

[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 200810105085.4

[51] Int. Cl.

A61K 31/4402 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 9 月 17 日

[11] 公开号 CN 101264080A

[22] 申请日 2008.4.25

[21] 申请号 200810105085.4

[71] 申请人 北京阜康仁生物制药科技有限公司

地址 100070 北京市丰台区富丰路 4 号
A1603

[72] 发明人 严轶东

权利要求书 1 页 说明书 6 页

[54] 发明名称

一种含有右旋氯苯那敏的药用组合物及其制备方法

[57] 摘要

本发明提供了一种含有右旋氯苯那敏的组合物，以右旋氯苯那敏及其药用盐与另一种或多种选自非甾体抗炎药、麻黄碱、咖啡因、氢溴酸右美沙芬、枸橼酸喷托维林、愈创木酚甘油醚、盐酸溴己新、人工牛黄、盐酸金刚烷胺、氨茶碱、葡萄糖酸锌等为活性成分和药用载体形成的组合物。以上组合物开发的口服制剂包括颗粒剂、片剂、胶囊、分散片、咀嚼片、泡腾片、口腔崩解片、口含片、干混悬等任何固体剂型。

1. 一种含有右旋氯苯那敏的组合物，其特征在于，是以右旋氯苯那敏及其药用盐与另一种或多种选自非甾体抗炎药、麻黄碱、咖啡因、氢溴酸右美沙芬、枸橼酸喷托维林、愈创木酚甘油醚、盐酸溴己新、人工牛黄、盐酸金刚烷胺、氨茶碱、葡萄糖酸锌等为活性成分和药用载体形成的组合物。
2. 权利要求 1 所述的组合物，其特征在于，右旋氯苯那敏的药用盐优选马来酸盐。
3. 权利要求 1 所述的组合物，其特征在于，非甾体抗炎药优选对乙酰氨基酚、氨基比林、贝诺酯、阿司匹林、双氯芬酸钠等。
4. 权利要求 1 所述的组合物，其特征在于，麻黄碱还包括其光学异构体、衍生物及其它们的药用盐。
5. 权利要求 1 所述的组合物，其特征在于，右旋氯苯那敏及其药用盐的单位药用剂量为 0.2-10mg，优选 2mg。
6. 权利要求 1 所述的组合物，其特征在于，其优选组合物有，马来酸右旋氯苯那敏+对乙酰氨基酚(A)、马来酸右旋氯苯那敏+盐酸伪麻黄碱(B)、马来酸右旋氯苯那敏+对乙酰氨基酚+盐酸伪麻黄碱(C)、马来酸右旋氯苯那敏+对乙酰氨基酚+盐酸伪麻黄碱+氢溴酸右美沙芬(D)、马来酸右旋氯苯那敏+金刚烷胺+对乙酰氨基酚+人工牛黄+咖啡因(E)、马来酸右旋氯苯那敏+氯苯那敏+葡萄糖酸锌(F)、马来酸右旋氯苯那敏+愈创甘油醚+枸橼酸喷托维林(G)。
7. 权利要求 1 所述的组合物，其特征在于，可制成口服制剂。
8. 权利要求 1 所述的组合物，其特征在于，口服制剂包括颗粒剂、片剂、胶囊、分散片、咀嚼片、泡腾片、口腔崩解片、口含片、干混悬等任何固体剂型。
9. 权利要求 1 所述的组合物用于治疗各种类型的感冒及缓解其症状。

一种含有右旋氯苯那敏的药用组合物及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种含有右旋氯苯那敏的组合物及其制备方法，属于医药技术领域。

背景技术

感冒是一种急性传染性鼻炎，俗称“伤风”。是由呼吸道病毒引起的，其中以冠状病毒和鼻病毒为主要致病病毒。病毒从呼吸道分泌物中排出并传播，当机体抵抗力下降，如受凉、营养不良、过度疲劳、烟酒过度、全身性疾病及鼻部本身的慢性疾病影响呼吸道畅通等，容易诱发感染。感冒发作后继发细菌感染。感冒起病时鼻内有干燥感及痒感、打喷嚏、全身不适或有低热，以后渐有鼻塞、咳嗽、嗅觉减退、流大量清水鼻涕、鼻粘膜充血、水肿、有大量清水样或脓性分泌物等。因为目前尚无治疗感冒的特效手段，加上它有自愈趋向，所以，感冒治疗的目的是，对症处理，减轻症状，缩短病程，促进早日康复。治疗方法，包括非药物治疗和药物治疗两方面。药物治疗主要包括对发热的处理、对症治疗及抗病毒。

近20年以来随着药学研究工作的深入，已表明药物对映体的立体选择性的不同，使其与各受体的亲和力不同而导致药理作用的极大差异。如熟知的DL-(+)-氯霉素的疗效仅为D-(-)氯霉素的一半；普萘洛尔L-异构体的药物活性比D-异构体大100倍。利用“手性”技术，人们可以有效地将药物中不起作用或有毒副作用的成分剔除，生产出具有单一定向结构的纯手性药物，从而让药物成分更纯，在治疗疾病时疗效更快、疗程更短。因此，手性药物的研究目前已成为国际新药研究的新方之一。

氯苯那敏为组织胺H₁受体拮抗剂，本品能对抗过敏反应（组胺）所致的毛细血管扩张，降低毛细血管的通透性，缓解支气管平滑肌收缩所致的喘息，本品抗组胺作用较持久，也具有明显的中枢抑制作用，能增加麻醉药、镇痛药、催眠药和局麻药的作用。本品主要在肝脏代谢。本品适用于皮肤过敏症：荨麻疹、湿疹、皮炎、药疹、皮肤瘙痒症、神经性皮炎、虫咬症、日光性皮炎。也可用于过敏性鼻炎，药物及食物过敏。氯苯那敏的右旋体，作用机理、用途同氯苯那敏。但作用效能强一倍，用量小，副作用少。

发明内容

本发明涉及的是一种右旋的氯苯那敏光学异构体。而且这种光学异构体通常则以马来酸盐的形式存在。

因为右旋体氯苯那敏虽然与消旋体氯苯那敏具有相同的作用机制，但是其效能则更强。因此，在采用右旋氯苯那敏与其它的药物进行组方形成新的复方制剂时，可以获得更好的协同作用。

这些组方是以右旋氯苯那敏及其药用盐与另一种或多种选自非甾体抗炎药、麻黄碱、咖啡因、氢溴酸右美沙芬、枸橼酸喷托维林、愈创木酚甘油醚、盐酸溴己新、人工牛黄、

盐酸金刚烷胺、氨茶碱、葡萄糖酸锌等为活性成分和药用载体形成的组合物。

所形成组合物优选为：马来酸右旋氯苯那敏+对乙酰氨基酚、马来酸右旋氯苯那敏+盐酸伪麻黄碱、马来酸右旋氯苯那敏+对乙酰氨基酚+盐酸伪麻黄碱、马来酸右旋氯苯那敏+对乙酰氨基酚+盐酸伪麻黄碱+氢溴酸右美沙芬、马来酸右旋氯苯那敏+金刚烷胺+对乙酰氨基酚+人工牛黄+咖啡因、马来酸右旋氯苯那敏+氯苯那敏+葡萄糖酸锌、马来酸右旋氯苯那敏+愈创甘油醚+枸橼酸喷托维林。

以上描述的组方制剂描述中，麻黄碱还包括其光学异构体、衍生物及其它们的药用盐。非甾体抗炎药优选对乙酰氨基酚、氨基比林、贝诺酯、阿司匹林、双氯芬酸钠等。

在这些与其它化合物形成的组方制剂中，单位右旋氯苯那敏及其药用盐的单位药用剂量为 0.5-8mg，优选 2mg。

这种具有特异性旋光的氯苯那敏化合物，与其它药物进行组方应用时，加入一些必要的药学可接受的材料后，可以将其制备成药物制剂。这些药物制剂优选为口服制剂。

这些口服制剂包括颗粒剂、片剂、胶囊、分散片、咀嚼片、泡腾片、口腔崩解片、口含片、干混悬等任何可供选择的合理的固体剂型。

这些组合物用于治疗各种类型的感冒

具体实施方式

通过以下实例对本发明所述的组合物进行进一步说明，但并不仅限于此实施例。

实施例 1、马来酸右旋氯苯那敏+对乙酰氨基酚片剂

组分	用量
马来酸右旋氯苯那敏	2g
对乙酰氨基酚	125g
微晶纤维素	90g
CMS-Na	5g
微粉硅胶	1g
共制成	1000 片

制备方法：

将对乙酰氨基酚、微晶纤维素分别过 80 目筛，混合均匀，备用；另取 50%乙醇溶液适量，加入马来酸右旋氯苯那敏使溶解，用此溶液作为粘合剂制软材，24 目筛制粒，50℃干燥，20 目筛整粒，加入微粉硅胶、CMS-Na，混合均匀后采用适宜冲模压制片剂，即得。如果给上述片剂进行包衣，则得到包衣片剂，可为薄膜衣片、肠溶片等

实施例 2、马来酸右旋氯苯那敏+对乙酰氨基酚+盐酸伪麻黄碱+氢溴酸右美沙芬咀嚼片处方：

组分	用量
马来酸右旋氯苯那敏	1g
对乙酰氨基酚	160g

盐酸伪麻黄碱	15g
氢溴酸右美沙芬	5g
山梨醇	200g
甜橙粉末香精	15g
微粉硅胶	3g
共制成	1000 片

制备方法:

将对乙酰氨基酚、盐酸伪麻黄碱、氢溴酸右美沙芬均过 80 目筛, 与山梨醇混合均匀后, 取 50% 乙醇溶液适量, 加入马来酸右旋氯苯那敏使之溶解, 作为粘合剂制软材, 24 目筛制粒, 50℃干燥, 20 目筛整粒。加入甜橙粉末香精、微粉硅胶混合均匀, 压片, 即得。

实施例 3、马来酸右旋氯苯那敏+盐酸伪麻黄碱分散片

组分	用量
马来酸右旋氯苯那敏	4g
盐酸伪麻黄碱	60g
微晶纤维素	150g
PPVP	12g
L-HPC	3g
甜菊苷	4g
甜橙香精	10g
微粉硅胶	1g
75% 乙醇溶液	适量
共制成	1000 片

制备方法:

将盐酸伪麻黄碱、微晶纤维素分别过 80 目筛, 采用等量递增法混合均匀, 备用; 取 50 % 乙醇溶液适量, 加入马来酸右旋氯苯那敏使之溶解, 作为粘合剂制软材, 16 目筛制粒, 干燥, 20 目筛整粒, 加入其他的矫味剂、甜味剂、助流剂、崩解剂等混合均匀, 压片, 即得。

实施例 4、马来酸右旋氯苯那敏+金刚烷胺+对乙酰氨基酚+人工牛黄+咖啡因颗粒剂处方:

组分	用量
马来酸右旋氯苯那敏	2g
金刚烷胺	50g
对乙酰氨基酚	150g
人工牛黄	10g

咖啡因	15g
木糖醇	90g
甜菊苷	4.5g
微粉硅胶	2.5g
共制成	1000 袋

制备方法:

将金刚烷胺、对乙酰氨基酚、人工牛黄、咖啡因、木糖醇分别过 80 目筛,混合均匀;取 50%乙醇溶液适量,加入马来酸右旋氯苯那敏使溶解,用此溶液作为粘合剂制软材,16 目筛制粒,50℃干燥,16 目筛整粒,加入微粉硅胶混合均匀后装袋,即得

实施例 5、马来酸右旋氯苯那敏+布洛芬+葡萄糖酸锌胶囊

处方:

组分	用量
马来酸右旋氯苯那敏	2g
布洛芬	150g
葡萄糖酸锌	100g
淀粉	30g
硬脂酸镁	5g
共制成	1000 粒

制备方法:

将葡萄糖酸锌、布洛芬均过 80 目筛,与淀粉混合均匀后,备用;另取 50%乙醇溶液适量,加入马来酸右旋氯苯那敏使溶解,用此溶液作为粘合剂制软材,24 目筛制粒,50℃干燥,20 目筛整粒,加入硬脂酸镁,混合均匀,分装,即得。

所用胶囊壳可为普通胶囊,也可为肠溶胶囊。

实施例 6、马来酸右旋氯苯那敏+愈创甘油醚+枸橼酸喷托维林口腔崩解片

组分	用量
马来酸右旋氯苯那敏	3g
愈创甘木酚油醚	150g
枸橼酸喷托维林	15g
微晶纤维素	150g
甘露醇	30g
甜菊苷	4.5g
L-HPC	30g
共制成	1000 片

制备方法:

将甘露醇、愈创甘木酚油醚、枸橼酸喷托维林、微晶纤维素过 60 目筛,混合均匀,备

用；另取 50%乙醇溶液适量，加入马来酸右旋氯苯那敏使溶解，用此溶液作为粘合剂制软材，24 目筛制粒，50℃干燥，20 目筛整粒，将甜菊苷、桔子香精、L-HPC 混合均匀，压片，即可。

实施例 7、马来酸右旋氯苯那敏+对乙酰氨基酚滴丸

组分	用量
马来酸右旋氯苯那敏	2g
对乙酰氨基酚	125g
PEG6000	30g
Ploxamer 188	4.8g
共制成	1000 粒

制备方法：

将马来酸右旋氯苯那敏和对乙酰氨基酚过 80 目筛，备用；另将 PEG6000、Ploxamer 188 混合后加热至约 60℃使熔融；将马来酸右旋氯苯那敏和对乙酰氨基酚加至熔融液中搅拌均匀，移至滴斗中，保温约 60℃，调节滴头大小，以-25℃的二甲基硅油为冷却相，进行滴制，过滤，洗涤、选丸，即可。

实施例 8、马来酸右旋氯苯那敏+盐酸伪麻黄碱干混悬剂

组分	用量
马来酸右旋氯苯那敏	4g
盐酸伪麻黄碱	60g
蔗糖	500g
HPMC	10g
山梨醇	410g
二氧化硅	16g
共制成	1000 袋

制备方法：

先将盐酸伪麻黄碱、蔗糖、山梨醇等均过 80 目筛，并混合均匀，马来酸右旋氯苯那敏用无水乙醇溶解后，以此为粘合剂进行制软材，40 目筛制粒，干燥，采用 50 目筛整粒，所得细粒剂中加入 HPMC、二氧化硅并混合均匀，每袋 1 克分装，即可。

实施例9、临床试验：

1、研究对象：

感冒患者140例。人选标准：① 年龄18~65岁，性别不限；②具有发热体温(37.8~39℃)、头痛、咽痛、鼻塞、流涕、喷嚏等症状(其中至少2种症状)，临床诊断为普通感冒者；③ 出现上述症状时间不超过48小时者；④ 白细胞 $\leq 12 \times 10^9 / L$ ；⑤ 受试者妊娠试验阴性(育龄妇女)；⑥合并严重肾、肝、心脏、内分泌、消化、神经或精神系统疾病者，患有慢性呼吸

系统疾病急性发作期者，甲状腺疾病、糖尿病、冠心病、心血管疾病、前列腺肥大、高血压、眼压增高者除外。

2、治疗方法：

将140例随机分成对照组和A、B、C、D、E、F治疗组，每组20例。对照组服用双扑伪麻片，每次1片，每日3次，疗程3~5天。治疗组均服用一次服用一个单位剂量，一日3次，疗程3~5天。共有136例感冒患者完成临床研究，治疗组118例，对照组18例。

3、疗效评定标准：

参照《中药新药临床研究指导原则》，根据各症状的重要性进行量化分级评分，见表1。除表1所列评分标准外，体温<37. 1℃ 为0分，37. 1~37. 9℃为2分，38~38. 5℃为4分，体温>38. 5℃为6分。以治疗前后症状总积分变化进行疗效评定。痊愈：治疗5天以内体温恢复正常，症状总积分下降≥95%。显效：治疗5天以内体温恢复正常，症状总积分下降70 ~95% 。进步：治疗5天以内体温较以前降低，症状总积分下降30 ~70% 。无效：治疗5天以内体温未降低或升高，症状总积分下降<30%。

表1 根据症状分级评分标准

症状	0分	1分	2分	3分
头痛	无头痛	轻微头痛，时作时止	头痛较重，持续不断	头痛重，不能坚持工作
咽痛	无咽痛	咽干，微痛	咽痛	咽喉疼痛重
鼻塞	无鼻塞	有堵塞感，声重	鼻塞时有时无	鼻塞持续不断
流涕	无流涕	偶有流涕	时流清涕	持续流涕
喷嚏	无喷嚏症状	偶尔打喷嚏	时有打喷嚏	频繁打喷嚏

4、结果

临床疗效情况 与对照组相比较，各治疗组疗效及不良反应发生率比较差异有统计学意义(P< 0. 05)，见表2

表2 治疗组和对照组临床疗效及不良反应情况分析

组别	例数	痊愈	显效	进步	无效	有效率 (%)	不良反应例数	不良反应发生率 (%)
对照组	18	9	6	3	0	83. 3	2	10
A	20	11	8	1	0	95. 0	0	0
B	19	8	11	0	0	100	2	5
C	20	13	6	1	0	95. 0	0	0
D	19	14	3	2	0	89. 5	1	5
E	20	9	10	1	0	95. 0	2	0
F	20	12	6	2	0	90. 0	0	0