、上呼吸道症状和鼻窦炎、枯草热所致的各种症状,特别适用与缓解上述疾病的早期临床症状,如打喷嚏、流鼻涕、鼻塞等症状。由于伪麻黄碱和氯苯那敏使用剂量,释放速度,吸收率等方面的差异,需要提供一种两者释放、吸收达到同步,以便更好的起到协同作用的复方制剂,减少用药次数和方便病人用药。

### 发明内容

[0006] 本发明的目的是提供一种能全面克服感冒相关的症状,且所有活性成分均呈缓释释放的复方制剂。本发明技术方案如下:

[0007] 本发明所述的以伪麻黄碱或其生理上可接受的盐和氯苯那敏或其生理上可接受的盐为活性成分的缓释制剂,其特征在于,所述释放系统由可以使药物缓慢释放的丸芯和/或包衣组成,所述活性成分全部存在于丸芯中。

[0008] 本发明所述的缓释制剂,每个剂量单位中含有伪麻黄碱或其生理上可接受的盐 30 ~ 360mg,优选 60 ~ 240mg。氯苯那敏或其生理上可接受的盐 1 ~ 36mg,优选 2 ~ 12mg。

[0009] 本发明所述伪麻黄碱的生理上可接受的盐和氯苯那敏生理上可接受的盐,包括有

机酸盐或者无机酸盐,其中伪麻黄碱的生理上可接受的盐优选为盐酸盐或硫酸盐,所述氯苯那敏生理上可接受的盐优选为马来酸盐。

[0010] 本发明所述的丸芯由羟丙甲基纤维素、苏丽丝水分散体、水溶性包衣粉、聚乙烯吡咯烷酮、乙基纤维素、甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、十六醇、山榆酸甘油酯、硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、巴西棕榈蜡、羟甲基纤维素、聚乙烯醇、聚邻苯二甲酸乙酸乙烯酯、聚苯乙烯、聚羧乙烯、聚氯乙烯、十八烷醇、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二辛酯、聚乙二醇、海藻酸钠、壳聚糖、明胶、虫胶、果胶、瓜尔胶、蔗糖、乳糖、淀粉、糊精、糖粉、低取代羟丙基纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、甘露醇、微晶纤维素、预胶化淀粉、二氧化钛中的一种或一种以上制成。

[0011] 本发明所述的包衣由乙基纤维素、淀粉、乙基纤维素水分散体、甲基纤维素、丙烯酸树脂、欧巴代、苏丽比中的一种或一种以上制成。

[0012] 本发明所述制剂含有润滑剂由硬脂酸镁、微粉硅胶、滑石粉、氢化植物油、聚乙二醇类、月桂醇硫酸镁中的一种或一种以上。

[0013] 本发明所述制剂含有湿润剂由水、乙醇、无水乙醇、三氯甲烷、丙酮、聚维酮、交联聚乙烯吡咯烷酮、羟丙甲基纤维素和 / 或其他纤维素类中的一种或一种以上。

[0014] 本发明所述制剂含有着色剂由氧化铁、苋菜红、胭脂红、赤藓红、新红、甜菜红、紫胶红、越桔红、辣椒红、红米红、柠檬黄、日落黄、靛黄、亮蓝,以及为增强上述水溶性酸性色素在油脂中分散性的各种色素一种或一种以上制成。

[0015] 本发明所述制剂中伪麻黄碱或其生理上可接受的盐的释放特征为 :1h :20-65%, 2h :40-85%, 4h :60-90%, 8h :不低于 70%。

[0016] 本发明所述制剂中氯苯那敏或其生理上可接受的盐的释放特征为 :1h :30-65%, 2h :40-80%, 4h :60-90%, 8h :不低于 80%。

[0017] 本发明所述制剂是片剂、颗粒剂、胶囊剂。

[0018] 本发明所述的缓释制剂,不仅能全面克服感冒相关的症状,发挥复方药物协同增效的效果,而且本发明的缓释制剂三种活性成分的释放、吸收达到同步,其在体内外获得所期望的释药行为。这样的释药行为可以减少服用次数(由原来的一日 4 次,减少到一日两次,即早晚各服用一次)。因此这种制剂具有用药次数少、药物在体内缓慢释放、血药浓度平稳、波动小、生物利用度高、安全性高的特点。

## 附图说明

[0019] 图 1 是实施例 2 制备的复方盐酸伪麻黄碱缓释胶囊与复方盐酸伪麻黄碱缓释胶囊(新康泰克)在 0.1mol/L 盐酸溶液中盐酸伪麻黄碱的释放曲线比较图。

[0020] 图 2 是实施例 2 制备的复方盐酸伪麻黄碱缓释胶囊与复方盐酸伪麻黄碱缓释胶囊(新康泰克)在 0.1mol/L 盐酸溶液中马来酸氯苯那敏的释放曲线比较图。

[0021] 图 3 是实施例 2 制备的复方盐酸伪麻黄碱缓释胶囊与复方盐酸伪麻黄碱缓释胶囊(新康泰克)在 pH6.8 磷酸盐缓冲液中盐酸伪麻黄碱的释放曲线比较图。

[0022] 图 4 是实施例 2 制备的复方盐酸伪麻黄碱缓释胶囊与复方盐酸伪麻黄碱缓释胶囊(新康泰克)在 pH6.8 磷酸盐缓冲液中马来酸氯苯那敏的释放曲线比较图。

[0023] 图 5 是实施例 2 制备的复方盐酸伪麻黄碱缓释胶囊与复方盐酸伪麻黄碱缓释胶囊（新康泰克）在水中盐酸伪麻黄碱的释放曲线比较图。

[0024] 图 6 是实施例 2 制备的复方盐酸伪麻黄碱缓释胶囊与复方盐酸伪麻黄碱缓释胶囊（新康泰克）在水中马来酸氯苯那敏的释放曲线比较图。

[0025] 图 7 是实施例 2 制备的复方盐酸伪麻黄碱缓释胶囊与复方盐酸伪麻黄碱缓释胶囊（新康泰克）在 pH4.0 枸橼酸 - 磷酸氢二钠缓冲液中盐酸伪麻黄碱的释放曲线比较图。

[0026] 图 8 是实施例 2 制备的复方盐酸伪麻黄碱缓释胶囊与复方盐酸伪麻黄碱缓释胶囊（新康泰克）在 pH4.0 枸橼酸 - 磷酸氢二钠缓冲液中马来酸氯苯那敏的释放曲线比较图。

### 具体实施方式

[0027] 通过以下实施例对本发明所述的以、伪麻黄碱或其生理上可接受的盐和氯苯那敏或其生理上可接受的盐为活性成分的缓释制剂做进一步具体说明，但不作为对本发明的限制。

[0028] 实施例 1

[0029] 处方：

[0030]	盐酸伪麻黄碱	90g
[0031]	马来酸氯苯那敏	4g
[0032]	羟丙甲基纤维素 K4M	50g
[0033]	微晶纤维素	80g
[0034]	5%聚维酮 K30 水溶液	适量
[0035]	硬脂酸镁	适量
[0036]	纯水	适量
[0037]	制成	1000 片（粒）

[0038] 制备方法：

[0039] (1) 颗粒的制备 羟丙甲基纤维素、微晶纤维素，分别过筛，混合均匀。再依次加入盐酸伪麻黄碱、马来酸氯苯那敏，充分混匀，以 5%聚维酮 K30 水溶液为粘合剂制软材，20 目筛制湿颗粒，50℃干燥，20 目筛整粒，备用。

[0040] (2) 在 (1) 所得颗粒中加入适量硬脂酸镁，混合均匀，压片，即得片剂。

[0041] (3) 取 (1) 所得颗粒装填于空胶囊壳中，即得胶囊。

[0042] 实施例 2

[0043] 处方：

[0044]	盐酸伪麻黄碱	90g
[0045]	马来酸氯苯那敏	4g
[0046]	微丸丸芯	95g
[0047]	羟丙甲基纤维素 E5	7g
[0048]	苏丽丝	20g
[0049]	普通水溶性包衣粉（红色）	5.0g
[0050]	普通水溶性包衣粉（白色）	0.2g
[0051]	水	适量

- [0052] 制成 1000 粒
- [0053] 制备方法：
- [0054] 1 盐酸伪麻黄碱缓释微丸的制备
- [0055] 1.1 用水配制 10% 羟丙甲纤维素 E5 水溶液。
- [0056] 1.2 配制含含盐酸伪麻黄碱 40% 的羟丙甲纤维素 E5 1% 水溶液，备用。
- [0057] 1.3 取苏丽丝加水稀释成内含固形物 15% 的水分散体，摇匀备用。
- [0058] 1.4 取普通水溶性包衣粉（红色），用水配制成红色水溶性包衣液。
- [0059] 1.5 取微丸丸芯置于流化床中，用配制好的上药溶液进行底喷上药，控制物料温度  $43 \pm 2^\circ\text{C}$ ，喷完后用适量纯化水清洗管路。
- [0060] 1.6 继续喷 10% 羟丙甲纤维素 E5 水溶液，控制物料温度  $43 \pm 2^\circ\text{C}$ ，包衣增重约 2% 结束。
- [0061] 1.7 用稀释好 15% 的水分散体进行底喷包衣，控制物料温度  $35 \pm 2^\circ\text{C}$ ，包衣增重约 12% 即可结束，用适量纯化水清洗管路，取红色水溶性包衣液，进行微丸上色，物料温度控制在  $43 \pm 2^\circ\text{C}$ ，包衣增重约 3% 即可结束。
- [0062] 1.8 固化：取制得微丸置于  $60^\circ\text{C}$  条件下，静置固化一小时，即得。
- [0063] 2 马来酸氯苯那敏上药微丸
- [0064] 2.1 用水配制 10% 羟丙甲纤维素 E5 水溶液。
- [0065] 2.2 配制含含马来酸氯苯那敏 17.5% 羟丙甲纤维素 E5 0.5% 的水溶液，备用。
- [0066] 2.3 取微丸丸芯置于流化床中，用配制好的溶液进行底喷上药，控制物料温度  $53 \pm 2^\circ\text{C}$ ，喷完后用适量纯化水清洗管路。
- [0067] 2.4 继续喷 10% 羟丙甲纤维素 E5 水溶液，控制物料温度  $43 \pm 2^\circ\text{C}$ ，包衣增重约 2%。
- [0068] 3 马来酸氯苯那敏速释微丸
- [0069] 3.1 取苏丽丝加水稀释成内含固形物 15% 的水分散体，摇匀备用。
- [0070] 3.2 取普通水溶性包衣粉（白色），用水配制成白色水溶性包衣液。
- [0071] 3.3 取马来酸氯苯那敏上药微丸置流化床中，用稀释好的水分散体进行底喷包衣，控制物料温度  $37 \pm 2^\circ\text{C}$ ，按重量计包衣增重约 2% 即可结束，用适量纯化水清洗管路，取白色水溶性包衣液，物料温度控制在  $43 \pm 2^\circ\text{C}$ ，包衣增重约 3% 即可结束。
- [0072] 3.4 固化：取制得微丸置于  $60^\circ\text{C}$  条件下，静置固化一小时，收集 20 ~ 30 目的微丸，即得。
- [0073] 4 马来酸氯苯那敏缓释微丸
- [0074] 4.1 取苏丽丝加水稀释成内含固形物 15% 的水分散体，摇匀备用。
- [0075] 4.2 取普通水溶性包衣粉（白色），用水配制成白色水溶性包衣液。
- [0076] 4.3 取马来酸氯苯那敏上药微丸置流化床中，用稀释好的乙基纤维素水分散体进行底喷包衣，控制物料温度  $37 \pm 2^\circ\text{C}$ ，按重量计包衣增重约 8% 即可结束，用适量纯化水清洗管路，取白色水溶性包衣液，物料温度控制在  $43 \pm 2^\circ\text{C}$ ，包衣增重约 3% 即可结束。
- [0077] 4.4 固化：取制得微丸置于  $60^\circ\text{C}$  条件下，静置固化一小时，收集 20 ~ 30 目的微丸，即得。
- [0078] 5 终混按照中间体检测结果取盐酸伪麻黄碱缓释微丸，马来酸氯苯那敏速释微丸

及缓释微丸各按标示量的 50% 进行投料,按照配制比例进行投料,终混。6 装 2 号胶囊,即得。

[0079] 为了进一步考察本发明的体外释放效果,我们按照释放度测定法(中国药典 2005 年版二部附录 XD 第一法),仪器装置按溶出度测定法第二法装置,测定了本发明实施例 2 制备的复方盐酸伪麻黄碱缓释胶囊的体外释放度。

[0080] 以脱气的 0.1mol/L 盐酸溶液 500ml 为溶出介质,转速为每分钟 100 转,依法操作,经 1、2、4 与 8 小时,各取溶液约 5ml,滤过,弃去初滤液,取续滤液,作为供试品溶液。精密称取盐酸伪麻黄碱 18.0mg,置 100ml 量瓶中,加 0.1mol/L 的盐酸溶液约 70ml,振摇使溶解;另精密称取马来酸氯苯那敏约 20mg 置 50ml 量瓶中,加 0.1mol/L 盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,精密量取 2ml,移入盐酸伪麻黄碱对照品溶液中,加 0.1mol/L 盐酸溶液至刻度,摇匀,作为对照品溶液。照含量测定项下的色谱条件,精密量取对照品溶液和供试品溶液各 40  $\mu$ l,分别注入液相色谱仪中,理论板数按盐酸伪麻黄碱计不得少于 4000,按外标法以各活性成分峰面积,分别计算每粒胶囊在不同时间的溶出量。本品每粒在 1、2、4 与 8 小时的溶出量。

[0081]

	1 小时	2 小时	4 小时	8 小时
盐酸伪麻黄碱溶出量 (%)	30.09%	47.79%	66.24%	83.18%
马来酸氯苯那敏溶出量 (%)	54.02%	59.50%	71.39%	82.76%

[0082] 根据实施例 2 制备的复方盐酸伪麻黄碱缓释胶囊与复方盐酸伪麻黄碱缓释胶囊(新康泰克)在不同 pH 值释放介质中释放曲线比较研究的结果见附图。

[0083] 试验结果表明,根据实施例 2 制备的复方盐酸伪麻黄碱缓释胶囊与复方盐酸伪麻黄碱缓释胶囊(新康泰克)体外释放行为具有一致性。



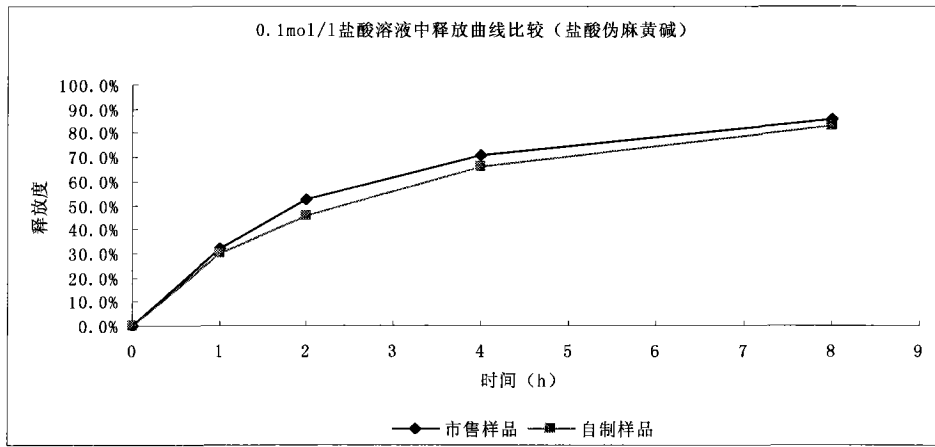


图 1

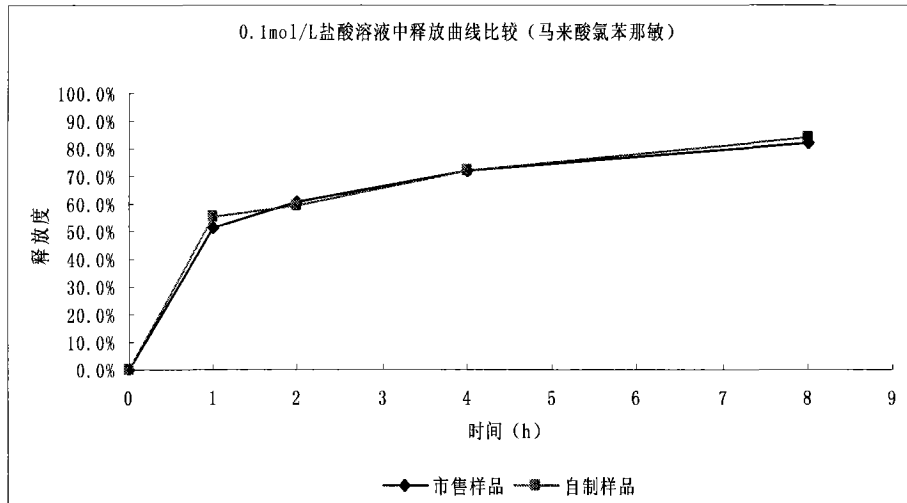


图 2

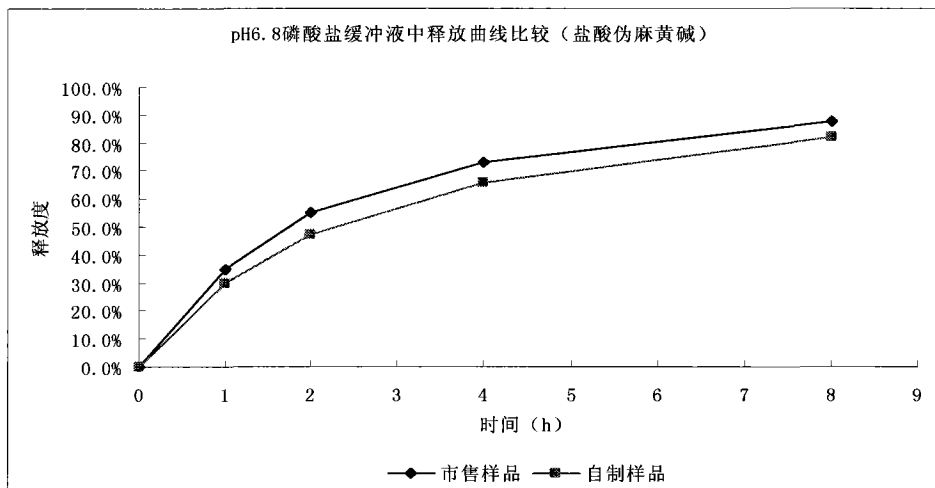


图 3

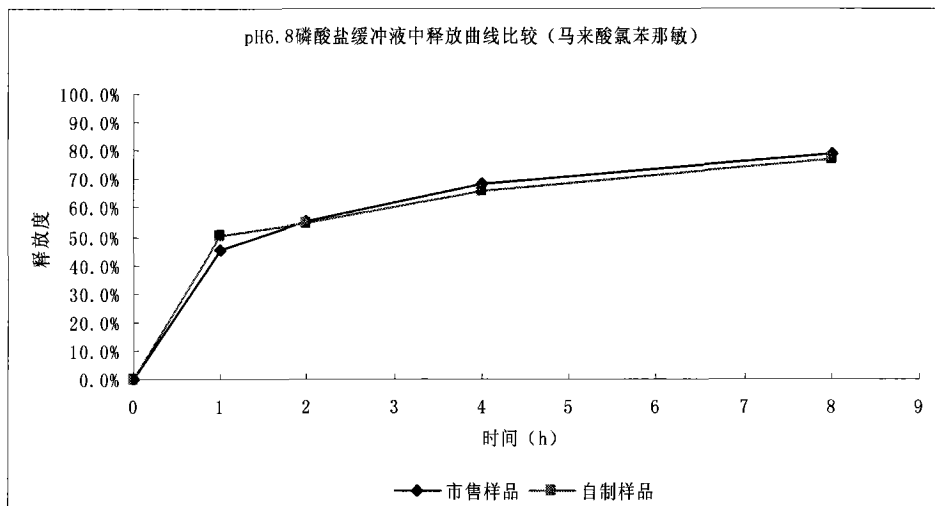


图 4

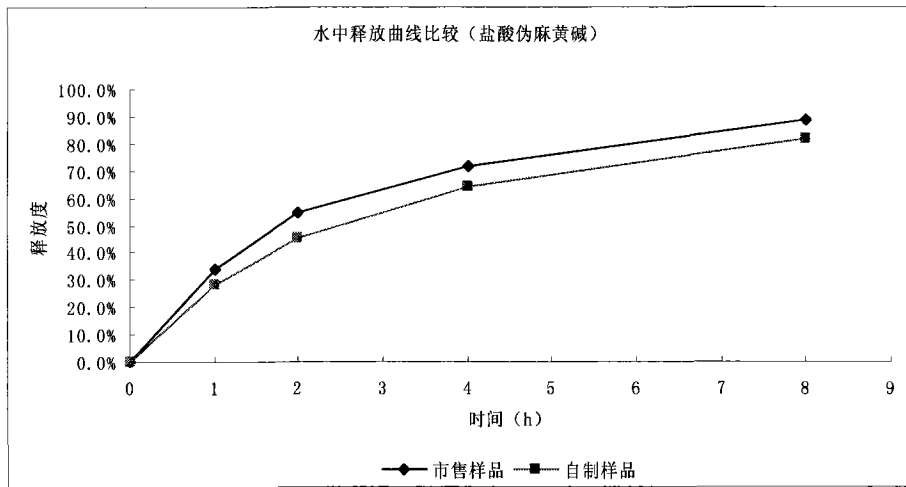


图 5

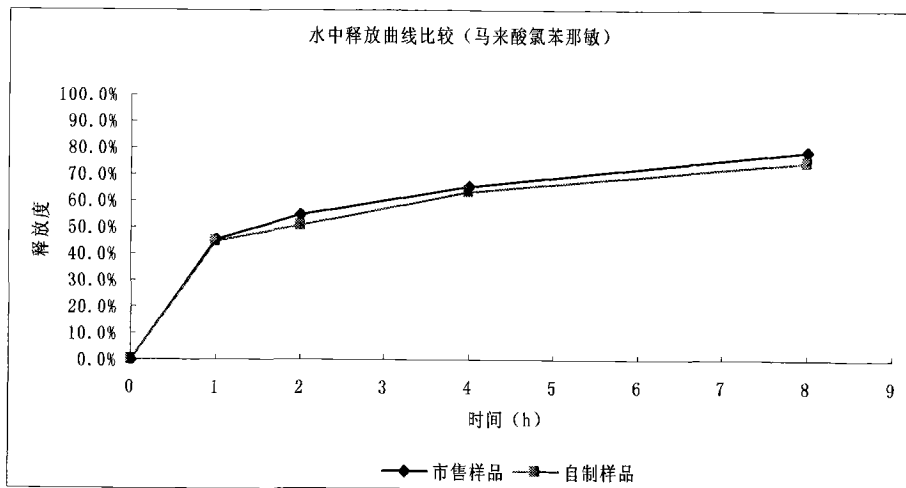


图 6

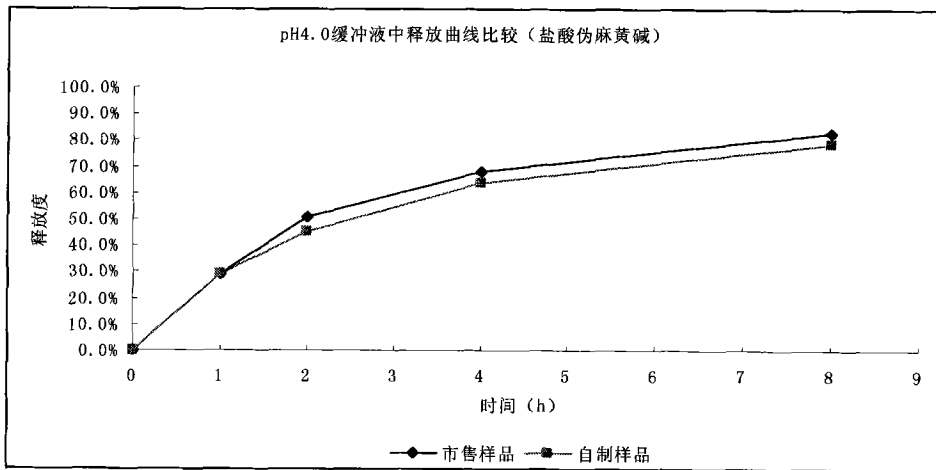


图 7

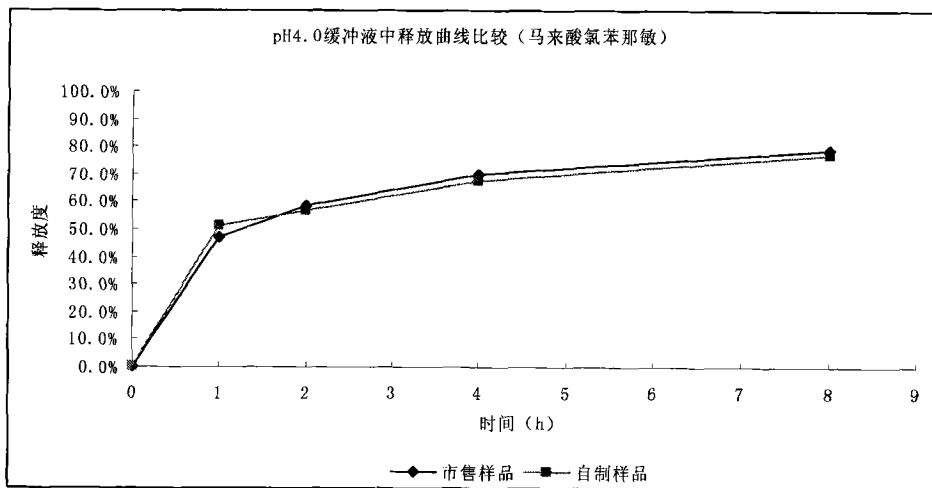


图 8