

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610031006.0

[51] Int. Cl.

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 3 月 19 日

[11] 公开号 CN 101143138A

[22] 申请日 2006.9.11

[21] 申请号 200610031006.0

[71] 申请人 上海玉安药业有限公司

地址 200137 上海市浦东新区行南路 417 号

[72] 发明人 吴增宝 汪 峰 张尧升 张前珍

金 星

[74] 专利代理机构 上海浦一知识产权代理有限公司

代理人 潘光政

权利要求书 1 页 说明书 5 页

[54] 发明名称

干粉直接压片的氨酚伪麻片

[57] 摘要

本发明涉及一种解热镇痛及非甾体抗炎镇痛药，具体涉及一种用于治疗感冒的干粉直接压片的氨酚伪麻片。该氨酚伪麻片由下述重量份的组分组成：对乙酰氨基酚 500 份、盐酸伪麻黄碱 30 份、微晶纤维素 48 份、气相二氧化硅 5.3 份、预胶化淀粉 48 份。本发明适用于治疗感冒引起的发热、头痛、周身四肢酸痛、鼻塞、流鼻涕、打喷嚏等症状。

1、一种干粉直接压片的氨酚伪麻片，其特征在于，由下述重量份的组分组成：对乙酰氨基酚 500 份、盐酸伪麻黄碱 30 份、微晶纤维素 48 份、气相二氧化硅 5.3 份、预胶化淀粉 48 份。

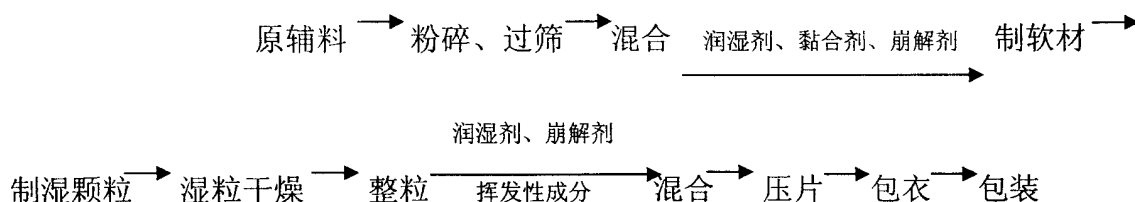
干粉直接压片的氨酚伪麻片

技术领域

本发明涉及一种解热镇痛及非甾体抗炎镇痛药，具体涉及一种用于治疗感冒的干粉直接压片的氨酚伪麻片。

背景技术

氨酚伪麻片（PARACETAMOL AND PSEUDOEPHEDRINE HYDROCHLORIDE COMPOUND TABLETS）是收载于中国药典二部的用于治疗感冒的非处方药，它的疗效好、临床用量大、副作用少，深受广大患者的欢迎。目前我国共有十多家药厂生产氨酚伪麻片，但大多是采用湿法制粒压片配方和工艺生产，其配方为：对乙酰氨基酚（4-ACETAMIDOPHENOL）500g、盐酸伪麻黄碱（DEXTROMETHORPHAN HYDROCHLORIDE）30g、微晶纤维素 90g、羧甲淀粉钠 25g、4%羟丙甲纤维素溶液 120g-160g、硬脂酸镁 3g，共制 1000 片。湿法制粒压片的生产工艺为：



粉末直接压片是指药物粉末与适宜的辅料混合后，不经制粒而直接压片的方法，其优点是生产工序少，设备简单，减少辅料用量，产品崩解或溶出较快，在国外约有 40%的品种采用粉末直接压片工艺。但由于对乙酰氨基酚和盐酸伪麻黄碱细粉的流动性和可压性均比颗粒差，上述湿法制粒压片的氨酚伪麻片配方难以直接用于粉末直接压片。

发明内容

针对对乙酰氨基酚和盐酸伪麻黄碱细粉的流动性和可压性差，难以直接压片的不足，本发明所要解决的技术问题是提出一种适合干粉直接压片的氨酚伪

麻片。该干粉直接压片的氨酚伪麻片的生产工序少，设备简单，减少了辅料用量，产品崩解或溶出较快。

本发明为解决上述技术问题而提出的技术解决方案是：一种干粉直接压片的氨酚伪麻片，由下述重量份的组分组成：对乙酰氨基酚 500 份、盐酸伪麻黄碱 30 份、微晶纤维素 48 份、气相二氧化硅 5.3 份、预胶化淀粉 48 份。

本发明上述干粉直接压片的氨酚伪麻片的步骤采用常规的干粉直接压片法，即根据等量混合原理将上述各组分由少到多分次加入，搅拌至混合均匀，然后直接压片。

相对于现有技术，本发明克服了氨酚伪麻片干粉直接压片中的缺点，与湿法制粒压片相比具有下列优点：（1）药物溶出速度较湿法制粒压片快，20 分钟已基本溶出。（2）本发明对药物（对乙酰氨基酚、盐酸伪麻黄碱）在制备过程中的影响较小。（3）采用干法直接压片制备的样品，有关物质明显少于湿法制粒压片制备的样品。（4）干法直接压片制备的样品在存储过程中较稳定。

具体实施方式

下面结合实施例对本发明作进一步详细描述。

一、制备实施例。

实施例 1

称取对乙酰氨基酚 500g、盐酸伪麻黄碱 30g、微晶纤维素 48g、气相二氧化硅 5.3g、预胶化淀粉 48g，根据等量混合原理将上述各组分由少到多分次加入，搅拌至混合均匀，然后直接压片，共制 1000 片。

实施例 2

称取对乙酰氨基酚 5000g、盐酸伪麻黄碱 300g、微晶纤维素 480g、气相二氧化硅 53g、预胶化淀粉 480g，根据等量混合原理将上述各组分由少到多分次加入，搅拌至混合均匀，然后直接压片，共制 10000 片。

实施例 3

称取对乙酰氨基酚 1000g、盐酸伪麻黄碱 60g、微晶纤维素 96g、气相二氧化硅 10.6g、预胶化淀粉 96g，根据等量混合原理将上述各组分由少到多分次加入，搅拌至混合均匀，然后直接压片，共制 2000 片。

二、效果实施例。

1、溶出速率比较。

测定方法：应用 RCZ-6C 型药物溶出仪，照溶出度测定法(中国药典 2005 年版二部附录 X C 第一法)，以 1000ml 水为溶剂，37℃，转速为 100r.min⁻¹，取样时间为 45min，取溶液适量滤过，取续滤液 20 μl，照含量测定项下的方法测定，计算出每片中对乙酰氨基酚和盐酸伪麻黄碱的溶出量。

氨酚伪麻片于 45min 取样分析，取湿法制粒压片与干法直接压片进行溶出度测定，分别于 5、10、20、30、45min 取样测定，比较结果，如表 1 所示。

表 1

| 溶出量(%) 方法 | | 时间 | | | | |
|--------------|--------|------|------|------|------|------|
| | | 5 | 10 | 20 | 30 | 45 |
| 湿法制粒压片 | 对乙酰氨基酚 | 15.1 | 26.5 | 65.1 | 85.6 | 99.9 |
| | 盐酸伪麻黄碱 | 13.6 | 31.1 | 63.2 | 88.1 | 99.4 |
| 干法直接压片 | 对乙酰氨基酚 | 45.2 | 85.2 | 99.7 | 99.5 | 99.6 |
| | 盐酸伪麻黄碱 | 50.0 | 83.6 | 99.0 | 99.2 | 99.3 |

结果表明，采用干法直接压片，药物溶出速度较湿法制粒压片快，20 分钟已基本溶出。

2、含量测定比较。

含量测定方法：采用高效液相色谱法测定氨酚伪麻片中对乙酰氨基酚和盐酸伪麻黄碱的含量。色谱条件与系统适用性试验 以 C18 柱(5 μm, 4.6mm×150mm)为固定相，以磷酸盐缓冲液(取磷酸氢二钾 6.8g，加水适量使溶解并稀释至 1000ml，加三乙胺 0.3ml，用磷酸调 pH 至 3.5)-甲醇(75: 25)为流动相，检测波长为 215nm，理论板数按盐酸伪麻黄碱峰计应不低于 1200。

取相同批号、相同质量的对乙酰氨基酚、盐酸伪麻黄碱分别按湿法制粒压

片和干法直接压片制备氨酚伪麻片各三批，照含量测定项下的方法测定，结果如表 2 所示。

表 2

| 方法 \ 含量(%) \ 序号 | | 1 | 2 | 3 |
|-----------------|--------|------|------|-------|
| 湿法制粒压片 | 对乙酰氨基酚 | 97.9 | 98.5 | 98.2 |
| | 盐酸伪麻黄碱 | 99.5 | 99.9 | 100.1 |
| 干法直接压片 | 对乙酰氨基酚 | 99.3 | 99.9 | 100.3 |
| | 盐酸伪麻黄碱 | 99.6 | 99.7 | 99.9 |

结果表明：采用干法直接压片，对药物在制备过程中的影响较小。

3、有关物质。

有关物质测定方法：采用高效液相色谱法照含量测定项下的方法测定，计算有关物质。

取相同批号、相同质量的对乙酰氨基酚、盐酸伪麻黄碱分别按湿法制粒压片和干法直接压片制备氨酚伪麻片各三批，照含量测定项下的方法测定有关物质，结果如表 3 所示。

表 3

| 方法 \ 有关物质(%) \ 序号 | | 1 | 2 | 3 |
|-------------------|--|------|------|------|
| 湿法制粒压片 | | 0.89 | 0.95 | 1.01 |
| 干法直接压片 | | 0.56 | 0.70 | 0.49 |

结果表明，采用干法直接压片制备的样品，有关物质明显少于湿法制粒压片制备的样品。

3、稳定性试验。

稳定性考察方法：按中国药典 2005 年版二部附录 XIXC 进行。

分别取氨酚伪麻片湿法制粒制备片和干法直接压片制备片经影响因素试验、加速试验及长期试验，结果如表 4 和表 5 所示。

表 4.湿法制粒压片

| 项目 结果 考察条件 | 包装 | 考察 时 间 | 性状 | 含量/% | | 溶出度/% | | 有关物 质/% |
|------------------|----|-----------|-----|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | | | 对乙酰 氨基酚 | 盐酸伪 麻黄碱 | 对乙酰 氨基酚 | 盐酸伪 麻黄碱 | |
| 光照(4000lx) | 裸置 | 10 天 | 白色片 | 99.1 | 99.5 | 99.6 | 100.0 | 0.89 |
| 室温(17~23℃) | 裸置 | 10 天 | 白色片 | 98.9 | 99.2 | 99.2 | 99.6 | 0.88 |
| 高温(80℃) | 裸置 | 10 天 | 白色片 | 99.0 | 99.6 | 99.5 | 99.5 | 0.81 |
| 高湿(RH92.5%) | 裸置 | 10 天 | 白色片 | 98.1 | 99.1 | 97.5 | 99.3 | 1.25 |
| 加速(40℃RH75%) | 市售 | 6 月 | 白色片 | 97.9 | 99.2 | 97.1 | 99.2 | 1.31 |
| 长期(25℃RH60%) | 市售 | 36 月 | 白色片 | 98.1 | 98.9 | 98.2 | 99.0 | 1.08 |

表 5.干法直接压片

| 项目 结果 考察条件 | 包装 | 考察 时 间 | 性状 | 含量/% | | 溶出度/% | | 有关物 质/% |
|------------------|----|-----------|-----|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | | | 对乙酰 氨基酚 | 盐酸伪 麻黄碱 | 对乙酰 氨基酚 | 盐酸伪 麻黄碱 | |
| 光照(4000lx) | 裸置 | 10 天 | 白色片 | 99.3 | 99.8 | 99.1 | 99.5 | 0.55 |
| 室温(17~23℃) | 裸置 | 10 天 | 白色片 | 99.5 | 99.4 | 99.4 | 99.4 | 0.59 |
| 高温(80℃) | 裸置 | 10 天 | 白色片 | 99.1 | 99.6 | 99.5 | 99.7 | 0.62 |
| 高湿(RH92.5%) | 裸置 | 10 天 | 白色片 | 99.1 | 99.3 | 98.9 | 99.4 | 1.05 |
| 加速(40℃RH75%) | 市售 | 6 月 | 白色片 | 99.4 | 99.3 | 99.1 | 99.1 | 1.01 |
| 长期(25℃RH60%) | 市售 | 36 月 | 白色片 | 98.6 | 98.8 | 98.7 | 98.9 | 0.88 |

结果表明，干法直接压片制备的样品在存储过程中较稳定。