



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103463089 A

(43) 申请公布日 2013. 12. 25

(21) 申请号 201310375767. 8

(22) 申请日 2013. 08. 26

(71) 申请人 王大光

地址 100070 北京市丰台区富丰路 4 号工商
联大厦 B 座 1401

申请人 李迪

(72) 发明人 王大光 李迪 任霞

(74) 专利代理机构 北京元本知识产权代理事务
所 11308

代理人 叶凡

(51) Int. Cl.

A61K 31/495(2006. 01)

A61K 47/38(2006. 01)

A61K 47/10(2006. 01)

A61P 37/08(2006. 01)

A61P 11/02(2006. 01)

A61P 17/00(2006. 01)

A61P 11/00(2006. 01)

权利要求书1页 说明书18页

(54) 发明名称

一种盐酸西替利嗪口服溶液及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种盐酸西替利嗪口服溶液,包括盐酸西替利嗪、甘露醇、羟丙基纤维素、水,本发明的口服溶液有效掩盖了活性成分西替利嗪强烈的苦涩味道,而且显著提高了口服溶液的稳定性,有效降低了西替利嗪的化学降解和毒副作用,降低了活性成分的分子聚集现象,减少了使用风险,提高了用药的安全性。

1. 一种盐酸西替利嗪口服溶液,包括盐酸西替利嗪、甘露醇、羟丙基纤维素、水。
2. 如权利要求 1 所述的盐酸西替利嗪口服溶液,其特征是,每 1000ml 所述盐酸西替利嗪口服溶液中包括盐酸西替利嗪 1.0g,甘露醇 80-125g,羟丙基纤维素 15-25g。
3. 如权利要求 2 所述的盐酸西替利嗪口服溶液,其特征是,每 1000ml 口服溶液中包括盐酸西替利嗪 1.0g,甘露醇 100g,羟丙基纤维素 20g。
4. 如权利要求 1-3 任一所述的盐酸西替利嗪口服溶液,其特征是,所述盐酸西替利嗪口服溶液还包括矫味剂、防腐剂、pH 调节剂中的一种或多种。
5. 如权利要求 4 所述的盐酸西替利嗪口服溶液,其特征是,所述矫味剂选择阿司帕坦;所述防腐剂选择苯甲酸钠;所述 pH 调节剂选择磷酸二氢钠。
6. 如权利要求 4 所述的盐酸西替利嗪口服溶液,其特征是,所述 pH 调节剂还包括适量的磷酸氢二钠。
7. 如权利要求 4 所述的盐酸西替利嗪口服溶液,其特征是,所述盐酸西替利嗪口服溶液的 pH 值为 4.0-5.0。
8. 一种盐酸西替利嗪口服溶液的制备方法,包括如下顺序进行的步骤:
 - 1) 按照每 1000ml 盐酸西替利嗪口服溶液包括如下配比的原料备料:

盐酸西替利嗪	1g
甘露醇	80-125g
羟丙基纤维素	15-25g
阿司帕坦	0.5-1.5g
苯甲酸钠	0.5-1.5g
磷酸二氢钠	1.5-2.5g
磷酸氢二钠溶液	适量
纯化水	适量
 - 2) 将纯化水煮沸 10-20min 后,冷却至 45-55℃,备用;
 - 3) 向煮沸并冷却的水中加入阿司帕坦,搅拌至完全溶解;
 - 4) 加入苯甲酸钠,甘露醇,羟丙基纤维素,搅拌溶解后加入盐酸西替利嗪,继续搅拌至完全溶解;
 - 5) 加入磷酸二氢钠,溶解后,检测 pH 值,再用 5% 磷酸氢二钠溶液调节 pH 值至 4.0-5.0;
 - 6) 补加煮沸后纯化水至全量,经 0.22um 滤膜过滤,即得。
9. 如权利要求 8 所述的制备方法,其特征是,步骤 1) 中所述原料的配比优选为:每 1000ml 盐酸西替利嗪口服溶液含有盐酸西替利嗪 1.0g,甘露醇 100g,羟丙基纤维素 20g,阿司帕坦 1g,苯甲酸钠 1g,磷酸二氢钠 2g。
10. 如权利要求 8 或 9 所述的制备方法,其特征是,步骤 3) 中溶解阿斯帕坦的水与制备的盐酸西替利嗪口服溶液体积之比为 0.7-0.8:1。

一种盐酸西替利嗪口服溶液及其制备方法

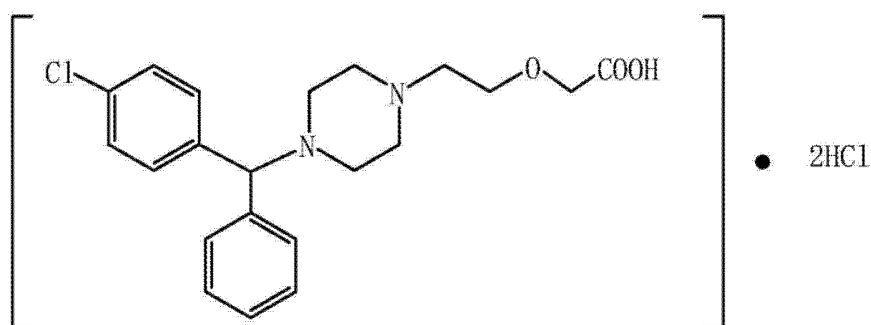
技术领域

[0001] 本发明涉及一种药用组合物,特别涉及一种盐酸西替利嗪的药用组合物口服溶液,属于药物制剂领域。

背景技术

[0002] 盐酸西替利嗪(cetirizine hydrochloride),化学名:(±)-2-[2-[4-(4-氯苯基)苯甲基]-1-哌嗪基]乙氧基]乙酸二盐酸盐,分子式: $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$;分子量:461.81;化学结构式如下:

[0003]



[0004] 盐酸西替利嗪为白色或类白色结晶性粉末;无臭、味苦,有引湿性。在水中易溶,在甲醇或乙醇中溶解,在氯仿或丙酮中几乎不溶。西替利嗪是人体内羟嗪的代谢产物,动物实验证明盐酸西替利嗪为选择性组胺 H1 受体拮抗剂,抑制组胺的传递作用,还可抑制参与变态反应的血管活性肽及 P 物质,减少炎症细胞的移动,有效地抑制皮肤变态反应,对变态反应发作时的嗜酸粒细胞的活化与趋化有抑制作用;对变应原皮肤试验,鼻粘膜及支气管激发试验亦有明显的抑制作用。

[0005] 西替利嗪还具有羟嗪原有的强效长效特异性 H1 受体拮抗作用,而且不易通透血脑屏障,对中枢性 H1 受体的亲和性低,临床使用时中枢抑制作用较轻,并且也没有明显的抗胆碱及抗 5-羟色胺作用;能明显降低组胺对哮喘病患者所引起的气管过敏反应,降低由特异过敏原引起的变态反应等作用。

[0006] 西替利嗪口服后经由胃肠道吸收。健康成人一次口服 10mg 西替利嗪,血药浓度达峰时间(t_{max})为 30 ~ 60 分钟,血药峰浓度为 300ng/ml。西替利嗪与血浆蛋白结合率高。血浆半衰期约 10 小时,约 70% 以原形药物随尿液排泄,少量从粪便排泄。

[0007] 西替利嗪作为一种强效抗过敏药物,由于其抗组胺作用强,疗效与安全性好,患者服药次数少、用药剂量低、副作用小,对西替利嗪药物的研究与开发众多,例如专利号为 02130823.3 的中国发明专利公开了一种含左西替利嗪的抗过敏药物溶液剂,在 1000ml 药物组合物溶液中包括左西替利嗪或其药学上可接受的盐 0.5 ~ 20g、聚乙烯吡咯烷酮 20 ~ 100g、泊洛沙姆 5 ~ 50g、聚乙二醇 40010 ~ 250g,该溶液剂虽然提高了制剂的稳定性,但是泊洛沙姆为非离子表面活性剂,有较大的起泡性。在制备过程和运输过程都会产生大量的

气泡而影响溶液的形态。在患者服用时由于气泡的存在对患者使用时的定量也带来了差异。并且泊洛沙姆有异味,加入量多会直接影响溶液的气味,不利于口服。

[0008] 又如申请号为 200410036471.4 的发明专利申请公开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,虽然该药物组合物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,但是该药物组合物的稳定性差,西替利嗪发生化学降解,产生有关物质,而且药物分子发生聚集,容易影响溶液剂的澄清度,采用环糊精包合首先制备工艺复杂,不适用于大生产。对是否包合成功需要做包合物的验证,检验方法也比较复杂。而且加入了大量的环糊精虽掩盖了药物的苦味,但环糊精自身的口味也很差。大量的环糊精存在于溶液中同样使口服液的口感变差,并且使用辅料和制备工艺等都增加了生产的成本,加大了费用。

[0009] 再如专利号为 201110059091.2 的发明专利公开了一种稳定的西替利嗪口服溶液,在 1000ml 溶液中包含盐酸西替利嗪 1g,丙二醇 80 ~ 100g,山梨醇 360 ~ 400g;虽然该口服溶液配方简单,辅料种类少,通过添加丙二醇和山梨醇,提高了口服溶液的稳定性,但是该发明的口服溶液中加入了大量的山梨醇,由于山梨醇为糖醇类化合物,其甜度约为蔗糖的 60%,加入大量的山梨醇虽然改善了口感,但未对山梨醇的使用量进行详细的考察,同时该方面中添加丙二醇的用量也存在上述问题。

发明内容

[0010] 本发明的目的是针对上述现有西替利嗪溶液剂存在的技术问题,提供一种盐酸西替利嗪组合物口服溶液。本发明的盐酸西替利嗪口服溶液的稳定性高,防止药物西替利嗪的降解或聚集,减少了有关物质的产生,药物在体内的吸收好,提高了药物的生物利用度。

[0011] 为实现本发明的目的,本发明一方面提供一种盐酸西替利嗪口服溶液,包括盐酸西替利嗪、甘露醇、羟丙基纤维素、水。

[0012] 其中,每 1000ml 口服溶液中包括盐酸西替利嗪 1.0g,甘露醇 80-125g,羟丙基纤维素 15-25g。

[0013] 特别是,每 1000ml 口服溶液中包括盐酸西替利嗪 1.0g,甘露醇 100g,羟丙基纤维素 20g。

[0014] 其中,所述盐酸西替利嗪口服溶液还包括矫味剂、防腐剂、pH 调节剂中的一种或多种。

[0015] 特别是,所述矫味剂选择阿司帕坦;所述防腐剂选择苯甲酸钠;所述 pH 调节剂选择磷酸二氢钠。

[0016] 尤其是,所述 pH 调节剂还包括适量的磷酸氢二钠。

[0017] 特别是,每 1000ml 口服溶液中还含有如下配比的组分:阿司帕坦 0.5-1.5g,优选为 1g;苯甲酸钠 0.5-1.5g,优选为 1g;磷酸二氢钠 1.5-2.5g,优选为 2g。

[0018] 其中,所述盐酸西替利嗪口服溶液的 pH 值为 4.0-5.0,优选为 4.4-4.6,进一步优选为 4.5。

[0019] 本发明中所述盐酸西替利嗪口服溶液的 pH 值采用磷酸二氢钠-磷酸氢二钠调节至 4.0-5.0,优选为 4.4-4.6,进一步优选为 4.5。

[0020] 本发明另一方面提供一种盐酸西替利嗪口服溶液的制备方法,包括如下顺序进行

的步骤：

[0021] 1) 按照每 1000ml 盐酸西替利嗪口服溶液包括如下配比的原料备料：

[0022]

盐酸西替利嗪	1.0g
甘露醇	80-125g
羟丙基纤维素	15-25g
阿司帕坦	0.5-1.5g
苯甲酸钠	0.5-1.5g
磷酸二氢钠	1.5-2.5g
磷酸氢二钠溶液	适量
纯化水	适量

[0023]

[0024] 2) 将纯化水煮沸 10-20min 后, 冷却至 45-55℃, 备用；

[0025] 3) 向煮沸并冷却后的水中加入阿司帕坦, 搅拌至完全溶解；

[0026] 4) 加入苯甲酸钠, 甘露醇, 羟丙基纤维素, 搅拌溶解后加入盐酸西替利嗪, 继续搅拌至完全溶解；

[0027] 5) 加入磷酸二氢钠, 溶解后, 检测 pH 值, 再用 5% 磷酸氢二钠溶液调节 pH 值至 4.0-5.0；

[0028] 6) 补加煮沸后纯化水至全量, 经 0.22um 滤膜过滤, 即得。

[0029] 其中, 步骤 1) 中所述原料的配比优选为：每 1000ml 盐酸西替利嗪口服溶液含有盐酸西替利嗪 1.0g, 甘露醇 100g, 羟丙基纤维素 20g, 阿司帕坦 1g, 苯甲酸钠 1g, 磷酸二氢钠 2g。

[0030] 特别是, 步骤 1) 中所述磷酸氢二钠溶液的质量百分比浓度为 3-10%, 优选为 5%。

[0031] 尤其是, 所述磷酸氢二钠溶液的溶剂为纯化水, 所述磷酸氢二钠溶液中磷酸氢二钠与溶剂纯化水的质量之比为 3-10:100, 优选为 5:100。

[0032] 其中, 步骤 3) 中溶解阿斯帕坦的水与制备的盐酸西替利嗪口服溶液体积之比为 0.7-0.8:1, 优选为 0.8:1, 即如果制备的盐酸西替利嗪口服溶液的体积为 1000ml, 则步骤 3) 中溶解阿斯帕坦的水的体积为 700-800ml。

[0033] 特别是, 溶解阿斯帕坦的水为煮沸并冷却至 45-55℃的纯化水。

[0034] 其中, 步骤 5) 中所述 pH 值优选为 4.4-4.6, 进一步优选为 4.5。

[0035] 本发明的盐酸西替利嗪口服溶液具有如下优点：

[0036] 1、本发明的盐酸西替利嗪口服溶液澄明度高, 具有清凉口感, 甜口味适宜, 有效掩盖了活性成分西替利嗪强烈的苦涩味道, 服用方便。

[0037] 2、本发明的盐酸西替利嗪口服溶液的稳定性高, 辅料甘露醇和羟丙基纤维素联合使用阻止了活性成分分子的聚集, 显著降低了西替利嗪的化学降解, 口服溶液的含量稳定。

[0038] 3、本发明的盐酸西替利嗪口服溶液的毒副作用低, 加速试验 6 个月有关物质(总杂) 含量增长低于 1%, 明显低于其他相同产品, 表明本发明的口服溶液的稳定性高, 降低了

用药风险,提高了用药的安全性。

[0039] 4、本发明的盐酸西替利嗪口服溶液中甘露醇与羟丙基纤维素联合使用,协同增加和提高了西替利嗪的药效,本发明制备的盐酸西替利嗪口服溶液抑制小鼠耳异种被动皮肤过敏反应所引起的血管通透性、抗过敏作用显著高于扑尔敏片和其他盐酸西替利嗪口服溶液。

[0040] 5、本发明的盐酸西替利嗪口服溶液的制备工艺简单,质量可控,生产成本低廉,适合于大生产。

具体实施方式

[0041] 以下通过实施例来进一步描述本发明的制备方法及其有益效果,应该理解的是,这些实施例仅用于例证的目的,决不限本发明的保护范围。

[0042] 本品规格 1mg/ml,装量 50ml。使用辅料苯甲酸钠为防腐剂;阿斯巴坦为矫味剂;甘露醇为矫味剂、增稠剂、稳定剂;羟丙基纤维素为增稠剂、稳定剂;磷酸氢二钠和磷酸二氢钠为 pH 调节剂,水为溶剂,本发明中所述水为饮用水经蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其他适宜的方法制得的供药用的水,不含任何添加剂。

[0043] 实施例 1 辅料种类的筛选

[0044] 1、将主药盐酸西替利嗪与其他辅料按照如表 1 的配比备料,其中,每个处方按 1000ml 配制 20 瓶,每瓶 50ml;

[0045] 表 1 处方 1-6 的原料配料组成表

[0046]

组成成分	处方 1	处方 2	处方 3	处方 4	处方 5	处方 6
盐酸西替利嗪	50mg	50mg	50mg	50mg	50mg	50mg
阿司帕坦	50mg	50mg	50mg	50mg	50mg	50mg
苯甲酸钠	50mg	50mg	50mg	50mg	50mg	50mg
甘露醇	/	5g	/	/	/	/
山梨醇	/	/	5g	/	/	/
丙二醇	/	/	/	5ml	/	/
聚乙二醇 6000	/	/	/	/	5g	/
羟丙基纤维素	/	/	/	/	/	1g
磷酸二氢钠	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg
磷酸氢二钠溶液(5%)	适量	适量	适量	适量	适量	适量
水	至 50ml	至 50ml	至 50ml	至 50ml	至 50ml	至 50ml

[0047]

[0048] 2、将纯化水煮沸 10 分钟后冷却至 50℃，备用；

[0049] 将纯化水煮沸利于除菌和脱气，去除水中的空气和二氧化碳，更有利于溶液的稳定性。

[0050] 3、向冷却至 50℃的纯化水中加入阿司帕坦，搅拌至完全溶解，其中，溶解阿司帕坦的纯化水与制备的盐酸西替利嗪口服溶液体积之比为 0.8 :1，即溶解阿司帕坦的煮沸后冷却至 50℃的纯化水的用量为 40ml；

[0051] 从制备的口服溶液的稳定性考虑，由于有的原辅料在热的情况下会影响有关物质，可能会和其他辅料和原料发生降解，因此，将煮沸后的纯化水冷却后在加入其他辅料可以有效的控制有关物质。

[0052] 4、接着按照不同处方加入除磷酸二氢钠、磷酸氢二钠溶液之外的其他辅料，搅拌溶解后加入盐酸西替利嗪，继续搅拌至完全溶解；

[0053] 5、然后加入 pH 调节剂磷酸二氢钠，搅拌溶解后，检测 pH 值，再用质量百分比浓度为 5%的磷酸氢二钠溶液调节混合溶液的 pH 值至 4.4 ~ 4.6；

[0054] 6、再加入纯化水至全量，经 0.22um 滤膜过滤后灌装，50ml/ 瓶；

[0055] 7、采用口服液体药用聚酯瓶包装；外包装采用纸盒包装；

[0056] 8、将按照表 1 的处方制备的口服溶液置于温度 40±2℃，相对湿度为 75±5% 的条件下，加速试验 10 天，考察口服溶液的澄明度、含量、有关物质，检测结果如表 2 所示。

[0057] 表 2 处方 1-6 的加速试验检测结果表

[0058]

项目	时间	处方 1	处方 2	处方 3	处方 4	处方 5	处方 6
澄清度	0 天	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清
	加速 10 天	澄清	澄清	澄清	澄清	有不溶物	澄清
口感	0 天	入口苦， 略有甜味， 口感差	有清凉感， 甜口味适宜	有清凉感， 甜口味适宜	无清凉感， 微辛，略甜	入口苦，略有甜味， 口感差	入口苦，略有甜味， 口感差
	加速 10 天	入口甜后苦	入口甜， 有淡淡清	有清凉感， 甜口味适宜	无清凉感， 微辛，略甜	入口苦，略有甜味， 口感差	入口苦，略有甜味， 口感差

[0059]

			凉，后苦	味适宜	辛，略甜	感差	味，口感差
pH 值	0 天	4.45	4.57	4.42	4.44	4.50	4.53
	加速 10 天	5.04	4.74	4.82	4.27	4.93	4.76
含量 (%)	0 天	99.33	99.34	100.10	99.57	100.89	99.88
	加速 10 天	96.84	99.59	99.35	97.99	98.45	98.87
有关物质	0 天	0.358	0.322	0.347	0.320	0.303	0.332
(总杂) (%)	加速 10 天	1.333	0.489	0.571	0.876	1.255	0.563

- [0060] 由表 2 的加速试验检测结果表明：
- [0061] 1、处方 1 未加入甘露醇等辅料，口感较差，经加速条件（40±2℃，RH75±5%）pH 值有明显变化，含量降低，有关物质（总杂）增长大。
- [0062] 2、处方 2、3、4 中加入了辅料甘露醇、山梨醇、丙二醇的处方口感明显好于未加的处方，而且稳定性增强。
- [0063] 3、处方 5 中辅料 PEG6000 在处方中没有起到改善口感和增加稳定性的作用，故后面处方筛选不考虑 PEG6000。
- [0064] 4、处方 6 中添加辅料羟丙基纤维素，虽然没有明显的改善口感，但溶液的有关物质明显得到改善，好于未加的处方 1。
- [0065] 因此，由上述加速试验的检测结果可知，处方中加入甘露醇、山梨醇、丙二醇和羟丙基纤维素，都不同程度的维持了药液的稳定性，控制了有关物质的增长；而且加入甘露醇和山梨醇还明显的改善了口感，而处方 5 加入聚乙二醇 6000 和处方 1，各项检测指标都很接近，口感无明显改变且有关物质增长明显，证明了聚乙二醇 6000 在处方中没有起到任何有益的作用。所以后续的研究里不再考察辅料 PEG6000。
- [0066] 实施例 2 辅料的筛选
- [0067] 1、将主药盐酸西替利嗪与其他辅料按照如表 3 的配比备料，其中，每个处方按 1000ml 配制 20 瓶，每瓶 50ml；
- [0068] 表 3 处方 7-11 的原料配料组成表
- [0069]
- [0070]

组成成分	处方 7	处方 8	处方 9	处方 10	处方 11
盐酸西替利嗪	50mg	50mg	50mg	50mg	50mg
阿司帕坦	50mg	50mg	50mg	50mg	50mg
苯甲酸钠	50mg	50mg	50mg	50mg	50mg

甘露醇	5g	5g	5g	/	/
山梨醇	5g	/		5g	
丙二醇	/	5ml	/		5ml
羟丙基纤维素	/	/	1g	1g	1g
磷酸二氢钠	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg
磷酸氢二钠溶液(5%)	适量	适量	适量	适量	适量
水	至 50ml	至 50ml	至 50ml	至 50ml	至 50ml

[0071] 2、将纯化水煮沸 10 分钟后冷却至 50℃,备用;

[0072] 3、向冷却至 50℃的纯化水中加入阿司帕坦,搅拌至完全溶解,其中,溶解阿斯帕坦的纯化水与制备的盐酸西替利嗪口服溶液体积之比为 0.8:1;

[0073] 4、接着按照不同处方加入除磷酸二氢钠、磷酸氢二钠溶液之外的其他辅料,搅拌溶解后加入盐酸西替利嗪,继续搅拌至完全溶解;

[0074] 5、然后加入 pH 调节剂磷酸二氢钠,搅拌溶解后,检测 pH 值,再用质量百分比浓度为 5%的磷酸氢二钠溶液调节混合溶液的 pH 值至 4.4~4.6;

[0075] 6、再加入纯化水至全量,经 0.22um 滤膜过滤后灌装,50ml/瓶;

[0076] 7、采用口服液体药用聚酯瓶包装;外包装采用纸盒包装;

[0077] 8、将按照表 3 的处方制备的口服溶液置于温度 40±2℃,相对湿度为 75±5%的条件下,加速试验 10 天,考察口服溶液的澄明度、含量、有关物质,检测结果如表 4 所示。

[0078] 表 4 处方 7-11 的加速试验检测结果表

[0079]

项目	时间	处方 7	处方 8	处方 9	处方 10	处方 11
澄清度	0 天	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清
	加速 10 天	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清
口感	0 天	有清凉感, 甜口味适宜	有清凉感, 甜口味适宜	有清凉感, 甜口味适宜	入口苦,略有 甜味,口感差	入口苦,略有 甜味,口感差
	加速 10 天	有清凉感, 甜口味适宜	有清凉感, 甜口味适宜	有清凉感, 甜口味适宜	入口苦,略有 甜味,口感差	入口苦,略有 甜味,口感差
pH 值	0 天	4.45	4.50	4.55	4.42	4.44

[0080]

	加速 10 天	4.77	4.66	4.56	4.64	4.71
含量 (%)	0 天	98.89	99.87	99.78	99.33	99.34
	加速 10 天	98.11	99.32	99.55	98.67	98.57
有关物质	0 天	0.322	0.334	0.235	0.345	0.358
	加速 10 天	0.500	0.498	0.354	0.545	0.587

[0081] 加速试验检测结果表明：

[0082] 1、澄清度：处方 7～处方 11 均符合要求。

[0083] 2、口感：由好到差：处方 7= 处方 8= 处方 9 > 处方 10= 处方 11

[0084] 3、pH 的稳定程度：由高到低：处方 9 > 处方 8 > 处方 10 > 处方 7= 处方 11

[0085] 4、含量：各处方主药含量稳定，主药含量降低幅度小，主药含量稳定的是处方 8 和处方 9。

[0086] 5、有关物质：总杂增加幅度由低到高：处方 9 > 处方 8 > 处方 7 > 处方 10 > 处方 11

[0087] 由表 4 加速试验检测结果可以看出，处方 9 中同时添加甘露醇、羟丙基纤维素能控制有关物质的增长，显著增加主药的稳定性，加速 10 天之后有关物质显著低于其他处方加速试验后的有关物质，而且溶液的 pH 最为稳定，口感也为最优。

[0088] 在盐酸西替利嗪溶液中加入甘露醇可以明显改善溶液的口感和稳定性，在加入甘露醇的基础上又加入羟丙基纤维素，羟丙基纤维素的黏性和亲水-亲脂平衡性质（即溶解度上的双亲性），可以进一步的保持整体溶液的稳定，有关物质进一步得到控制，处方 9 的有关物质（总杂）从 0 天就明显低于其他处方，10 天的结果也同样低于其他处方。

[0089] 综上所述，同时添加甘露醇与羟丙基纤维素对主药盐酸西替利嗪的稳定性提高和有关物质降低的效果比较理想，即甘露醇与羟丙基纤维素的结合显著降低了盐酸西替利嗪口服溶液的活性成分下降和有关物质含量的增加，甘露醇与羟丙基纤维素的结合使用可用于制备稳定的盐酸西替利嗪口服溶液。

[0090] 实施例 3 辅料用量的筛选

[0091] 根据筛选的盐酸西替利嗪口服溶液辅料的种类，筛选辅料的配比用量。

[0092] 1、将主药盐酸西替利嗪与辅料按照如表 5、6 的配比备料，其中，每个处方按 1000ml 配制 20 瓶，每瓶 50ml；

[0093] 表 5 处方 12-17 的原料配料组成表

[0094]

组成	处方 12	处方 13	处方 14	处方 15	处方 16	处方 17
盐酸西替利嗪	50mg	50mg	50mg	50mg	50mg	50mg
阿司帕坦	50mg	50mg	50mg	50mg	50mg	50mg
苯甲酸钠	50mg	50mg	50mg	50mg	50mg	50mg

甘露醇	5g	5g	5g	7.5g	7.5g	7.5g
羟丙基纤维素	1g	1.5g	2g	1g	1.5g	2g
磷酸二氢钠	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg
磷酸氢二钠溶液(5%)	适量	适量	适量	适量	适量	适量
水	至 50ml	至 50ml	至 50ml	至 50ml	至 50ml	至 50ml

[0095] 表 6 处方 18-20 的原料配料组成表

[0096]

组成	处方 18	处方 19	处方 20
盐酸西替利嗪	50mg	50mg	50mg
阿司帕坦	50mg	50mg	50mg
苯甲酸钠	50mg	50mg	50mg
甘露醇	10g	10g	10g
羟丙基纤维素	1g	1.5g	2g
磷酸二氢钠	100mg	100mg	100mg
磷酸氢二钠溶液(5%)	适量	适量	适量
水	至 50ml	至 50ml	至 50ml

[0097] 2、将纯化水煮沸 10 分钟后冷却至 50℃, 备用 ;

[0098] 3、向冷却至 50℃ 的纯化水中加入阿司帕坦, 搅拌至完全溶解, 其中, 溶解阿斯帕坦的纯化水与制备的盐酸西替利嗪口服溶液体积之比为 0.8 : 1, 即溶解阿斯帕坦的煮沸后冷却至 50℃ 的纯化水的用量为 40ml ;

[0099] 4、接着按照不同处方加入除磷酸二氢钠、磷酸氢二钠溶液之外的其他辅料, 搅拌溶解后加入盐酸西替利嗪, 继续搅拌至完全溶解 ;

[0100] 5、然后加入 pH 调节剂磷酸二氢钠, 搅拌溶解后, 检测 pH 值, 再用质量百分比浓度为 5% 的磷酸氢二钠溶液调节混合溶液的 pH 值至 4.5 ;

[0101] 6、再加入纯化水至全量, 经 0.22um 滤膜过滤后灌装, 50ml / 瓶 ;

[0102] 7、采用口服液体药用聚酯瓶包装 ; 外包装采用纸盒包装 ;

[0103] 8、将按照表 5-6 的处方制备的口服溶液置于温度 40±2℃, 相对湿度为 75±5% 的条件下, 加速试验 1 个月, 考察口服溶液的澄明度、含量、有关物质, 检测结果如表 7、8 所示。

[0104] 表 7 处方 12-16 的加速试验检测结果表

[0105]

项目	时间	处方 12	处方 13	处方 14	处方 15	处方 16
澄清度	0 天	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清
	加速 1 月	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清
口感	0 天	有清凉感, 甜味适宜。	有清凉感, 甜口味适宜	有清凉感, 甜口味适宜	有清凉感, 甜口味适宜	有清凉感, 甜口味适宜
	加速 1 月	有清凉感, 甜味适宜。	有清凉感, 甜口味适宜	有清凉感, 甜口味适宜	有清凉感, 甜口味适宜	有清凉感, 甜口味适宜
pH 值	0 天	4.48	4.57	4.43	4.52	4.49
	加速 1 月	4.59	4.54	4.55	4.57	4.53
含量 (%)	0 天	99.78	99.34	100.10	99.57	99.44
	加速 1 月	98.66	98.79	99.95	98.99	99.11
有关物质 (总杂) (%)	0 天	0.328	0.325	0.313	0.290	0.305
	加速 1 月	0.362	0.374	0.349	0.332	0.355

[0106] 表 8 处方 17-20 的加速试验检测结果表

[0107]

项目	时间	处方 17	处方 18	处方 19	处方 20
澄清度	0 天	澄清	澄清	澄清	澄清
	加速 1 月	澄清	澄清	澄清	澄清
口感	0 天	有清凉感, 甜味适宜	有清凉感, 口味略甜	有清凉感, 口味略甜	有清凉感, 口味略甜
	加速 1 月	有清凉感, 甜味适宜	有清凉感, 口味略甜	有清凉感, 口味略甜	有清凉感, 口味略甜
pH 值	0 天	4.48	4.51	4.55	4.57
	加速 1 月	4.49	4.69	4.72	4.89
含量 (%)	0 天	99.50	98.67	98.44	98.56
	加速 1 月	99.03	97.99	98.01	97.37
有关物质 (总杂) (%)	0 天	0.298	0.415	0.403	0.409
	加速 1 月	0.343	0.517	0.512	0.520

[0108]

[0109] 加速试验检测结果表明：

[0110] 1、处方 12-20 各处方的澄清度均合格。

[0111] 2、处方 12-14, 辅料甘露醇添加量为 5g/50ml、羟丙基纤维素为 1 ~ 2g/50ml, 口服液的口感适宜, pH 值没有明显变化, 含量基本保持稳定, 而有关物质的变化也不大, 增幅均小于 0.05%。

[0112] 3、处方 15-17, 辅料甘露醇添加量为 7.5g/50ml、羟丙基纤维素为 1 ~ 2g/50ml, 药液的澄清度、口感、pH 值、含量、有关物质的检查结果与处方 12-14 的结果类似。处方 12-14 与处方 15-17 具有质量等同性。

[0113] 4、处方 18-20, 辅料甘露醇添加量达到 10g/50ml、羟丙基纤维素为 1 ~ 2g/50ml, 制备的口服液的口感变差, 甜味增加, 主药含量降低加速, 有关物质(总杂)含量有明显增长, 0 天的总杂均超过 0.4%, 高于处方 12-17 的有关物质含量; 加速试验 1 月后有关物质增长接近 0.1%, 表明甘露醇添加量增大达到 10g/50ml, 影响了盐酸西替利嗪的稳定性, 口感含量及有关物质都逊于处方 12-17。

[0114] 5、羟丙基纤维素的三种加入量(即每 50ml 药液中添加 1g、1.5g、2g 羟丙基纤维素)对盐酸西替利嗪的影响不大, 考虑到降低辅料成本, 优选 1-1.5g;

[0115] 综上所述, 本发明的盐酸西替利嗪口服溶液(50ml)中辅料的添加量分别为: 甘露醇 5 ~ 7.5g, 羟丙基纤维素 1 ~ 1.5g; 阿斯帕坦 50mg。

[0116] 实施例 4

[0117] 1、处方：

[0118]

	盐酸西替利嗪	50g
	甘露醇	5000g
	羟丙基纤维素	1000g
	阿斯帕坦	50g
	苯甲酸钠	50g
	磷酸二氢钠	100g
[0119]	磷酸氢二钠溶液(5%)	适量
	纯化水(溶剂)	至 50L (1000 瓶)

[0120] 2、制备工艺步骤

[0121] 2-1) 将纯化水煮沸, 保持 10 分钟, 备用;

[0122] 2-2) 取煮沸后的水 40L, 冷却至 50℃, 加入阿斯帕坦, 搅拌至完全溶解;

[0123] 2-3) 加入苯甲酸钠, 甘露醇, 羟丙基纤维素, 搅拌溶解后加入盐酸西替利嗪, 继续搅拌至完全溶解;

[0124] 2-4) 加入磷酸二氢钠, 溶解后, 检测 pH 值, 用质量百分比浓度为 5% 磷酸氢二钠溶液调节 pH 值至 4.6;

[0125] 2-5) 补加煮沸并冷却至 50℃ 的纯化水至全量, 经 0.22um 滤膜过滤, 制得半成品,

[0126] 2-6) 半成品检测(检测指标:性状, pH 值, 含量) 合格后, 灌装, 采用口服液体药用聚酯瓶包装, 包装规格为 50ml/ 瓶。

[0127] 实施例 5

[0128] 1、处方:

[0129]	盐酸西替利嗪	50g
	甘露醇	4000g
	羟丙基纤维素	750g
	阿司帕坦	75g
	苯甲酸钠	25g
	磷酸二氢钠	125g
	磷酸氢二钠溶液 (3%)	适量
纯化水 (溶剂)		至 50L (1000 瓶)

[0130] 2、制备工艺步骤

[0131] 2-1) 将纯化水煮沸, 保持 20 分钟, 备用;

[0132] 2-2) 取煮沸后的水 35L, 冷却至 45℃, 加入阿司帕坦, 搅拌至完全溶解;

[0133] 2-3) 加入苯甲酸钠, 甘露醇, 羟丙基纤维素, 搅拌溶解后加入盐酸西替利嗪, 继续搅拌至完全溶解;

[0134] 2-4) 加入磷酸二氢钠, 溶解后, 检测 pH 值, 用质量百分比浓度为 3% 磷酸氢二钠溶液调节 pH 值至 4.6;

[0135] 2-5) 补加煮沸并冷却至 45℃ 的纯化水至全量, 经 0.22um 滤膜过滤, 制得半成品,

[0136] 2-6) 半成品检测(检测指标:性状, pH 值, 含量) 合格后, 灌装, 采用口服液体药用聚酯瓶包装, 包装规格为 50ml/ 瓶。

[0137] 实施例 6

[0138] 1、处方:

[0139]	盐酸西替利嗪	50g
	甘露醇	6250g
	羟丙基纤维素	1250g
	阿司帕坦	25g
	苯甲酸钠	75g
	磷酸二氢钠	75g
	磷酸氢二钠溶液 (10%)	适量
纯化水 (溶剂)		至 50L (1000 瓶)

[0140] 2、制备工艺步骤

[0141] 2-1) 将纯化水煮沸, 保持 10 分钟, 备用;

- [0142] 2-2) 取煮沸后的水 40L, 冷却至 55℃, 加入阿司帕坦, 搅拌至完全溶解;
- [0143] 2-3) 加入苯甲酸钠, 甘露醇, 羟丙基纤维素, 搅拌溶解后加入盐酸西替利嗪, 继续搅拌至完全溶解;
- [0144] 2-4) 加入磷酸二氢钠, 溶解后, 检测 pH 值, 用质量百分比浓度为 10% 磷酸氢二钠溶液调节 pH 值至 4.4;
- [0145] 2-5) 补加煮沸并冷却至 55℃ 的纯化水至全量, 经 0.22um 滤膜过滤, 制得半成品,
- [0146] 2-6) 半成品检测(检测指标: 性状, pH 值, 含量) 合格后, 灌装, 采用口服液体药用聚酯瓶包装, 包装规格为 50ml/ 瓶。
- [0147] 对照例 1
- [0148] 1、按照如下配比组方

[0149]	组成	用量
	盐酸西替利嗪	15g
	α-环糊精	60g
	蔗糖	70g
	桔子香精	1g
	5% 苯扎溴铵	5ml
	醋酸钠-醋酸溶液 (pH7.0)	适量
	水	至 1000ml

- [0150] 2、制备工艺
- [0151] 将盐酸西替利嗪和 α- 环糊精溶于适量热水中。60℃ 水浴 30min 加入蔗糖和桔子香精, 加醋酸钠 - 醋酸缓冲液和 5% 苯扎氯铵溶液, 加蒸馏水至 1000ml, 然后经 0.22um 滤膜过滤, 检测(检测指标: 性状, pH 值, 含量) 合格后, 灌装。
- [0152] 对照例 2
- [0153] 1、按照如下配比组方

	组成	用量
	盐酸西替利嗪	1000mg
	丙二醇	50g
	丙三醇	50g
	山梨醇	250g
	聚乙二醇 400	100g
[0154]	聚乙烯吡咯烷酮	25g
	泊洛沙姆	25g
	山梨酸	2g
	糖精钠	500mg
	草莓香精	100mg
	柠檬酸-柠檬酸钠	适量
	水	至 1000ml

[0155] 2、制备工艺

[0156] 将盐酸西替利嗪、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇 400、泊洛沙姆溶解于蒸馏水，微热并搅拌溶解，稍冷后加入其他辅料搅拌溶解，用缓冲液调至 pH 值 4.5-6.5，加入蒸馏水至全量，过滤，灭菌，检测（检测指标：性状，pH 值，含量）合格后，灌装。

[0157] 对照例 3

[0158] 1、按照如下配比组方

	组成	用量
	盐酸西替利嗪	1000mg
	丙二醇	100g
	山梨醇	360g
	糖精钠	500mg
[0159]	对羟基苯甲酸甲酯	1000mg
	对羟基苯甲酸丁酯	100mg
	醋酸-醋酸钠	适量
	香蕉香精	500μL
	水	至 1000ml

[0160] 2、制备工艺

[0161] 称取对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丁酯，加入丙二醇，搅拌溶解，得溶液 I；取适量水，加入盐酸西替利嗪、山梨醇、糖精钠、香蕉香精，搅拌使其完全溶解并混合均匀，

得溶液 II, 合并溶液 I 和 II, 加水至全量的 80%, 用醋酸-醋酸钠缓冲液 (pH4.6) 调节至 4.4, 用纯化水定容, 过滤, 灌装。

[0162] 试验例 1 稳定性实验

[0163] 将实施例 4-6、对照例 1-3 制备的盐酸西替利嗪口服溶液进行稳定性实验, 将口服溶液置于温度 $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$, 相对湿度为 $75 \pm 5\%$ 的条件下, 加速试验 6 个月, 考察口服溶液的澄明度、含量、有关物质, 检测方法如下:

[0164] 1) 澄明度

[0165] 参照中国药典 2010 年版二部附录 IX B 检查法, 依法检查。

[0166] 2) pH 值

[0167] 参照中国药典 2010 年版二部附录 VI H 检查法, 依法检查。

[0168] 试验仪器: PHS-2C 上海康仪仪器有限公司

[0169] 3) 含量

[0170] 照高效液相色谱法 (中国药典 2010 年版二部附录 V D) 测定。

[0171] 色谱条件与系统适用性试验用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 以 0.1mol/L 磷酸二氢钾溶液 (用磷酸调节 pH 值至 3.7) - 乙腈 (65 : 35) 为流动相; 检测波长为 232nm。理论板数按盐酸西替利嗪峰计算不低于 2000。

[0172] 测定法精密量取本品适量, 加水稀释制成每 1ml 中含 $50\mu\text{g}$ 的溶液, 作为供试品溶液; 另精密称取盐酸西替利嗪对照品适量, 加水溶解并稀释制成每 1ml 中含 $50\mu\text{g}$ 的溶液, 作为对照品溶液, 精密量取供试品溶液和对照品溶液各 $20\mu\text{l}$, 分别注入液相色谱仪, 记录色谱图, 按外标法以峰面积计算, 即得。

[0173] 4) 有关物质

[0174] 取本品, 用流动相稀释制成每 1ml 中约含盐酸西替利嗪 0.2mg 的供试品溶液与每 1ml 中含 $2\mu\text{g}$ 的对照溶液; 照含量测定项下的色谱条件, 精密量取对照溶液 $20\mu\text{l}$ 注入液相色谱仪, 调节检测灵敏度, 使主成分色谱峰的峰高约为满量程的 20% ~ 30%; 再精密量取供试品溶液与对照溶液各 $20\mu\text{l}$, 分别注入液相色谱仪, 记录色谱图至主成分峰保留时间的 2.5 倍。供试品溶液的色谱图中如有杂质峰, 扣除辅料峰, 单个杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积的 1/2 (0.5%), 各杂质峰面积的和不得大于对照溶液主峰面积 (1%)。

[0175] 检测结果如表 9 所示。

[0176] 表 9 盐酸西替利嗪口服溶液稳定性实验检测结果

[0177]

项目	时间	实施例 4	实施例 5	实施例 6	对照例 1	对照例 2	对照例 3
澄明度	0 天	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清
	加速 6 月	澄清	澄清	澄清	有不溶物	澄清	澄清
口感	0 天	有清凉感, 甜口味适宜	有清凉感, 甜口味适宜	有清凉感, 甜口味适宜	有特殊怪味, 口感差	有草莓甜味, 入口后由甜转苦	有香蕉甜味, 入口后转苦
	加速 6 月	有清凉感, 甜口味适宜	有清凉感, 甜口味适宜	有清凉感, 甜口味适宜	有特殊怪味, 口感较差	有草莓甜味, 苦味较明显	苦味明显
		味适宜	味适宜	味适宜	较差	明显	
pH 值	0 天	4.57	4.48	4.53	4.44	4.50	4.37
	加速 6 月	4.89	4.57	4.46	5.35	4.78	4.94
含量 (%)	0 天	100.10	99.34	99.66	99.56	99.34	99.79
	加速 6 月	98.89	98.65	99.17	97.90	98.55	97.34
有关物质 (总杂) (%)	0 天	0.297	0.288	0.301	0.434	0.327	0.412
	加速 6 月	0.448	0.448	0.484	2.382	1.015	1.743

[0178]

[0179] 稳定性实验检测结果表明：

[0180] 1、联合使用辅料甘露醇和羟丙基纤维素的实施例 4-6 的各检验项目均符合要求，加速试验 6 个月后溶液澄清度合格，没有产生不溶物；具有清凉口感，甜口味适宜；pH 值保持恒定；含量稳定；有关物质（总杂）增长较为缓慢，证明将甘露醇和羟丙基纤维素联合应用可以得到质量稳定的盐酸西替利嗪口服液；

[0181] 2、对照例 1-3 制备的口服溶液的各项检测指标与实施例 4-6 相比，口感较差，pH 值也有明显的变化，主药含量降低明显，有关物质增长显著，总杂均超过 1%，远远高于本发明实施例 4-6 总杂含量。

[0182] 3、因此，本发明可以得到最稳定的西替利嗪口服液，其口感良好，质量可控，有良好的稳定性，辅料甘露醇和羟丙基纤维素能协同作用降低主药盐酸西替利嗪的分解等影响药物稳定性的作用，药物稳定性显著提高，明显降低有关物质（总杂）；并且本发明的口服溶液的制备工艺简单可行，符合大生产的需要，适宜推广。

[0183] 试验例 2 被动过敏反应试验

[0184] 1、试验材料

[0185] 1.1 试验动物

[0186] SD 大鼠，160-180g，雌雄兼用，购自北京维通利华公司，合格证号：SCXK(京)2002-0003；

[0187] 昆明小鼠, 18-25g, 雌雄兼用, 购自北京维通利华公司, 合格证号: SCXK(京)2002-0003;

[0188] 1.2 试验药物

[0189] 本发明实施例 4 制备盐酸西替利嗪口服溶液;

[0190] 对照药物: 对照例 1-3 制备的盐酸西替利嗪口服溶液(1mg/ml);

[0191] 药性对照药物: 扑尔敏片(4mg/片), 用生理盐水配制成 0.5mg/ml 的生理盐水溶液备用;

[0192] 空白对照组: 生理盐水;

[0193] 2、试验方法

[0194] 2.1 制备大鼠抗血清

[0195] 取健康大鼠 6 只, 氢氧化铝凝胶(4%)加入天花粉配成 5mg/ml 的天花粉混悬液, 于每只大鼠的四足掌皮下分别注射 0.1ml 天花粉混悬液, 进行致敏反应, 致敏注射 14d 后, 断头取血, 血液经过低速离心, 分离血清, 制得大鼠抗血清, 备用。

[0196] 2.2 抗原攻击及被动皮肤致敏

[0197] 取 420 只昆明小鼠, 雌雄各半, 首先随机分成 7 个大组, 每组 60 只, 分别为空白对照组; 本发明盐酸西替利嗪口服溶液高剂量组(1mg/ml)、低剂量组(0.5mg/ml); 对照药物组: 即对照例 1 组(1.5mg/ml)、对照例 2 组(1mg/ml)、对照例 3 组(1mg/ml); 阳性药物对照组即扑尔敏片组(0.5mg/ml)。然后将每个大组的小鼠再次随机分为 3 个小组, 每个小组 20 只。

[0198] 每只小鼠的两只耳廓分别皮下注射大鼠抗血清 0.2ml, 在注射大鼠抗血清 40h 后灌胃给予空白对照组小鼠生理盐水, 其他试验组分别给予相应的药物, 在灌胃给药之后分别于 2h、4h、6h, 向各小鼠的尾静脉, 静脉注射 0.25ml 0.5% 依文思蓝溶液(内含天花粉 0.25mg), 注射依文思蓝溶液半小时后将各小组的小白鼠脱臼处死, 剪下耳廓备用。

[0199] 2.3 吸光度测定

[0200] 把剪下的小白鼠耳廓置于试管内, 加入 0.75ml KOH (1mol/L) 溶液, 37℃ 下浸泡过夜(12h), 接着加入 3.5ml H_3PO_4 (0.6mol/L) 溶液和丙酮混合均匀(其中磷酸溶液与丙酮的体积之比为 5:13), 振摇提取, 然后离心处理 15min (转速: 2500r/min), 分离得上清液, 最后测定吸光度(波长 640nm), 计算吸光度和标准差, 比较给药前后和不同给药组的吸光度差异, 测定结果如表 10 所示。

[0201] 表 10 小鼠皮被动皮肤致敏试验的吸光度测定结果

[0202]

[0203]

组别		给药时间		
		2h	4h	6h
空白对照组		0.267±0.078	0.257±0.048	0.261±0.054
本发明口服 溶液组	高剂量组	0.068±0.047	0.095±0.033	0.123±0.046
	低剂量组	0.108±0.031	0.114±0.025	0.151±0.035
对照组	对照例 1 组	0.095±0.054	0.126±0.021	0.145±0.015
	对照例 2 组	0.082±0.032	0.101±0.035	0.142±0.024
	对照例 3 组	0.086±0.015	0.112±0.032	0.152±0.031
阳性药物对照组		0.127±0.067	0.135±0.034	0.143±0.065

[0204] 试验结果表明：

[0205] 1、在给药 4h 后阳性药物对照组、对照例对照组与本发明口服溶液组的吸光度都显著性降低($P < 0.05$),表明盐酸西替利嗪能明显的抑制小鼠耳异种被动皮肤过敏反应所引起的血管通透性增强作用,抗过敏作用显著。

[0206] 2、在给药 4h、6h 后本发明口服溶液高剂量组(主药含量与对照组主药含量类似)的吸光度明显低于对照例 1 ~ 3 组和阳性药物组。表明本发明的溶液抗过敏作用显著优于对照例 1 ~ 3。

[0207] 3、在给药 4h、6h 后本发明口服溶液低剂量组(主药含量低于对照组的主药含量)的吸光度与对照例 1 ~ 3 组和阳性药物组相似。表明本发明方法制备的口服溶液抗过敏作用强,本发明的口服溶液中各组分之间具有相互协同增效的作用,显著提高了主药盐酸西替利嗪的抗过敏功效。

[0208] 因此,本发明的口服溶液处方明确,制备工艺简单,稳定性好,有很好的质量可控性,药效学实验也证明了有明显的抗过敏效果,优于阳性对照组和对照例 1 ~ 3。