

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 31/435 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)



## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200610060163.4

[43] 公开日 2006年9月13日

[11] 公开号 CN 1830442A

[22] 申请日 2006.4.3

[21] 申请号 200610060163.4

[71] 申请人 深圳市制药厂

地址 518029 广东省深圳市八卦岭工业区五  
栋

[72] 发明人 闫志刚 曾环想 王 磊 罗炳锋

[74] 专利代理机构 深圳市中知专利商标代理有限公司

代理人 孙 皓 林 虹

权利要求书 4 页 说明书 22 页

### [54] 发明名称

复方右美沙芬口腔崩解片及其制备方法

### [57] 摘要

本发明公开了一种复方右美沙芬口腔崩解片及其制备方法，要解决的技术问题是使其具有较短的崩散时间和良好口感，降低生产成本，其重量比组成为：右美沙芬 0.8% ~ 4.0%、氯苯那敏 0.15% ~ 1.0%、伪麻黄碱 2.0% ~ 12.0%、 $\beta$ -环糊精 15.0% ~ 35.0% 或离子交换树脂 10.0% ~ 30.0%、甘露醇 40.0% ~ 59.0% 或乳糖淀粉 45.0% ~ 80.0% 和崩解剂 4.0% ~ 15.0%；制备方法：过六号筛、掩味处理、混合均匀、压片，与现有技术相比，复方右美沙芬口腔崩解片可在口腔中快速崩散和溶出，快速起效，方便婴幼儿、老人及服药有困难患者的用药，改善用药的有效性、安全性和顺应性，制备方法采用常规设备，成本较低，适合工业化生产，适用于缓解由感冒引起的咳嗽、鼻塞、流涕等。

1. 一种复方右美沙芬口腔崩解片,其特征在于:包含的重量比组成为:右美沙芬 0.8%~4.0%、氯苯那敏 0.15%~1.0%、伪麻黄碱 2.0%~12.0%、 $\beta$ -环糊精 15.0%~35.0%或离子交换树脂 10.0%~30.0%、甘露醇 40.0%~59.0%或乳糖淀粉 45.0%~80.0%和崩解剂 4.0%~15.0%。
2. 根据权利要求1所述的复方右美沙芬口腔崩解片,其特征在于:所述复方右美沙芬口腔崩解片含有十二烷基硫酸钠适量。
3. 根据权利要求2所述的复方右美沙芬口腔崩解片,其特征在于:所述复方右美沙芬口腔崩解片含有硬脂酸镁适量。
4. 根据权利要求3所述的复方右美沙芬口腔崩解片,其特征在于:所述复方右美沙芬口腔崩解片含有山嵛酸甘油酯适量。
5. 根据权利要求4所述的复方右美沙芬口腔崩解片,其特征在于:所述复方右美沙芬口腔崩解片含有矫味剂 0.1%~3.0%、着色剂适量。
6. 根据权利要求1所述的复方右美沙芬口腔崩解片,其特征在于:所述复方右美沙芬口腔崩解片优选的重量比组成为:右美沙芬 1.0%~3.5%、氯苯那敏 0.2%~0.8%、伪麻黄碱 2.5%~10.0%、 $\beta$ -环糊精 20.0%~35.0%或离子交换树脂 10.0%~25.0%、甘露醇 45.0%~59.0%或乳糖淀粉 50.0%~80.0%、崩解剂 4.0%~13.0%、十二烷基硫酸钠 0%~0.8%、硬脂酸镁 0%~1.5%、山嵛酸甘油酯 0%~1.5%、矫味剂 0.1%~3.0%、着色剂 0%~1.5%。

7. 根据权利要求1所述的复方右美沙芬口腔崩解片,其特征在于:所述复方右美沙芬口腔崩解片另一优选的重量比组成为:右美沙芬1.5%~3.5%、氯苯那敏0.25%~0.7%、伪麻黄碱3.0%~8.0%、 $\beta$ -环糊精20.0%~30.0%或离子交换树脂10.0%~20.0%、甘露醇50.0%~59.0%或乳糖淀粉55.0%~80.0%、崩解剂4.0%~12.0%、十二烷基硫酸钠0%~0.6%、硬脂酸镁0%~1.5%、山嵛酸甘油酯0%~1.5%、矫味剂0.1%~3.0%、着色剂0%~1.5%。
8. 根据权利要求1所述的复方右美沙芬口腔崩解片,其特征在于:所述复方右美沙芬口腔崩解片再一优选的重量比组成为:右美沙芬1.5%~3.0%、氯苯那敏0.30%~0.50%、伪麻黄碱2.5%~6.0%、 $\beta$ -环糊精25.0%~30.0%或离子交换树脂15.0%~20.0%、甘露醇50.0%~59.0%或乳糖淀粉60.0%~80.0%、崩解剂4.0%~10.0%、十二烷基硫酸钠0%~0.5%、硬脂酸镁0%~1.5%、山嵛酸甘油酯0%~1.5%、矫味剂0.1%~3.0%、着色剂0%~1.5%。
9. 根据权利要求5至8中任一所述的复方右美沙芬口腔崩解片,其特征在于:所述右美沙芬选用氢溴酸右美沙芬;氯苯那敏选用马来酸氯苯那敏;伪麻黄碱选用盐酸伪麻黄碱、硫酸伪麻黄碱或所述中两种的混合物; $\beta$ -环糊精选用甲基- $\beta$ -环糊精、羟乙基- $\beta$ -环糊精、羟丙基- $\beta$ -环糊精、所述中两种或以上的混合物;离子交换树脂选用苯乙烯强酸性阳离子交换树脂、苯乙烯弱酸性阳离子交换树脂、丙烯酸弱酸性阳离子交换树脂、甲基丙烯酸弱酸性阳离子交换树脂、所述中两种或以上的混合物;崩解剂选用交联羧甲基纤维素钠、

交联聚乙烯吡咯烷酮或所述中两种的混合物；矫味剂选用薄荷醇、阿司帕坦、糖精钠、蔗糖素、草莓粉末香精、桔子粉末香精、所述中两种或以上的混合物；着色剂选用日落黄铝色淀、柠檬黄铝色淀、胭脂红铝色淀、所述中两种或以上的混合物。

10. 一种复方右美沙芬口腔崩解片的制备方法，包括以下步骤：一、将右美沙芬、氯苯那敏、伪麻黄碱分别通过中国药典规定的六号筛；二、按重量配比，在右美沙芬 0.8%~4.0%内加入  $\beta$ -环糊精 15.0%~35.0%或离子交换树脂 10.0%~30.0%，进行掩味处理；三、将氯苯那敏 0.15%~1.0%、伪麻黄碱 2.0%~12.0%、甘露醇 40.0%~59.0%或乳糖淀粉 45.0%~80.0%、崩解剂 4.0%~15.0%和矫味剂 0.1%~3.0%加入掩味处理后的右美沙芬，混合均匀；四、压片。
11. 根据权利要求 10 所述的复方右美沙芬口腔崩解片的制备方法，其特征在于：所述将氯苯那敏、伪麻黄碱、甘露醇或乳糖淀粉、崩解剂和矫味剂加入掩味处理后的右美沙芬时，加入十二烷基硫酸钠适量和着色剂适量，压片前加入硬脂酸镁适量和山嵛酸甘油酯适量，混合均匀。
12. 根据权利要求 11 所述的复方右美沙芬口腔崩解片的制备方法，其特征在于：所述掩味处理采用将右美沙芬和  $\beta$ -环糊精混合后振荡 10 分钟以上的方法；或将右美沙芬加入  $\beta$ -环糊精研磨 10 分钟以上的方法；或将右美沙芬加入  $\beta$ -环糊精饱和溶液中，持续搅拌 2~8 小时，干燥后粉碎过六号筛；或将右美沙芬和  $\beta$ -环糊精中置研磨器混匀，加少量水持续研磨 2~4 小时，得混合物膏体，干燥后粉碎

过六号筛；或将右美沙芬用纯化水完全溶解后，加入离子交换树脂  
搅拌 2~6 小时后，静置、过滤、干燥后粉碎过六号筛。

13. 根据权利要求 12 所述的复方右美沙芬口腔崩解片的制备方法，其特征  
在于：所述干燥采用烘箱干燥、冷冻干燥、真空干燥或者喷雾  
干燥。

## 复方右美沙芬口腔崩解片及其制备方法

### 技术领域

本发明涉及一种药物及其制备方法，特别是一种复方右美沙芬口腔崩解片及其可工业化应用的制备方法。

### 背景技术

老年人及婴幼儿用药，长期以来一直是医药工作者所关注的重要问题。随着人们生活水平的提高，特别是随着我国社会老龄化的发展，该问题越来越突出。近年来，口腔崩解片作为一种新型口服固体制剂，为这一问题的解决提供了很大的便利。

口腔崩解片是一种能在口腔内迅速崩解或溶解的片剂。通常崩解时间为数秒至数十秒，一般不超过1分钟。在口腔中无需另用水，仅靠唾液即可形成混悬液或溶液，通过简单的吞咽动作即可完成服药过程。它较普通口服固体制剂吸收快，生物利用度高，且服用方便。口腔崩解片这一剂型非常适合婴幼儿、老人及吞咽有困难人士服用，可提高患者用药的顺应性。另外，对普通用药患者也提供了一种全新的用药方式，譬如，外出、无水或应急情况下都不会影响药物的正常服用，从而有利于疾病的有效治疗。

目前国外用于制备口腔崩解片的主要技术有冻干法和压片法。其中，①冻干法，包括 R. P. Scherer 公司的 ZYDIS<sup>®</sup> 技术、Farmalyoc 公司的 LYOC<sup>®</sup> 技术和 Janssen 公司的 QUICKSOLV<sup>®</sup> 技术；②压片法，

包括 Yamanouchi 公司的 WOWTAB<sup>®</sup>技术、Elan 公司的 EFVDAS<sup>®</sup>技术、Fuisz 公司的 FLASHDOSE<sup>®</sup>技术、Prographarm 公司的 FLASHTAB<sup>®</sup>技术、KV Pharmaceutical 公司的 ORAQUICK<sup>®</sup>技术以及 Cima 公司的 ORASOLV<sup>®</sup>技术和 DURASOLV<sup>®</sup>技术等。这些技术都需要有特殊的设备和工艺，生产成本较高。

目前国内也有多篇关于口腔崩解片及其制备方法的发明专利申请公开说明书。其中，①常州市第四制药厂有限公司（公开号：CN 1613442A）公开的一种有效掩味的口腔崩解片及制备方法，先将微粉化原料药与辅料混合制成颗粒后，用流化床包衣得掩味颗粒，再混合常规辅料后压片。由于颗粒包衣需采用昂贵的流化床设备，而且操作时间较长，通常需要 8 小时以上，从而导致生产成本较高；②范敏华（公开号：CN 1568941A）公开的流化床包衣法制备的口腔崩解片，由于药物原料的粉末包衣工艺难度大，导致生产成本较高。③北京中西经纬释药技术有限公司（公开号：CN 1476826A）公开的分别单独制粒法制备的口腔崩解片，分别单独制粒法增加了制造工序，从而导致生产成本的增加。

## 发明内容

本发明的目的是提供了一种复方右美沙芬口腔崩解片及其制备方法，要解决的技术问题是有效地掩盖活性成分的苦味，使复方右美沙芬口腔崩解片具有较短的崩散时间和良好口感，降低生产成本。

本发明采用以下技术方案：一种复方右美沙芬口腔崩解片，包含的重量比组成为：右美沙芬 0.8%~4.0%、氯苯那敏 0.15%~1.0%、伪

麻黄碱 2.0%~12.0%、 $\beta$ -环糊精 15.0%~35.0%或离子交换树脂 10.0%~30.0%、甘露醇 40.0%~59.0%或乳糖淀粉 45.0%~80.0%和崩解剂 4.0%~15.0%。

本发明的复方右美沙芬口腔崩解片含有十二烷基硫酸钠适量。

本发明的复方右美沙芬口腔崩解片含有硬脂酸镁适量。

本发明的复方右美沙芬口腔崩解片含有山嵛酸甘油酯适量。

本发明的复方右美沙芬口腔崩解片含有矫味剂 0.1%~3.0%、着色剂适量。

本发明的复方右美沙芬口腔崩解片优选的重量比组成为：右美沙芬 1.0%~3.5%、氯苯那敏 0.2%~0.8%、伪麻黄碱 2.5%~10.0%、 $\beta$ -环糊精 20.0%~35.0%或离子交换树脂 10.0%~25.0%、甘露醇 45.0%~59.0%或乳糖淀粉 50.0%~80.0%、崩解剂 4.0%~13.0%、十二烷基硫酸钠 0%~0.8%、硬脂酸镁 0%~1.5%、山嵛酸甘油酯 0%~1.5%、矫味剂 0.1%~3.0%、着色剂 0%~1.5%。

本发明的复方右美沙芬口腔崩解片另一优选的重量比组成为：右美沙芬 1.5%~3.5%、氯苯那敏 0.25%~0.7%、伪麻黄碱 3.0%~8.0%、 $\beta$ -环糊精 20.0%~30.0%或离子交换树脂 10.0%~20.0%、甘露醇 50.0%~59.0%或乳糖淀粉 55.0%~80.0%、崩解剂 4.0%~12.0%、十二烷基硫酸钠 0%~0.6%、硬脂酸镁 0%~1.5%、山嵛酸甘油酯 0%~1.5%、矫味剂 0.1%~3.0%、着色剂 0%~1.5%。

本发明的复方右美沙芬口腔崩解片再一优选的重量比组成为：右美沙芬 1.5%~3.0%、氯苯那敏 0.30%~0.50%、伪麻黄碱 2.5%~6.0%、



$\beta$ -环糊精 25.0%~30.0%或离子交换树脂 15.0%~20.0%、甘露醇 50.0%~59.0%或乳糖淀粉 60.0%~80.0%、崩解剂 4.0%~10.0%、十二烷基硫酸钠 0%~0.5%、硬脂酸镁 0%~1.5%、山嵛酸甘油酯 0%~1.5%、矫味剂 0.1%~3.0%、着色剂 0%~1.5%。

本发明的右美沙芬选用氢溴酸右美沙芬；氯苯那敏选用马来酸氯苯那敏；伪麻黄碱选用盐酸伪麻黄碱、硫酸伪麻黄碱或所述中两种的混合物； $\beta$ -环糊精选用甲基- $\beta$ -环糊精、羟乙基- $\beta$ -环糊精、羟丙基- $\beta$ -环糊精、所述中两种或以上的混合物；离子交换树脂选用苯乙烯强酸性阳离子交换树脂、苯乙烯弱酸性阳离子交换树脂、丙烯酸弱酸性阳离子交换树脂、甲基丙烯酸弱酸性阳离子交换树脂、所述中两种或以上的混合物；崩解剂选用交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮或所述中两种的混合物；矫味剂选用薄荷醇、阿司帕坦、糖精钠、蔗糖素、草莓粉末香精、桔子粉末香精、所述中两种或以上的混合物；着色剂选用日落黄铝色淀、柠檬黄铝色淀、胭脂红铝色淀、所述中两种或以上的混合物。

一种复方右美沙芬口腔崩解片的制备方法，包括以下步骤：一、将右美沙芬、氯苯那敏、伪麻黄碱分别通过中国药典规定的六号筛；二、按重量配比，在右美沙芬 0.8%~4.0%内加入 $\beta$ -环糊精 15.0%~35.0%或离子交换树脂 10.0%~30.0%，进行掩味处理；三、将氯苯那敏 0.15%~1.0%、伪麻黄碱 2.0%~12.0%、甘露醇 40.0%~59.0%或乳糖淀粉 45.0%~80.0%、崩解剂 4.0%~15.0%和矫味剂 0.1%~3.0%加入掩味处理后的右美沙芬，混合均匀；四、压片。

本发明的方法将氯苯那敏、伪麻黄碱、甘露醇或乳糖淀粉、崩解剂和矫味剂加入掩味处理后的右美沙芬时，加入十二烷基硫酸钠适量和着色剂适量，压片前加入硬脂酸镁适量和山嵛酸甘油酯适量，混合均匀。

本发明的掩味处理采用将右美沙芬和 $\beta$ -环糊精混合后振荡 10 分钟以上的方法；或将右美沙芬加入 $\beta$ -环糊精研磨 10 分钟以上的方法；或将右美沙芬加入 $\beta$ -环糊精饱和溶液中，持续搅拌 2~8 小时，干燥后粉碎过六号筛；或将右美沙芬和 $\beta$ -环糊精中置研磨器混匀，加少量水持续研磨 2~4 小时，得混合物膏体，干燥后粉碎过六号筛；或将右美沙芬用纯化水完全溶解后，加入离子交换树脂搅拌 2~6 小时后，静置、过滤、干燥后粉碎过六号筛。

本发明的干燥采用烘箱干燥、冷冻干燥、真空干燥或者喷雾干燥。

本发明与现有技术相比，复方右美沙芬口腔崩解片比传统普通片剂、胶囊剂等，具有更短的崩散时间和更良好的口感，无需水的送服，就可以在口腔中快速崩散和溶出，快速起效，方便婴幼儿、老人及服药有困难患者的用药，改善用药的有效性、安全性和顺应性，制备方法采用常规设备，成本较低，适合工业化生产，本品可用于缓解由感冒、急性气管炎、支气管炎及过敏引起的咳嗽、鼻塞、流涕、流泪、喷嚏等症状，所制备的复方右美沙芬口腔崩解片具有足够的硬度和较低的脆碎度，可满足生产、包装、储运的要求。

### 具体实施方式

下面结合实施例对本发明作进一步详细说明。本发明的复方右美

沙芬口腔崩解片的重量比组成为：右美沙芬 0.8%~4.0%、氯苯那敏 0.15%~1.0%、伪麻黄碱 2.0%~12.0%、 $\beta$ -环糊精 15.0%~35.0%或离子交换树脂 10.0%~30.0%、甘露醇 40.0%~59.0%或乳糖淀粉 45.0%~80.0%、崩解剂 4.0%~15.0%、十二烷基硫酸钠 0%~1.0%、硬脂酸镁 0%~1.5%、山嵛酸甘油酯 0%~1.5%、矫味剂 0.1%~3.0%、着色剂 0%~1.5%。

本发明的复方右美沙芬口腔崩解片优选的重量比组成为：右美沙芬 1.0%~3.5%、氯苯那敏 0.2%~0.8%、伪麻黄碱 2.5%~10.0%、 $\beta$ -环糊精 20.0%~35.0%或离子交换树脂 10.0%~25.0%、甘露醇 45.0%~59.0%或乳糖淀粉 50.0%~80.0%、崩解剂 4.0%~13.0%、十二烷基硫酸钠 0%~0.8%、硬脂酸镁 0%~1.5%、山嵛酸甘油酯 0%~1.5%、矫味剂 0.1%~3.0%、着色剂 0%~1.5%。

本发明的复方右美沙芬口腔崩解片另一优选的重量比组成为：右美沙芬 1.5%~3.5%、氯苯那敏 0.25%~0.7%、伪麻黄碱 3.0%~8.0%、 $\beta$ -环糊精 20.0%~30.0%或离子交换树脂 10.0%~20.0%、甘露醇 50.0%~59.0%或乳糖淀粉 55.0%~80.0%、崩解剂 4.0%~12.0%、十二烷基硫酸钠 0%~0.6%、硬脂酸镁 0%~1.5%、山嵛酸甘油酯 0%~1.5%、矫味剂 0.1%~3.0%、着色剂 0%~1.5%。

本发明的复方右美沙芬口腔崩解片再一优选的重量比组成为：右美沙芬 1.5%~3.0%、氯苯那敏 0.30%~0.50%、伪麻黄碱 2.5%~6.0%、 $\beta$ -环糊精 25.0%~30.0%或离子交换树脂 15.0%~20.0%、甘露醇 50.0%~59.0%或乳糖淀粉 60.0%~80.0%、崩解剂 4.0%~10.0%、十二

烷基硫酸钠 0%~0.5%、硬脂酸镁 0%~1.5%、山萘酸甘油酯 0%~1.5%、矫味剂 0.1%~3.0%、着色剂 0%~1.5%。

右美沙芬选用氢溴酸右美沙芬；氯苯那敏选用马来酸氯苯那敏；伪麻黄碱选用盐酸伪麻黄碱、硫酸伪麻黄碱或所述中两种的混合物； $\beta$ -环糊精选用甲基- $\beta$ -环糊精、羟乙基- $\beta$ -环糊精、羟丙基- $\beta$ -环糊精、所述中两种或以上的混合物；离子交换树脂选用苯乙烯强酸性阳离子交换树脂、苯乙烯弱酸性阳离子交换树脂、丙烯酸弱酸性阳离子交换树脂、甲基丙烯酸弱酸性阳离子交换树脂、所述中两种或以上的混合物，其中，苯乙烯强酸性阳离子交换树脂具有磺酸基或磷酸基官能团，苯乙烯弱酸性阳离子交换树脂具有羧酸或酚酸官能团，丙烯酸弱酸性阳离子交换树脂或甲基丙烯酸弱酸性阳离子交换树脂具有羧酸或酚酸官能团；崩解剂选用交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮或所述中两种的混合物；矫味剂选用薄荷醇、阿司帕坦、糖精钠、蔗糖素、草莓粉末香精、桔子粉末香精、所述中两种或以上的混合物；着色剂选用日落黄铝色淀、柠檬黄铝色淀、胭脂红铝色淀、所述中两种或以上的混合物。

右美沙芬为镇咳药，通过抑制延髓咳嗽中枢而发挥中枢性镇咳作用。其镇咳强度与可待因相等或略强。无镇痛作用，长期应用未见耐受性和成瘾性。治疗剂量下不会产生呼吸抑制。

氯苯那敏为抗组胺药，竞争性阻断组胺  $H_1$  受体的作用甚强，对中枢抑制作用较轻，抗胆碱作用亦较弱，是最常用的抗组胺药。可消除或减轻感冒的流泪、喷嚏和流涕等过敏症状。

伪麻黄碱是肾上腺素受体激动药，有松弛支气管平滑肌及较弱的中枢神经兴奋作用。本品主要通过促进去甲肾上腺素的释放，间接发挥拟交感神经作用；具有选择性的收缩上呼吸道毛细血管，消除鼻咽部黏膜充血、肿胀、减轻鼻塞症状，对全身其他脏器的血管无明显收缩作用，对心率、心律、血压和中枢神经无明显影响。可减轻感冒、过敏性鼻炎、鼻炎及鼻窦炎引起的鼻粘膜充血症状。

复方右美沙芬口腔崩解片在临床上可适用于缓解由感冒、急性气管炎、支气管炎及过敏引起的咳嗽、鼻塞、流涕、流泪、喷嚏等症状。复方右美沙芬口腔崩解片的另一个难点就是其口感问题，因其活性成分右美沙芬的苦味很重，故掩盖苦味很重要。我们采用 $\beta$ -环糊精包合技术或离子交换树脂法对其苦味进行掩盖，达到了很好的效果，较好的改善了复方右美沙芬口腔崩解片的口感问题。

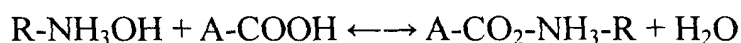
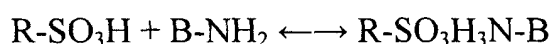
药物制成环糊精包合物后，显著改善了物理化性质，提高药物稳定性，增加难溶性药物溶解度和生物利用度，减少药物副作用和刺激性，改变液态药物粉末化，掩盖臭味、苦味，防止挥发或制成较纯的浓缩制剂，达到提高疗效的目的。药物包合技术的应用为药物新制剂、新剂型的发展提供了有效手段，并为有些药剂生产解决了困难。

$\beta$ -环糊精是目前最常用的包合材料，国内外能大量进行工业生产、供应充分，它的分子结构中空洞大小适中，水中溶解度小，包合物易于从水中分离出来，且价格低廉，近年来国内外文献报道也较多。

$\beta$ -环糊精包合物常用的制备方法有：饱和水溶液法、超声波法、研磨法、冷冻干燥法、喷雾干燥法以及搅拌法等。根据右美沙芬的性

质，本发明采用饱和水溶液法、研磨法、超声波法、喷雾干燥法进行包合。另外，右美沙芬与 $\beta$ -环糊精直接充分振荡混匀或共研也可起到一定的包合作用。

离子交换树脂是一类能进行离子交换的功能性高分子聚合物，在溶液中它能将本身的离子与溶液中的同号离子进行交换。按交换基团性质的不同，离子交换树脂可分为阳离子交换树脂和阴离子交换树脂两类。离子交换树脂根据其合成原料的种类不同，又可分为苯乙烯系树脂和丙烯酸系树脂。它们分别是苯乙烯和丙烯酸与交联剂二乙烯苯产生聚合反应，形成具有长分子主链及交联横链的网络骨架结构的聚合物。离子交换树脂与解离型药物的离子交换平衡反应如下：



式中， $\text{R-SO}_3\text{H}$  和  $\text{R-NH}_3\text{OH}$  分别代表阳离子树脂和阴离子树脂， $\text{B-NH}_2$  和  $\text{A-COOH}$  分别代表碱性药物和酸性药物。这是一个可逆反应，正向表示药物上载，逆向表示药物释放。反应的平衡点取决于药物和树脂所处的环境，包括药物和树脂的  $\text{pK}_a$  值、分子量、溶解度、竞争离子的浓度及溶液的温度等。

离子交换树脂上载药物后被称为药物树脂复合物。它的制备一般是先把解离型药物溶解在水中，再加入适当的离子交换树脂混合在一起，活性药物就会通过离子交换作用吸附到树脂上，然后过滤除去水分，干燥即得药物树脂复合物。本发明采用阳离子交换树脂与氢溴酸右美沙芬进行离子交换，所得药物树脂复合物经志愿者口尝几乎无苦

味，达到了很好的掩味的效果。

复方右美沙芬口腔崩解片作为传统普通剂型，譬如，片剂、胶囊、溶液剂等的补充，可以尽可能地提高患者用药的顺应性。特别是临床中有一部分患者因行动不便或吞咽障碍，服用传统的片剂、胶囊、颗粒剂等存在困难。复方右美沙芬口腔崩解片无需水的送服，就可以在口腔中用几十秒的时间迅速崩散溶出，口感好，可有效地解决某些患者用药不配合、吞咽、服药有困难的问题。

口腔崩解片与普通口服固体制剂相比，有服用方便、吸收快、生物利用度高、对消化道黏膜刺激性小的优点。口腔崩解片作为普通制剂的有益补充，而并非针对某些特定适应症而开发。但根据药物的适应症和患者的具体情况，有几类药物制备成口腔崩解片来应用时有较大优势。譬如，(1)可经口腔黏膜吸收的急救药品或须迅速起效的药品，如硝酸甘油、硝苯地平、硫酸沙丁胺醇等；(2)吞咽困难的患者(如食道癌患者)用药，如止吐药昂丹司琼、盐酸雷莫司琼等；(3)患者不主动或不配合情况下用药，如抗抑郁药苯甲酸利扎曲普坦、佐米曲普坦等；(4)需增大接触面积或降低胃肠道刺激的药物，如阿司匹林、布洛芬等；(5)幼儿、老人、卧床体位难变动和缺水条件下患者用药；(6)抗感冒和抗过敏用药等。

本发明的复方右美沙芬口腔崩解片的制备方法，包括以下步骤：  
一、预先将活性成分右美沙芬、氯苯那敏、伪麻黄碱分别通过中国药典规定的六号筛，100目；二、将右美沙芬进行掩味处理，方法一：  
按重量配比精密称取右美沙芬 0.8%~4.0%和 $\beta$ -环糊精 15.0%~

35.0%，在英国 KENWOOD 公司的 KM800 型立式混合机内进行混合，振荡 10 分钟以上；方法二：按重量配比将右美沙芬 0.8%~4.0%和  $\beta$ -环糊精 15.0%~35.0%置乳钵中研磨 10 分钟以上；方法三：按重量配比将右美沙芬 0.8%~4.0%加入到  $\beta$ -环糊精 15.0%~35.0%的饱和溶液中，用日本 EYELA 公司的 MAZELA Z 型液体搅拌机持续搅拌 2~8 小时，用冷冻干燥、真空干燥或者喷雾干燥的方法干燥后粉碎过六号筛；方法四：按重量配比精密称取右美沙芬 0.8%~4.0%和  $\beta$ -环糊精 15.0%~35.0%，置研磨器混匀，加少量水持续研磨 2~4 小时，得混合物膏体，采用烘箱干燥、冷冻干燥或真空干燥后粉碎过六号筛；方法五：按重量配比精密称取右美沙芬 0.8%~4.0%，用适量纯化水完全溶解至无色透明溶液后，加入离子交换树脂 10.0%~30.0%，用日本 EYELA 公司的 MAZELA Z 型液体搅拌机持续搅拌 2~6 小时，静置、过滤，采用烘箱干燥、冷冻干燥或真空干燥后粉碎过六号筛；三、按重量配比称取氯苯那敏 0.15%~1.0%、盐酸伪麻黄碱 2.0%~12.0%、甘露醇 40.0%~59.0%或乳糖淀粉 45.0%~80.0%、交联羧甲基纤维素钠 4.0%~15.0%或交联聚乙烯吡咯烷酮 4.0%~15.0%或两者的混合物 4.0%~15.0%、十二烷基硫酸钠 0%~1.0%、矫味剂 0.1%~3.0%和着色剂 0%~1.5%依次分步加入掩味处理后的右美沙芬，采用英国 KENWOOD 公司的 KM800 型立式混合机，混合均匀；四、加入硬脂酸镁 0%~1.5%和山嵛酸甘油酯 0%~1.5%，采用英国 KENWOOD 公司的 KM800 型立式混合机，混合均匀；五、用北京国药龙立科技有限公司的 GZPL-32A 型压片机，压片；六、采用北京双鹤药装备有限公



司的 DPPS-170 型铝包装机，包装。

采用前述优选配方同样适用上述方法和步骤。

本发明的复方右美沙芬口腔崩解片的片重为 200 mg~600 mg，硬度为 2kg~8kg，片剂形状为圆形、椭圆形或胶囊形。本品的活性成分为右美沙芬，包括氢溴酸右美沙芬，氯苯那敏，包括马来酸氯苯那敏和伪麻黄碱，包括盐酸伪麻黄碱和硫酸伪麻黄碱等，这三种活性成分的复方制剂对因感冒或过敏引起的咳嗽、鼻塞、流涕、流泪、喷嚏等症状有很好的缓解和治疗作用。本品供口服，成人每次 1~4 片，儿童每次 1~2 片，每日 2~3 次，无需水的送服，就可以在口腔中用几十秒的时间迅速崩散溶出，口感好，可有效地解决某些患者用药不配合、吞咽或服药有困难的问题。

本发明的复方右美沙芬口腔崩解片的制备方法，能有效的掩盖活性成分的苦味，提高了患者用药的顺应性，采用普通制剂设备和粉末直接压片工艺，制备方法简单，生产成本低，适合工业化生产。同时所制备的复方右美沙芬口腔崩解片具有足够的硬度和较低的脆碎度，可满足生产、包装、储运的要求。

实施例 1，制备 1000 片复方右美沙芬口腔崩解片（规格：氢溴酸右美沙芬 5 mg、马来酸氯苯那敏 1 mg、盐酸伪麻黄碱 15 mg）

成分名称	含量	重量比
氢溴酸右美沙芬	5 g	1.75%
马来酸氯苯那敏	1 g	0.35%
盐酸伪麻黄碱	15 g	5.26%

β-环糊精 (Roquette)	80 g	28.07%
甘露醇 (Pearlitol)	160 g	56.14%
交联羧甲基纤维素钠 (Kiccolate)	5 g	1.75%
交联聚乙烯吡咯烷酮 (Kollidon)	15 g	5.26%
硬脂酸镁 (中国药典)	1 g	0.35%
矫味剂 (糖精钠、草莓粉末香精)	2.5 g	0.88%
着色剂 (日落黄色淀)	0.5 g	0.18%
掩味方法	β-环糊精包合技术	
压片方法	粉末直接压片	
片重 (中国药典片剂重量差异检查法)	285 mg	
硬度 (片剂硬度测试仪, 天津国铭 YD-1)	3 kg ~ 6 kg	
片剂形状 (据压片冲模及游标卡尺测量)	圆形, 平面, 直径 10 mm。	
崩解时间 (中国药典崩解时限检查法)	30 s ~ 55 s	
脆碎度 (中国药典片剂脆碎度检查法)	0.3%	
口感 (据健康志愿者口中尝试)	良好, 崩散快, 无砂砾感。	

实施例 2, 制备 1000 片复方右美沙芬口腔崩解片 (规格: 氢溴酸右美沙芬 5 mg、马来酸氯苯那敏 1 mg、盐酸伪麻黄碱 15 mg)

成分名称	含量	重量比
氢溴酸右美沙芬	5 g	0.96%
马来酸氯苯那敏	1 g	0.19%
盐酸伪麻黄碱	15 g	2.88%

β-环糊精 (Roquette)	100 g	19.23%
甘露醇 (Pearlitol)	300 g	57.69%
交联聚乙烯吡咯烷酮 (Kollidon)	75 g	14.42%
十二烷基硫酸钠 (中国药典)	2 g	0.38%
山嵛酸甘油酯 (Compritol 888 ATO)	6 g	1.15%
矫味剂 (阿司帕坦、薄荷醇)	14 g	2.69%
着色剂 (柠檬黄铝色淀)	2 g	0.38%
掩味方法	β-环糊精包合技术	
压片方法	粉末直接压片	
片重 (中国药典片剂重量差异检查法)	520 mg	
硬度 (片剂硬度测试仪, 天津国铭 YD-1)	3 kg ~ 6 kg	
片剂形状 (据压片冲模及游标卡尺测量)	椭圆形, 长度 20 mm。	
崩解时间 (中国药典崩解时限检查法)	30 s ~ 55 s	
脆碎度 (中国药典片剂脆碎度检查法)	0.3%	
口感 (据健康志愿者口中尝试)	良好, 崩散快, 无砂砾感。	

实施例 3, 制备 1000 片复方右美沙芬口腔崩解片 (规格: 氢溴酸右美沙芬 10 mg、马来酸氯苯那敏 2 mg、盐酸伪麻黄碱 30 mg)

成分名称	含量	重量比
氢溴酸右美沙芬	10 g	3.12%
马来酸氯苯那敏	2 g	0.62%
盐酸伪麻黄碱	30 g	9.38%

β-环糊精 (Roquette)	110 g	34.38%
甘露醇 (Pearlitol)	130 g	40.62%
交联羧甲基纤维素钠 (Kiccolate)	15 g	4.68%
交联聚乙烯吡咯烷酮 (Kollidon)	20 g	6.25%
十二烷基硫酸钠 (中国药典)	0.5 g	0.16%
山嵛酸甘油酯 (Compritol 888 ATO)	1.5 g	0.47%
矫味剂 (蔗糖素、草莓粉末香精)	1.0 g	0.32%
掩味方法	β-环糊精包合技术	
压片方法	粉末直接压片	
片重 (中国药典片剂重量差异检查法)	320 mg	
硬度 (片剂硬度测试仪, 天津国铭 YD-1)	2 kg ~ 5 kg	
片剂形状 (据压片冲模及游标卡尺测量)	圆形, 平面, 直径 12 mm。	
崩解时间 (中国药典崩解时限检查法)	35 s ~ 65 s	
脆碎度 (中国药典片剂脆碎度检查法)	0.3%	
口感 (据健康志愿者口中尝试)	良好, 崩散快, 无砂砾感。	

实施例 4, 制备 1000 片复方右美沙芬口腔崩解片 (规格: 氢溴酸右美沙芬 15 mg、马来酸氯苯那敏 3 mg、盐酸伪麻黄碱 45 mg)

成分名称	含量	重量比
氢溴酸右美沙芬	15 g	2.75%
马来酸氯苯那敏	3 g	0.55%
盐酸伪麻黄碱	45 g	8.26%

离子交换树脂 (Amberlite)	75 g	13.76%
甘露醇 (Pearlitol)	300 g	55.04%
交联聚乙烯吡咯烷酮 (Kollidon)	75 g	13.76%
十二烷基硫酸钠 (中国药典)	5 g	0.92%
硬脂酸镁 (中国药典)	6 g	1.10%
矫味剂 (阿司帕坦、桔子粉末香精)	15 g	2.75%
着色剂 (胭脂红铝色淀)	6 g	1.10%
掩味方法	离子交换树脂法	
压片方法	粉末直接压片	
片重 (中国药典片剂重量差异检查法)	545 mg	
硬度 (片剂硬度测试仪, 天津国铭 YD-1)	4 kg ~ 6 kg	
片剂形状 (据压片冲模及游标卡尺测量)	胶囊形, 长度 20mm。	
崩解时间 (中国药典崩解时限检查法)	20 s ~ 55 s	
脆碎度 (中国药典片剂脆碎度检查法)	0.3%	
口感 (据健康志愿者口中尝试)	良好, 崩散快, 无砂砾感。	

实施例 5, 制备 1000 片复方右美沙芬口腔崩解片 (规格: 氢溴酸右美沙芬 20 mg、马来酸氯苯那敏 4 mg、盐酸伪麻黄碱 60 mg)

成分名称	含量	重量比
氢溴酸右美沙芬	20 g	3.56%
马来酸氯苯那敏	4 g	0.71%
盐酸伪麻黄碱	60 g	10.68%

离子交换树脂 (Amberlite)	100 g	17.79%
甘露醇 (Pearlitol)	320 g	56.94%
交联羧甲基纤维素钠 (Kiccolate)	45 g	8.01%
十二烷基硫酸钠 (中国药典)	5 g	0.89%
山嵛酸甘油酯 (Compritol 888 ATO)	6 g	1.07%
矫味剂 (薄荷醇、蔗糖素、草莓粉末香精)	2.0 g	0.36%
掩味方法	离子交换树脂法	
压片方法	粉末直接压片	
片重 (中国药典片剂重量差异检查法)	562 mg	
硬度 (片剂硬度测试仪, 天津国铭 YD-1)	3 kg ~ 6 kg	
片剂形状 (据压片冲模及游标卡尺测量)	圆形, 平面, 直径 14 mm。	
崩解时间 (中国药典崩解时限检查法)	25 s ~ 55 s	
脆碎度 (中国药典片剂脆碎度检查法)	0.3%	
口感 (据健康志愿者口中尝试)	良好, 崩散快, 无砂砾感。	

实施例 6, 制备 1000 片复方右美沙芬口腔崩解片 (规格: 氢溴酸右美沙芬 7.5 mg、马来酸氯苯那敏 1 mg、盐酸伪麻黄碱 15 mg)

成分名称	含量	重量比
氢溴酸右美沙芬	7.5 g	1.93%
马来酸氯苯那敏	1 g	0.26%
盐酸伪麻黄碱	15 g	3.86%

β-环糊精 (Roquette)	100 g	25.77%
甘露醇 (Pearlitol)	210 g	54.12%
交联聚乙烯吡咯烷酮 (Kollidon)	50 g	12.89%
十二烷基硫酸钠 (中国药典)	1 g	0.26%
山嵛酸甘油酯 (Compritol 888 ATO)	1.5 g	0.39%
矫味剂 (阿司帕坦、桔子粉末香精)	1.5 g	0.39%
着色剂 (日落黄色淀)	0.5 g	0.13%
掩味方法	β-环糊精包合技术	
压片方法	粉末直接压片	
片重 (中国药典片剂重量差异检查法)	388 mg	
硬度 (片剂硬度测试仪, 天津国铭 YD-1)	3 kg ~ 6 kg	
片剂形状 (据压片冲模及游标卡尺测量)	圆形, 平面, 直径 12 mm。	
崩解时间 (中国药典崩解时限检查法)	40 s ~ 55 s	
脆碎度 (中国药典片剂脆碎度检查法)	0.3%	
口感 (据健康志愿者口中尝试)	良好, 崩散快, 无砂砾感。	

实施例 7, 制备 1000 片复方右美沙芬口腔崩解片 (规格: 氢溴酸右美沙芬 7.5 mg、马来酸氯苯那敏 1 mg、盐酸伪麻黄碱 15 mg)

成分名称	含量	重量比
氢溴酸右美沙芬	7.5 g	2.52%
马来酸氯苯那敏	1 g	0.34%
盐酸伪麻黄碱	15 g	5.03%

离子交换树脂 (Amberlite)	88 g	29.53%
甘露醇 (Pearlitol)	145 g	48.66%
交联羧甲基纤维素钠 (Kiccolate)	36 g	12.08%
十二烷基硫酸钠 (中国药典)	2 g	0.67%
硬脂酸镁 (中国药典)	1.5 g	0.50%
矫味剂 (阿司帕坦、草莓粉末香精)	1.5 g	0.50%
着色剂 (日落黄色淀)	0.5 g	0.17%
掩味方法	离子交换树脂法	
压片方法	粉末直接压片	
片重 (中国药典片剂重量差异检查法)	298 mg	
硬度 (片剂硬度测试仪, 天津国铭 YD-1)	3 kg ~ 6 kg	
片剂形状 (据压片冲模及游标卡尺测量)	圆形, 平面, 直径 11 mm。	
崩解时间 (中国药典崩解时限检查法)	40 s ~ 55 s	
脆碎度 (中国药典片剂脆碎度检查法)	0.3%	
口感 (据健康志愿者口中尝试)	良好, 崩散快, 无砂砾感。	

实施例 8, 制备 1000 片复方右美沙芬口腔崩解片 (规格: 氢溴酸右美沙芬 15 mg、马来酸氯苯那敏 1 mg、盐酸伪麻黄碱 15 mg)

成分名称	含量	重量比
氢溴酸右美沙芬	15 g	2.78%
马来酸氯苯那敏	1 g	0.18%
盐酸伪麻黄碱	15 g	2.78%



β-环糊精 (Roquette)	160 g	29.63%
甘露醇 (Pearlitol)	280 g	51.85%
交联聚乙烯吡咯烷酮 (Kollidon)	60 g	11.11%
十二烷基硫酸钠 (中国药典)	3 g	0.56%
山嵛酸甘油酯 (Compritol 888 ATO)	2.5 g	0.46%
矫味剂 (蔗糖素、桔子粉末香精)	2.5 g	0.46%
着色剂 (日落黄色淀)	1 g	0.18%
掩味方法	β-环糊精包合技术	
压片方法	粉末直接压片	
片重 (中国药典片剂重量差异检查法)	540 mg	
硬度 (片剂硬度测试仪, 天津国铭 YD-1)	3 kg ~ 6 kg	
片剂形状 (据压片冲模及游标卡尺测量)	胶囊形, 长度 20mm。	
崩解时间 (中国药典崩解时限检查法)	40 s ~ 55 s	
脆碎度 (中国药典片剂脆碎度检查法)	0.3%	
口感 (据健康志愿者口中尝试)	良好, 崩散快, 无砂砾感。	

实施例 9, 制备 1000 片复方右美沙芬口腔崩解片 (规格: 氢溴酸右美沙芬 5 mg、马来酸氯苯那敏 1 mg、盐酸伪麻黄碱 15 mg)

成分名称	含量	重量比
氢溴酸右美沙芬	5 g	1.35%
马来酸氯苯那敏	1 g	0.27%
盐酸伪麻黄碱	15 g	4.05%

β-环糊精 (Roquette)	80 g	21.62%
乳糖淀粉 (Starlac)	250 g	67.57%
交联聚乙烯吡咯烷酮 (Kollidon)	15 g	4.05%
十二烷基硫酸钠 (中国药典)	0.5 g	0.14%
硬脂酸镁 (中国药典)	1 g	0.27%
矫味剂 (阿司帕坦、草莓粉末香精)	2 g	0.54%
着色剂 (日落黄色淀)	0.5 g	0.14%
掩味方法	β-环糊精包合技术	
压片方法	粉末直接压片	
片重 (中国药典片剂重量差异检查法)	370 mg	
硬度 (片剂硬度测试仪, 天津国铭 YD-1)	3 kg ~ 6 kg	
片剂形状 (据压片冲模及游标卡尺测量)	圆形, 平面, 直径 12 mm。	
崩解时间 (中国药典崩解时限检查法)	40 s ~ 55 s	
脆碎度 (中国药典片剂脆碎度检查法)	0.3%	
口感 (据健康志愿者口中尝试)	良好, 崩散快, 无砂砾感。	

实施例 10, 制备 1000 片复方右美沙芬口腔崩解片 (规格: 氢溴酸右美沙芬 7.5 mg、马来酸氯苯那敏 1 mg、盐酸伪麻黄碱 15 mg)

成分名称	含量	重量比
氢溴酸右美沙芬	7.5 g	1.52%
马来酸氯苯那敏	1 g	0.20%
盐酸伪麻黄碱	15 g	3.04%

离子交换树脂 (Amberlite)	88 g	17.85%
乳糖淀粉 (Starlac)	350 g	70.99%
交联羧甲基纤维素钠 (Kiccolate)	25 g	5.07%
十二烷基硫酸钠 (中国药典)	1.5 g	0.30%
硬脂酸镁 (中国药典)	1.5 g	0.30%
矫味剂 (蔗糖素、桔子粉末香精)	3 g	0.61%
着色剂 (日落黄色淀)	0.5 g	0.10%
掩味方法	离子交换树脂法	
压片方法	粉末直接压片	
片重 (中国药典片剂重量差异检查法)	493 mg	
硬度 (片剂硬度测试仪, 天津国铭 YD-1)	3 kg ~ 6 kg	
片剂形状 (据压片冲模及游标卡尺测量)	圆形, 平面, 直径 13 mm。	
崩解时间 (中国药典崩解时限检查法)	40 s ~ 55 s	
脆碎度 (中国药典片剂脆碎度检查法)	0.3%	
口感 (据健康志愿者口中尝试)	良好, 崩散快, 无砂砾感。	