

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/495

A61P 37/08



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410036471.4

[43] 公开日 2005 年 8 月 31 日

[11] 公开号 CN 1660098A

[22] 申请日 2004.12.9

[21] 申请号 200410036471.4

[71] 申请人 鲁南制药股份有限公司

地址 276003 山东省临沂市临西一路 107 号

[72] 发明人 赵志全

权利要求书 1 页 说明书 6 页

[54] 发明名称 含有盐酸西替利嗪的口服药物组合物

[57] 摘要

本发明提供了一种由盐酸西替利嗪、环糊精或环糊精衍生物和矫味剂三种成分构成的药物组合物，该药物组合物有效掩盖了活性成分西替利嗪强烈的苦涩味道。在试验中我们发现，用环糊精或环糊精衍生物把西替利嗪包合后再使用矫味剂，在掩盖药物苦味和改善口感上取得了意想不到的效果，本发明的组合物可以添加其它的必要成分制备成患者经口服用的液体或固体制剂。

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

1. 一种含有盐酸西替利嗪的口服药物组合物，其特征在于它除了含有活性成分盐酸西替利嗪外，还含有下面两种成分：环糊精或环糊精的衍生物和矫味剂。
2. 如权利要求 1 所述的口服药物组合物，其特征在于它们是口服的固体制剂或口服的液体制剂。
3. 如权利要求 1 所述的环糊精或环糊精的衍生物，它们是 α -环糊精、 β -环糊精、 γ -环糊精、葡萄糖基 α -环糊精、麦芽糖基 α -环糊精、二甲基 β -环糊精、羟丙基 β -环糊精、羟乙基 β -环糊精、羧甲基 β -环糊精、甲基 γ -环糊精、羟丙基 γ -环糊精。
4. 如权利要求 1 所述的矫味剂，它们是巧克力香精、柠檬香精、橘子香精、甜蜜素、阿斯巴甜、蔗糖、果糖或葡萄糖中的一种或多种。
5. 如权利要求 2 所述的口服固体制剂，其特征在于还含有填充剂、崩解剂或润滑剂。
6. 如权利要求 5 所述的填充剂优选为甘露醇、乳糖、葡萄糖中的一种或多种，崩解剂优选为低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基淀粉钠、羧甲基淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮或交联羧甲基纤维素钠中的一种或多种，润滑剂优选为硬脂酸镁、微粉硅胶或者滑石粉。
7. 如权利要求 2 所述的口服液体制剂，其特征在于还含有防腐剂。

含有盐酸西替利嗪的口服药物组合物

技术领域

本发明属于医药制剂技术。

背景技术

近年来，由于气候和环境的变化，各种有害气体、粉尘及其他污染源的大量涌现，使其成为导致人们产生各种过敏反应的致敏原。季节的变迁，野外作业，花粉过敏，吸入有害气体及尘粒等，造成越来越多的人群患有各种不同类型的过敏性疾病，如过敏性鼻炎，荨麻疹，皮肤红肿、瘙痒、起红点及过敏原引起的哮喘等极为常见。因此，注意环境变化，加强自身护理，开发治疗过敏性药物都是非常重要的。

目前治疗过敏性疾病以抗组胺药为主，主要有西替利嗪、特非那丁、阿司咪唑、氯雷他定、阿伐斯汀、左卡巴斯汀等。

西替利嗪作为一种强效抗过敏药，具有以下优点：

1、强效抗组胺作用 有研究发现西替利嗪起效快、作用时间长，受试者服用 10mg 的西替利嗪与 80mg 的特非那丁等效。

2、疗效与安全性俱佳 本品不同于经典抗组胺药，它起效快，作用时间长，它不损害认知功能或不引起明显的嗜睡，也不引起镇静或活动受损，而第一代抗组胺药由于其亲脂性，易于透过血脑屏障，所以会产生嗜睡、幻觉等一系列中枢副反应。本品分子结构为极性，不易透过血脑屏障，因而大大减少了中枢镇静作用。

3、服药次数少 在临床使用中，本品每天只需服用一次，减少了病人的服药次数，提高了病人的依从性。

4、剂量小 成人每天一次，每次只需服用本品 10mg，儿童只需服用 2.5mg-5mg，剂量相对来说，比较小，而特非那丁成人需一天两次，一次 60mg。

5、副作用少 西替利嗪的镇静作用与阿司咪唑、特非那丁相似，明显低于传统的抗组胺药。但它也不同于大剂量的阿司咪唑和特非那丁，在其建议给药剂量或更高的剂量下没有心脏毒性，不会引起药物相互作用，长期应用不会引起肥胖。

盐酸西替利嗪最早由比利时化学联合公司（UCB）开发，1987年首次在比利时上市，此后，又相继在法国、英国、西班牙等国上市，本品上市后在欧洲一直居抗组胺药的首位，且

美国和加拿大也已批准上市。鲁南制药股份有限公司于 2000 年获得盐酸西替利嗪片（规格为 10mg）的新药证书，批准文号为国药准字 X20000379。

西替利嗪作为一种疗效极为优良的抗组胺药物，在世界范围内得到了极为广泛的使用。由于临床上常用的剂型多是普通片剂，对于很多吞咽困难的老年患者或者儿童，服用特别的不方便，另外，在野外作业等无水的特殊情况下，有需要立即服药时，服用普通的片剂也是不可能的。因而开发一种适合于老年患者和儿童患者服用的，不需要水送服的剂型，符合广大患者的利益，具有很好的市场需求。

但由于西替利嗪具有很严重的苦涩口感，开发成一种在口腔内迅速崩解的口崩片或者口服的液体制剂，会在很大程度上影响患者的用药情绪和用药依从性，尤其是对婴幼儿患者，药物服用的困难一直是困扰患儿家长的难题。皮肤过敏性疾病在婴幼儿中也较为常见，开发一种婴幼儿乐于接受的西替利嗪服用剂型，是自西替利嗪上市近 20 年来众多制药企业奋斗的目标。

发明内容

我们经过大量、反复的试验研究，在试用多种矫味剂的基础上，根据西替利嗪的化学结构、理化性质和环糊精及其衍生物对药物的包和作用以及对很多中药不良气味得掩盖作用，创造性的提出，将西替利嗪用环糊精或环糊精衍生物包合后再用矫味剂进行矫味的做法，并在试验中发现具有意想不到的效果，即环糊精或环糊精衍生物与很多矫味剂联合应用后，不但在掩盖西替利嗪苦味上起到了协同性的作用，而且口感有了极大的提高。这必将极大的方便老人和儿童患者服用，大大提高儿童患者用药的依从性，为儿科医师提供了优异的选择。本发明所得到的含有西替利嗪的药物组合物，其特点在于将活性成分用环糊精或环糊精衍生物包合后，再和矫味剂混合。我们在试验中发现，单独的环糊精包合或者单独的矫味剂使用，无论在多大剂量上均无法达到本发明的效果，而将二者合用后，出现了意想不到的效果。有效掩盖盐酸西替利嗪其苦涩的味道是本发明所要解决的技术难题，将环糊精或者环糊精的衍生物与矫味剂联合应用于含有西替利嗪的可口服的药物制剂中是本发明的技术关键和必要的技术特征。我们在试验中发现，环糊精或者环糊精的衍生物与矫味剂的联合应用在口崩片、咀嚼片等口服固体制剂或者口服溶液、糖浆剂等口服液体制剂中使用，均取得了良好的效果，下面将我们的部分实验处方公布如下：

具体实施方式

下面通过具体实施例对本发明作进一步的阐述。

实施例：（处方量为 1000 片用量）

八种具体处方：

实施例 1：

盐酸西替利嗪	2g
β - 环糊精	10g
甘露醇	60g
低取代羟丙基纤维素	10g
阿斯巴甜	0.5g
蒸馏水	适量
滑石粉	0.5g

制备工艺：

主药过 120 目筛与 β - 环糊精溶于 60~80℃热水中，保持 60min 以上，冷却， β - 环糊精析出后过滤，烘干，过筛；交联聚乙烯吡咯烷酮、阿斯巴甜过 100 目筛，按处方量称取，混合均匀，加入蒸馏水适量，制粒，烘干，整粒，加入处方量滑石粉，混匀，压片即得。

实施例 2：

盐酸西替利嗪	5g
二甲基 β - 环糊精	20g
乳糖	50g
交联羧甲基淀粉钠	20g
薄荷香精	1g
蒸馏水	适量
硬脂酸镁	0.5g

制备工艺：

将主药过 120 目筛与二甲基 β - 环糊精充分研磨混匀，乳糖、交联羧甲基淀粉钠、薄荷香精过 100 目筛，按处方量称取，混合均匀，加入蒸馏水适量，制粒，烘干，整粒，加入处方量硬脂酸镁，混匀，压片即得。

实施例 3：

盐酸西替利嗪	15g
羟丙基 β -环糊精	80g
甘露醇	90g
羧甲基淀粉钠	15g
柠檬香精	1g
蒸馏水	适量
硬脂酸镁	1g

制备工艺:

同实施例 2, 本实施例中的柠檬香精也可以用巧克力香精代替。

实施例 4:

盐酸西替利嗪	5g
羟乙基 β -环糊精	20g
甘露醇	90g
交联聚乙烯吡咯烷酮	8g
橘子香精	1g
蒸馏水	适量
硬脂酸镁	1g

制备工艺:

同实施例 2。

实施例 5

盐酸西替利嗪	10g
羧甲基 β -环糊精	40g
葡萄糖	70g
交联羧甲基纤维素钠	20g
橘子香精	1g
甜蜜素	0.5g
蒸馏水	适量
微粉硅胶	1g

制备工艺:

同实施例 2。

实施例 6

盐酸西替利嗪	3g
甲基 γ - 环糊精	10g
甘露醇	70g
交联羧甲基纤维素钠	10g
橘子香精	1g
蒸馏水	适量
硬脂酸镁	1g

制备工艺:

同实施例 2。

实施例 7

盐酸西替利嗪	3g
γ - 环糊精	10g
甘露醇	70g
橘子香精	1g
蒸馏水	适量

制备工艺:

同实施例 2。

实施例 8

盐酸西替利嗪口服溶液

盐酸西替利嗪	15g
葡萄糖基 α - 环糊精	60g
蔗糖	70g
橘子香精	1g
5% 苯扎溴铵	5ml
醋酸钠-醋酸缓冲溶液 (pH7.0)	适量

无菌蒸馏水	1000ml
-------	--------

制备工艺:

先将盐酸西替利嗪和葡萄糖基 α - 环糊精溶于适量的热蒸馏水中, 60℃温浴 30min 以上, 加入处方量的蔗糖和橘子香精, 加醋酸钠-醋酸缓冲溶液适量和处方量的 5% 苯扎溴铵溶液, 蒸馏水加至 1000ml 即可。本实施例中的葡萄糖基 α - 环糊精也可以用 α - 环糊精或麦芽糖基 α - 环糊精代替。

实施例 9

盐酸西替利嗪	15g
二甲基 β - 环糊精	60g
果糖	70g
柠檬香精	1g
醋酸钠-醋酸缓冲溶液 (pH7.0)	适量
尼泊金甲酯	2g
无菌蒸馏水	1000ml

制备工艺:

同实施例 8。

实施例 10

盐酸西替利嗪	15g
二甲基 β - 环糊精	60g
巧克力香精	1g
无菌蒸馏水	1000ml

制备工艺:

先将盐酸西替利嗪和葡萄糖基 α - 环糊精溶于适量的热蒸馏水中, 60℃温浴 30min 以上, 加入处方量的蔗糖和橘子香精, 蒸馏水加至 1000ml 用 NaOH 溶液调节 pH5~8 即可。