



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101756946 A

(43) 申请公布日 2010.06.30

(21) 申请号 200810152550.X

(22) 申请日 2008.10.29

(71) 申请人 天津金世制药有限公司

地址 300385 天津市西青区外环线 17 号桥  
天津金世制药有限公司

(72) 发明人 宋富智

(51) Int. Cl.

A61K 31/137(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 5 页

(54) 发明名称

一种治疗慢性支气管炎的口服固体制剂

(57) 摘要

本发明公开了含盐酸氨溴索与盐酸麻黄碱活性成分的口服固体制剂,它是由活性成分盐酸氨溴索与盐酸麻黄碱和辅料组成。活性成分盐酸氨溴索与盐酸麻黄碱比例为 2 : 1-5 : 1,前者与辅料重量比为 1 : 5-50,其中优选每单剂量载药含量是 6 : 2mg-25 : 12mg。本发明的含盐酸氨溴索与盐酸麻黄碱活性成分的口服固体制剂具有放置稳定,携带方便,生产成本降低,更适用于大生产化的特点。本发明的口服固体制剂在缓解因支气管哮喘、慢性支气管炎和肺气肿等气道阻塞性疾病引起的呼吸困难等症状方面具有明显的协同增效作用。

1. 一种含盐酸氨溴索与盐酸麻黄碱活性成分的口服固体制剂,其特征在于由活性成分盐酸氨溴索与盐酸麻黄碱和药用辅料组成,活性成分盐酸氨溴索与盐酸麻黄碱的重量份数比为 2 : 1-5 : 1。

2. 权利要求 1 所述的口服固体制剂,其特征在于所述的活性成分与药用辅料的重量份数比为 1 : 5-50。

3. 权利要求 1 所述的口服固体制剂,其特征在于所述的含盐酸氨溴索与沙丁胺醇活性成分的每单剂量载药含量是 6 : 2mg-25 : 12mg。

4. 权利要求 1 所述的口服固体制剂,其特征在于所述的制剂包括普通片剂、分散片、口崩片、胶囊、颗粒剂或肠溶胶囊。

5. 权利要求 1 所述的口服固体制剂,其特征在于所述的药用辅料辅料包括填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、矫味剂、芳香剂、胃溶或肠溶衣材料的一种或几种的组合物。

6. 根据权利要求 1-4 所述的口服固体制剂,其特征在于所述的口服固体制剂制备工艺采用湿法制粒或干法制粒。

7. 根据权利要求 5 所述的口服固体制剂,其特征在于所述的填充剂是乳糖、蔗糖、或微晶纤维素;所述的粘合剂是羧甲基纤维素钠、羟丙甲纤维素、羟丙纤维素、甲基纤维素或聚乙二醇;所述的崩解剂是淀粉、交联聚微酮、交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素或羧甲纤维素钠。

## 一种治疗慢性支气管炎的口服固体制剂

### 技术领域

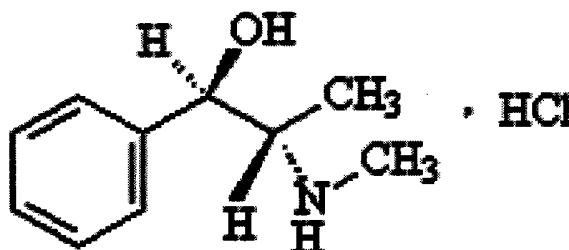
[0001] 本发明属于药物制剂领域,更具体的说,是一种含盐酸氨溴索与盐酸麻黄碱活性成分的口服固体制剂。

### 背景技术

[0002] 盐酸氨溴索化学名为:反式 4-[(2-氨基-3,5-二溴-苯基)甲基-氨基]环己醇盐酸盐。盐酸氨溴索是新一代的呼吸道粘液调节剂,具有优越的祛痰效能,并对肺泡表面活性物质的合成和分泌具有显著的促进作用。盐酸氨溴索能刺激支气管粘液腺分泌更易于流动的粘液使痰液稀释,粘稠性降低,并且能增加肺表面活性物质的生成和分泌,从而降低气道阻力,降低粘液的附着力,激活粘液纤毛毯功能,促进粘液纤毛转运。与第一代及第二代祛痰药物相比,盐酸氨溴索除具有强大的粘液溶解作用外,其最大特点在于它能刺激肺泡 II 型细胞,促进肺泡表面活性物质的合成和分泌,从而有力地增强粘液转运,促进排痰。肺泡表面活性物质的主要磷脂酰胆碱,其基本成份是软脂酸。盐酸氨溴索能促使软脂酸摄入肺泡 II 型细胞,从而显著增强肺泡表面活性物质的合成及分泌。且盐酸氨溴索使用安全,耐受性好,重复使用无药物蓄积。目前,已上市的有盐酸氨溴索片剂、胶囊剂、糖浆剂、注射剂、缓释胶囊等等,适用于伴有痰液分泌不正常及排痰功能不良的急性、慢性呼吸系统疾病,例如:慢性支气管炎急性加重、喘息型支气管炎、支气管哮喘的祛痰治疗。

[0003] 盐酸麻黄碱,化学名:(1R,2S)-2-甲氨基-苯丙烷-1-醇盐酸盐

[0004]



[0005] 麻黄碱能直接作用于  $\alpha$ 、 $\beta$  两种受体,发挥拟肾上腺素作用,也能促使肾上腺素能神经末梢释放出化学递质,间接地发挥拟肾上腺素作用。与肾上腺素比较,麻黄碱的特点是性质稳定,口服有效,作用弱而持久,中枢兴奋作用较显著。具有松弛支气管平滑肌、兴奋心脏、收缩血管、升高血压等作用。临床用于支气管哮喘、蛛网膜下腔麻醉或硬膜外麻醉引起的低血压和解除鼻粘膜充血、水肿。由于这些疾病通常伴有痰的出现,并且排痰不良会加重病情,因此,将两者合用,较单用其一,疗效更确切,在缓解因支气管哮喘、慢性支气管炎和肺气肿等气道阻塞性疾病引起的呼吸困难等症状方面具有一定的协同作用。

### 发明内容

[0006] 考虑到盐酸氨溴索与盐酸麻黄碱的协同作用,以及口服溶液剂的缺点与不足,本发明提供了具有放置稳定,携带方便,生产成本降低,更适用于大生产化的含盐酸氨溴索与盐酸麻黄碱活性成分的口服固体制剂。

[0007] 本发明技术的是通过以下内容予以实施：

[0008] 含盐酸氨溴索与盐酸麻黄碱活性成分的口服固体制剂，其特征在于由活性成分盐酸氨溴索与盐酸麻黄碱和药用辅料组成。活性成分盐酸氨溴索与盐酸麻黄碱重量份数比为 2：1-5：1，优选 2：1-4：1。

[0009] 活性成分盐酸氨溴索与盐酸麻黄碱与药用辅料的重量份数比为 1：5-50，优选 1：5-1：30 其中，优选每单剂量载药含量是 6：2mg-25：12mg，优选 6：2mg-10：8 最佳为 7.5：2mg。

[0010] 本发明所述的每单剂量载药含量指的是每一制剂所含药的规格。

[0011] 本发明含盐酸氨溴索与盐酸麻黄碱活性成分的口服固体制剂包括：普通片剂、分散片、口崩片、泡腾片、咀嚼片、肠溶片、胶囊、颗粒剂、肠溶胶囊等经胃肠道作用的制剂。所述的辅料包括填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、矫味剂、芳香剂、胃溶或肠溶衣材料的一种或几种的组合物。所述的口服固体制剂制备工艺采用湿法制粒或干法制粒。所述的填充剂包括乳糖、蔗糖、糊精、淀粉、预胶化淀粉、甘露醇、山梨醇、磷酸氢钙、硫酸钙、碳酸钙、微晶纤维素的一种或几种的组合物。所述的粘合剂包括蔗糖、淀粉、聚维酮、羧甲基纤维素钠、羟丙甲纤维素、羟丙纤维素、甲基纤维素、聚乙二醇、药用乙醇、水的一种或几种的组合物。所述的崩解剂包括淀粉、交联聚微酮、交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、泡腾崩解剂的一种或几种的组合物。所述的润滑剂包括滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸、微粉硅胶、聚乙二醇（4000 或 6000）、氢化植物油的一种或几种的组合物。所述的矫味剂包括蔗糖、山梨醇、糖精钠、麦芽糖醇、甜菊糖甙、阿斯巴甜等的一种或几种的组合物。所述的芳香剂包括天然芳香剂如：薄荷、橙皮酊、桂皮油等。人工芳香精包括橘子香精、香蕉香精、柠檬香精等水性或油性香精。

[0012] 本发明所述的口服固体制剂制备工艺采用湿法制粒或干法制粒。其中所述的湿法制粒是将主药与辅料分别过 100 目筛，充分混合，然后称取处方量辅料与主药充分混合。再加入粘合剂制软材，20 目筛制粒，55℃干燥，18 目筛整粒。最后加入润滑剂混合均匀压片。

[0013] 其中所述的干法制粒是指将主药与辅料分别过 100 目筛，充分混合，采用辊压机压饼，再用整粒剂过 18 目筛整粒，最后加入润滑剂混合均匀压片或装胶囊。

[0014] 本发明的组合物与复方口服溶液剂相比所具有的优点如下：

[0015] （1）本发明的组合物放置稳定、携带方便，生产成本较低，工艺较简单。

[0016] （2）药效学实验进一步证明本发明的组合物在缓解因支气管哮喘、慢性支气管炎和肺气肿等气道阻塞性疾病引起的呼吸困难等症状方面联合治疗具有明显的协同作用。

[0017] （3）本发明的组合物克服了溶液剂在北方冬天容易析出沉淀，在南方容易发霉变质，见光分解等等缺陷。

[0018]

剂型	多次冷冻	35-40℃放置	包装容积	生产成本
溶液剂	出现沉淀	容易变化	易破碎	高
普通片剂	无变化	无变化	无变化	低

剂型	多次冷冻	35-40℃放置	包装容积	生产成本
分散片	无变化	无变化	无变化	低
胶囊	无变化	无变化	无变化	低
颗粒剂	无变化	无变化	无变化	低

### 具体实施方式

[0019] 下面结合实施例对本发明做进一步的说明, 实施例仅为解释性的内容, 决不意味着它以任何方式限制本发明的范围。

[0020] 具体实例如下:

[0021] 实例 1:(片剂)(100 片量)

[0022] 盐酸氨溴索 1.5g

[0023] 盐酸麻黄碱 0.2g

[0024] 乳糖 9.0g

[0025] 淀粉 3.0g

[0026] 聚微酮 2.0g

[0027] 羧甲基淀粉钠 2.5g

[0028] 8%淀粉浆 qs

[0029] 硬脂酸镁 qs

[0030] 滑石粉 0.5

[0031] 将主药与辅料分别过 100 目筛, 充分混合, 然后称取处方量辅料与主药充分混合。再加入淀粉浆制软材, 20 目筛制粒, 55℃干燥, 18 目筛整粒。最后加入润滑剂混合均匀压片。

[0032] 实例 2(分散片)

[0033] 盐酸氨溴索 0.6g

[0034] 盐酸麻黄碱 0.1g

[0035] 微晶纤维素 1.0g

[0036] 羧甲基淀粉钠 1.5

[0037] 阿斯巴甜 0.2g

[0038] 橘子香精 0.3g

[0039] 2%羟丙甲纤维素 qs

[0040] 二氧化硅 qs

[0041] 将主药与辅料分别过 100 目筛, 充分混合, 然后称取处方量辅料与主药充分混合。再加入粘合剂制软材, 20 目筛制粒, 55℃干燥, 18 目筛整粒。最后加入润滑剂和剩余的羧甲基淀粉钠混合均匀压片。

[0042] 实例 3:(口崩片)

[0043] 盐酸氨溴索 3.0g

- [0044] 盐酸麻黄碱 0.4g
- [0045] 微晶纤维素 1.0g
- [0046] 交联羧甲基纤维素钠、 2.0g
- [0047] 硬脂酸镁 qs
- [0048] 二氧化硅 qs
- [0049] 将主药与辅料分别过 100 目筛,充分混合,采用辊压机压饼,再用整粒剂过 18 目筛整粒,最后加入润滑剂混合均匀压片。
- [0050] 实例 4:(胶囊)
- [0051] 盐酸氨溴索 1.5g
- [0052] 盐酸麻黄碱 0.4g
- [0053] 乳糖 6.0g
- [0054] 淀粉 2.0g
- [0055] 羟丙甲纤维素 3.0g
- [0056] 交联聚微酮 4.0g
- [0057] 1%甲基纤维素 qs
- [0058] 硬脂酸镁 qs
- [0059] 将主药与辅料分别过 100 目筛,充分混合,然后称取处方量辅料与主药充分混合。再加入粘合剂制软材,20 目筛制粒,55℃干燥,18 目筛整粒。加入润滑剂混合均匀装胶囊。
- [0060] 实例 5:(肠溶片)
- [0061] 素片处方
- [0062] 盐酸氨溴索 0.75g
- [0063] 盐酸麻黄碱 0.2g
- [0064] 磷酸氢钙 8.0g
- [0065] 预胶化淀粉 2.0g
- [0066] 羧甲基纤维素钠 2.0g
- [0067] 2%羟丙甲纤维素 qs
- [0068] 硬脂酸镁 qs
- [0069] 制备工艺同实施例 1.
- [0070] 包衣处方:
- [0071] 素片 60g
- [0072] 丙烯酸树脂 L100-55 7.0g
- [0073] 滑石粉 2.5g
- [0074] 二氧化钛 1.1g
- [0075] 柠檬酸三乙酯 qs
- [0076] 95%乙醇 加至 150ml
- [0077] 包衣工艺:
- [0078] a、将处方量的丙烯酸树脂 L100-55、二氧化钛、滑石粉、柠檬酸三乙酯溶于 95%的乙醇中,充分混匀。
- [0079] b、将处方量素片置于包衣锅中,开动鼓风,使片温为 40℃左右,用喷枪喷入肠溶

衣, 喷速为 5ml/ 分钟, 至肠溶衣喷完, 干燥 1h, 分装即可。

[0080] 实施例 9、取实例 6 的颗粒装入肠溶胶囊或包肠溶衣后装普通胶囊即可实现。

[0081] 本发明的含盐酸氨溴索 (A) 与盐酸麻黄碱 (B) 活性成分的口服固体制剂分散片与肠溶片进行了体外溶出度和释放度比较实验, 实验结果如下:

[0082] 实施例 10、用本发明方法制备的实施例 2 的分散片体外溶出度实验如下:

[0083] a. 溶出度测定条件: 仪器: ZRS-4 药物溶出仪, 转速: 50 转/分, 分别于 2、5、10、15、20、30、45 分钟取样测定。

[0084] 测定方法: 采用 HPLC 法, 检测波长 220nm

[0085]

时间 (分)	2	5	10	15	20	30	45
实例 4(A)	14.2%	23.8%	53.1%	79.6%	95.4%	98.9%	96.3%
实例 4(B)	27.8%	50.1%	75.2%	89.9%	99.2%	97.4%	100.1%

[0086] b. 用本发明方法制备的实施例 8 肠溶片的体外释放度试验如下:

[0087] 释放度测定条件: 仪器: ZRS-4 药物溶出仪, 转速: 50 转/分, 分别于 0.1mol/L 的盐酸溶液中运转 2 小时取样测定, 弃去上述酸液, 立即加入磷酸盐缓冲液运转 60 分钟, 在 10、20、30、45、60 分钟取样测定。

[0088] 测定方法: 采用 HPLC 法, 检测波长 220nm

[0089] 测定结果如下:

[0090]

条件	0.1mol/L 盐酸	PH6.8 磷酸缓冲液				
时间 (分)	2 小时	10	20	30	45	60
实例 2(A)	4.9%	31.4%	63.1%	89.6%	96.9%	98.4%
实例 2(B)	6.2%	57.3%	77.5%	91.1%	94.7%	100.2%