



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103191080 A

(43) 申请公布日 2013.07.10

(21) 申请号 201310143460.5

A61P 1/16(2006.01)

(22) 申请日 2013.04.24

(71) 申请人 程刚

地址 100176 北京市经济技术开发区中和街
22 号

(72) 发明人 程刚

(51) Int. Cl.

A61K 9/46(2006.01)

A61K 31/198(2006.01)

A61K 47/40(2006.01)

A61K 47/36(2006.01)

A61K 47/22(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

A61P 11/06(2006.01)

A61P 39/02(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 31/18(2006.01)

A61P 25/28(2006.01)

A61P 25/16(2006.01)

权利要求书1页 说明书13页

(54) 发明名称

一种乙酰半胱氨酸泡腾片

(57) 摘要

本发明涉及乙酰半胱氨酸泡腾片,其组成包
含:乙酰半胱氨酸、保护剂、填充剂、酸源、碳源、
崩解剂、矫味剂、甜味剂、隔离剂、润滑剂。

1. 本发明的乙酰半胱氨酸泡腾片,其组成包含:乙酰半胱氨酸、保护剂、填充剂、酸源、碳源、崩解剂、矫味剂、甜味剂、隔离剂、润滑剂。
2. 本发明的乙酰半胱氨酸泡腾片,其组成还包含:缓释剂。
3. 本发明的乙酰半胱氨酸泡腾片,其保护剂是由于巯基保护剂和环糊精组成;巯基保护剂选自维生素E,维生素C,壳聚糖,甲壳素;环糊精选自 α -环糊精、 β -环糊精和 γ -环糊精中的任意组合。
4. 本发明的乙酰半胱氨酸泡腾片,其填充剂选自微晶纤维素、甘露醇、乳糖、复合乳糖、山梨醇、糊精、水溶性淀粉中的任意组合。
5. 本发明的乙酰半胱氨酸泡腾片,其酸源选自柠檬酸、苹果酸、己二酸、酒石酸、富马酸中的任意组合。
6. 本发明的乙酰半胱氨酸泡腾片,其碳源选自碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾中的任意组合。
7. 本发明的乙酰半胱氨酸泡腾片,其崩解剂选自低取代羟丙基纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基淀粉钠、羟丙基甲基纤维素中的任意组合。
8. 本发明的乙酰半胱氨酸泡腾片,其矫味剂选自橙味香精、鲜橙香精、桔子香精、柠檬香精、薄荷脑中的任意组合。
9. 本发明的乙酰半胱氨酸泡腾片,其甜味剂为甜菊糖甙、阿斯巴甜中的任意组合。

一种乙酰半胱氨酸泡腾片

技术领域

[0001] 本发明涉及药物制剂领域,具体为涉及乙酰半胱氨酸泡腾片,本发明的产品涉及治疗和预防多种呼吸道疾病如慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘、急性呼吸窘迫综合症、肺间质纤维化等,还涉及治疗和预防药物中毒及重金属中毒、动脉粥样硬化、肿瘤、艾滋病、老年性痴呆、帕金森病以及吸烟损害、各种肝脏疾病等。

背景技术

[0002] 乙酰半胱氨酸 (ACETYLCYSTEINE),化学名为 N-乙酰基-L-半胱氨酸,外观为白色结晶粉末,熔点 109-111℃,易溶于水和乙醇。有类似蒜的臭气,味酸,有吸湿性,乙酰半胱氨酸在国内已有片剂、喷雾剂、颗粒剂、粉剂上市。喷雾剂局部作用于气管,吸入时有一定刺激性,使支气管有烧灼感,可引起咳嗽、恶心、呕吐、口臭等。虽然,片剂、颗粒剂、粉剂的刺激性比喷雾剂要轻微一些,但是,这种臭气依然会引起儿童和过敏体质人群的排斥。

[0003] 乙酰半胱氨酸为还原型谷胱甘肽 (GSH) 的前体,属体内氧自由基清除剂。其肝脏保护作用的机制尚不十分清楚,可能与维持或恢复谷胱甘肽水平有关。

[0004] 乙酰半胱氨酸的药理作用机制是:

[0005] 稀释痰液作用:乙酰半胱氨酸其化学结构中的巯基可使痰液中黏蛋白的双硫键断裂,直接降解黏液的黏稠度。

[0006] 调节痰液分泌:乙酰半胱氨酸可促进溶胶层的分泌。溶胶层就像黏痰和气道上皮之间的一层润滑剂,使得黏痰在气道的黏附力降低,有利于排出。

[0007] 改善并增强纤毛运动:由于蛋白性液体和炎症细胞产物的作用,特别是嗜酸细胞的主要碱性蛋白的损伤,纤毛运动发生障碍,特别是受到细菌、病毒感染时,可增加纤毛清除率,改善呼吸道的廓清能力,促进痰液排出。

[0008] 减少细胞外胱氨酸转化为半胱氨酸的作用:刺激谷胱甘肽 (GSH) 合成,增强 GSH-S-基转移酶的活性,促进解毒以及对氧自由基反应的直接作用。体内及体外的证据均提示,乙酰半胱氨酸能提高细胞内 GSH 的生物合成。在体内,提高红细胞、肝细胞、肺脏细胞的细胞内 GSH 的水平以及补充实验性 GSH 贮存的耗损,改善血液动力学和氧输送能力,扩张微循环发挥肝脏保护作用。

[0009] 英国专利 GB21927901987 公开了乙酰半胱氨酸组合物,将乙酰半胱氨酸与处方量的柠檬酸、阿斯巴甜一起混合进行制粒,再加入碳酸氢钠和香精粉混匀,压片。

[0010] 美国专利 US6066335 公开了一种乙酰半胱氨酸泡腾片,该泡腾片配方为:乙酰半胱氨酸、阿斯巴甜、樱桃香精、丙二醇、柠檬酸、碳酸氢钠、硬脂酸镁,工艺为:乙酰半胱氨酸与阿斯巴甜、樱桃香精混和 3 分钟,用丙二醇作为粘合剂制粒,干燥后,在小于 25% 的湿度环境下,再与柠檬酸、碳酸氢钠混合 10 ~ 15 分钟,最后加硬脂酸镁混匀,压片。

[0011] 美国专利 US5762951 公开了一种乙酰半胱氨酸泡腾片,该泡腾片配方为:乙酰半胱氨酸、经过喷雾干燥的柠檬酸一钠、碳酸氢钠、微粒化的脂肪酸、聚乙二醇 6000、硬脂酰醇富马酸钠、适量的调味剂,其中碱和有机酸控制了粒径,并且有机酸经过了处理,喷雾干燥

或微粒化。工艺为：直接压片。

[0012] 中国专利 CN102233139A 公开了一种乙酰半胱氨酸泡腾片，该泡腾片配方为：乙酰半胱氨酸 2～6 份，有机酸 3.2～13 份，碳酸氢钠 3～9.5 份，填充剂 1.5～13.5 份，无水乙醇 3～4 份，PVPK300.2～0.6 份，甘油 0.05～0.25 份，氯化钠 0.05～0.35 份，香精 0.1～0.75 份，甜味剂 0.1～0.4 份，润滑剂 0.15～1.55 份。

[0013] 中国专利 CN101947211A 公开了一种乙酰半胱氨酸泡腾片，该泡腾片配方为：1. 一种乙酰半胱氨酸泡腾片，其特征是由 5-35% 重量的乙酰半胱氨酸、30-70% 重量的泡腾剂、0-25% 重量的填充剂、0-3% 重量的粘合剂、0-5% 重量的润滑剂、0.5-2% 重量的甜味剂、0-10% 重量的芳香剂、0.3-2% 重量的隔离剂组成。

[0014] 专利申请面临的问题是：不能有效地抑制乙酰半胱氨酸的味道，喷雾干燥或微粒化都要增加新的设备和操作工序，增加了配方难度，工艺采用的是直接压片，需要专用的直接压片机，车间常用的压片机不能满足该工艺的生产条件，制备时往往会产生吊冲、粘冲等现象，长期的放置过程中也会出现包装胀气等现象。此外，乙酰半胱氨酸直接与二氧化碳源接触，将发生中和反应，从而降低泡腾的效果。

发明内容

[0015] 本发明的目的是提供一种乙酰半胱氨酸泡腾片。

[0016] 本发明利用保护剂的特性，包裹乙酰半胱氨酸，从而使得乙酰半胱氨酸与二氧化碳源相互隔离，同时又起到了润滑颗粒的作用，有效地防止了压片过程中由于酸碱反应所引起的吊冲、粘冲的产生，同时也避免了成品在储存过程中的酸碱反应。

[0017] 本发明利用矫味剂的特性，减少乙酰半胱氨酸泡腾片的刺激性的味道。

[0018] 通过上述措施使产品的质量的问题得到了很好的控制，有效地降低了产品的毒副作用，使用更安全，能更佳地发挥药物的疗效。

[0019] 本发明的乙酰半胱氨酸泡腾片，其组成包含：乙酰半胱氨酸、保护剂、填充剂、酸源、碳源、崩解剂、矫味剂、甜味剂、隔离剂、润滑剂。

[0020] 本发明的乙酰半胱氨酸泡腾片，其组成还包含：缓释剂。

[0021] 本发明的乙酰半胱氨酸泡腾片，其保护剂是由于巯基保护剂和环糊精组成；巯基保护剂选自维生素 E，维生素 C，壳聚糖，甲壳素；环糊精选自 α -环糊精、 β -环糊精和 γ -环糊精中的任意组合。

[0022] 本发明的乙酰半胱氨酸泡腾片，其填充剂选自微晶纤维素、甘露醇、乳糖、复合乳糖、山梨醇、糊精、水溶性淀粉中的任意组合。

[0023] 本发明的乙酰半胱氨酸泡腾片，其酸源选自柠檬酸、苹果酸、己二酸、酒石酸、富马酸中的任意组合。

[0024] 本发明的乙酰半胱氨酸泡腾片，其碳源选自碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾中的任意组合。

[0025] 本发明的乙酰半胱氨酸泡腾片，其崩解剂选自低取代羟丙基纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基淀粉钠、羟丙基甲基纤维素中的任意组合。

[0026] 本发明的乙酰半胱氨酸泡腾片，其矫味剂选自橙味香精、鲜橙香精、桔子香精、柠檬香精、薄荷脑中的任意组合。

[0027] 本发明的乙酰半胱氨酸泡腾片,其甜味剂为甜菊糖甙、阿斯巴甜中的任意组合。

[0028] 本发明的乙酰半胱氨酸泡腾片,其隔离剂选自聚乙二醇 6000、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 2000、二甲基硅油中的任意组合。

[0029] 本发明的乙酰半胱氨酸泡腾片,其润滑剂选自硬脂酸镁、微粉硅胶中的任意组合。

[0030] 本发明的乙酰半胱氨酸泡腾片,其缓释剂选自肠溶高分子材料选自:丙烯酸树脂、醋酸纤维素酞酸酯、羟丙基纤维素酞酸酯、聚乙烯醇酞酸酯、甲基丙烯酸共聚物、醋酸纤维素苯三酸酯中的任意组合。

[0031] 本发明的乙酰半胱氨酸泡腾片的制备工艺包含:

[0032] 制备工艺包含两种分散片:一种快速在水中分散,形成分散体系;另一种可直接在口中崩解,即口腔崩解片。后者更因其不需要喝水即可吞服,使患者容易服用和吸收受到老年人和吞咽困难患者的青睐。其主要制备方法为冻干法(Zydis 法)、湿法制粒工艺和粉末直接压片法(Orasolv 法),其中粉末直接压片法因其工艺简单而被研究与应用较多。但是,本发明为了避免乙酰半胱氨酸与碳源发生化学变化,为了避免湿法制粒导致的水分含量过高造成的粘冲等情况,优选采用冻干法,当然,也可以采用本领域的其他制备工艺。

[0033] 乙酰半胱氨酸和巯基保护剂和环糊精的水溶液或乙醇水溶液在加热熔化后,通过搅拌或超声混合使熔化的乙酰半胱氨酸和巯基保护剂完全均匀分散于环糊精的溶液中,也可以先加热环糊精的溶液至一定温度再加入乙酰半胱氨酸和巯基保护剂。

[0034] 本发明的乙酰半胱氨酸泡腾片的制备工艺包含:

[0035] 将 β -环糊精溶于处方量的水或乙醇水溶液中,加入乙酰半胱氨酸和巯基保护剂,然后加热混合液,继续加热至 40 ~ 60℃,然后使用超声匀质机,保温超声,制得均匀混合溶液;

[0036] 预冻:将冷却至室温或室温以下的样品置于冻干机搁板上,开启冻干机板层制冷,使搁板温度迅速从室温降至 -12 ~ -8℃,保持这个温度 5 ~ 10min,然后启动全部制冷系统以最快冷却速度使样品冻结,使温度降至 -60 ~ -35℃,保温 2 ~ 8 小时;

[0037] 升华干燥:待产品完全冻结实后,开启冷凝器使温度降至 -40℃ 以下,开始抽真空,真空状态下逐步升高温度至 -5℃,使样品中水分基本冻干;

[0038] 解析干燥:冻干中的水线到达样品底部后,继续在真空状态下升温至 30℃ 左右,并在此温度下保温一段时间,冻干结束,得乙酰半胱氨酸和巯基保护剂的环糊精包合物。

[0039] 矫味剂包合物的制备:取 β -环糊精,加入水,在搅拌中加入矫味剂,搅拌,预冻:将冷却至室温或室温以下的样品置于冻干机搁板上,开启冻干机板层制冷,使搁板温度迅速从室温降至 -12 ~ -8℃,保持这个温度 5 ~ 10min,然后启动全部制冷系统以最快冷却速度使样品冻结,使温度降至 -60 ~ -35℃,保温 2 ~ 8 小时;升华干燥:待产品完全冻结实后,开启冷凝器使温度降至 -40℃ 以下,开始抽真空,真空状态下逐步升高温度至 -5℃,使样品中水分基本冻干;解析干燥:冻干中的水线到达样品底部后,继续在真空状态下升温至 30℃ 左右,并在此温度下保温一段时间,冻干结束,得矫味剂包合物。

[0040] 本发明的乙酰半胱氨酸泡腾片的制备工艺包含:

[0041] 将环糊精包合物、微晶纤维素等填充剂、羟丙基纤维素等崩解剂、酸源、碳源混匀,加入聚维酮乙醇溶液等粘合剂,制粒,干燥,加入硬脂酸镁等润滑剂、矫味剂、或甜味剂、或隔离剂,混匀,压片,即得。

[0042] 本发明的乙酰半胱氨酸泡腾片的制备工艺包含：

[0043] 将环糊精包合物、微晶纤维素等填充剂、羟丙基纤维素等崩解剂、酸源、碳源混匀，加入聚维酮乙醇溶液等粘合剂，制粒，干燥，加入硬脂酸镁等润滑剂、矫味剂包合物、或甜味剂、或隔离剂，混匀，压片，即得。

[0044] 本发明的乙酰半胱氨酸泡腾片的制备工艺包含：

[0045] 将聚乙二醇通过微波熔融后，分别加入酸源、碳源，进行熔体喷雾；从流化床中释放颗粒产物并通过 0.7mm 或 1.0mm 的筛子进行人工筛选。分别得到聚乙二醇包埋的酸源、或、聚乙二醇包埋的碳源。

[0046] 将乙酰半胱氨酸+缓释剂+巯基保护剂的环糊精包合物、微晶纤维素、羟丙基纤维素、矫味剂包合物、聚乙二醇包埋的酸源、聚乙二醇包埋的碳源、甜菊糖甙、硬脂酸镁，粉碎、过筛、干燥备料，然后按配方比例称取各组分，在温度 15-25℃，相对湿度 20-40% 的环境下压片。

具体实施方式：

[0047] 下面的实施例，用于进一步说明和描述本发明，但并不意味着本发明仅限于此。实施例中取值为本发明所述范围的任意组合具体数值，均为可实施。

[0048] 实施例 1：乙酰半胱氨酸泡腾片的制备

[0049] 1、原料组成：

[0050] 乙酰半胱氨酸 50 克

[0051] 丙烯酸树脂 25 克

[0052] 维生素 E 2 克

[0053] β -环糊精 100 克

[0054] 微晶纤维素 200 克

[0055] 柠檬酸 300 克，聚乙二醇 4000 30 克

[0056] 碳酸氢钠 200 克，聚乙二醇 4000 20 克

[0057] 羟丙基纤维素 20 克

[0058] 薄荷脑 3 克， β -环糊精 15 克

[0059] 甜菊糖甙 3 克

[0060] 硬脂酸镁 3 克

[0061] 按照以上原料组成比例和先后次序进行制备：

[0062] 第 1 步

[0063] 将 β -环糊精溶于适量的 60% 的乙醇水溶液中，加入乙酰半胱氨酸、缓释剂丙烯酸树脂和巯基保护剂维生素 E，然后加热混合液，继续加热至 40℃，然后使用超声匀质机，保温超声，制得均匀混合溶液；

[0064] 预冻：将冷却至室温或室温以下的样品置于冻干机搁板上，开启冻干机板层制冷，使搁板温度迅速从室温降至 -12℃，保持这个温度 5min，然后启动全部制冷系统以最快冷却速度使样品冻结，使温度降至 -60℃，保温 2 小时；

[0065] 升华干燥：待产品完全冻结实后，开启冷凝器使温度降至 -40℃，开始抽真空，真空状态下逐步升高温度至 -5℃，使样品中水分基本冻干；

[0066] 解析干燥 :冻干中的水线到达样品底部后,继续在真空状态下升温至 30℃左右,并在此温度下保温一段时间,冻干结束,得乙酰半胱氨酸+缓释剂+巯基保护剂的环糊精包合物。

[0067] 第 2 步

[0068] 矫味剂包合物的制备 :取 β -环糊精,加入水适量,在搅拌中加入薄荷脑,搅拌 30min,

[0069] 预冻 :将冷却至室温或室温以下的样品置于冻干机搁板上,开启冻干机板层制冷,使搁板温度迅速从室温降至 -10℃,保持这个温度 10min,然后启动全部制冷系统以最快冷却速度使样品冻结,使温度降至 -50℃,保温 6 小时 ;

[0070] 升华干燥 :待产品完全冻结实后,开启冷凝器使温度降至 -40℃,开始抽真空,真空状态下逐步升高温度至 -5℃,使样品中水分基本冻干 ;

[0071] 解析干燥 :冻干中的水线到达样品底部后,继续在真空状态下升温至 30℃左右,并在此温度下保温一段时间,冻干结束,得矫味剂包合物。

[0072] 第 3 步

[0073] 将聚乙二醇通过微波 5min 熔融后,分别加入酸源进行熔体喷雾 ;从流化床中释放颗粒产物并通过 0.7mm 的筛子进行人工筛选。分别得到聚乙二醇包埋的酸源。

[0074] 将聚乙二醇通过微波 5min 熔融后,分别加入碳源,进行熔体喷雾 ;从流化床中释放颗粒产物并通过 0.7mm 的筛子进行人工筛选。分别得到聚乙二醇包埋的碳源。

[0075] 第 4 步

[0076] 将乙酰半胱氨酸+缓释剂+巯基保护剂的环糊精包合物、微晶纤维素、羟丙基纤维素、矫味剂包合物、聚乙二醇包埋的酸源、聚乙二醇包埋的碳源、甜菊糖甙、硬脂酸镁,粉碎、过筛、干燥备料,在温度 20℃,相对湿度 20%的环境下压片。

[0077] 实施例 2 :乙酰半胱氨酸泡腾片的制备

[0078] 1、原料组成 :

[0079] 乙酰半胱氨酸 50 克

[0080] 醋酸纤维素酞酸酯 15 克

[0081] 维生素 C 2 克

[0082] β -环糊精 100 克

[0083] 乳糖 150 克

[0084] 富马酸 200 克,聚乙二醇 6000 30 克

[0085] 碳酸钠 200 克,聚乙二醇 6000 20 克

[0086] 交联聚乙烯吡咯烷酮 10 克

[0087] 柠檬香精 3 克, β -环糊精 15 克

[0088] 阿斯巴甜 3 克

[0089] 微粉硅胶 3 克

[0090] 按照以上原料组成比例和先后次序进行制备 :

[0091] 第 1 步

[0092] 将 β -环糊精溶于适量的 60%的乙醇水溶液中,加入乙酰半胱氨酸、缓释剂醋酸纤维素酞酸酯和巯基保护剂维生素 C,然后加热混合液,继续加热至 40℃,然后使用超声匀

质机,保温超声,制得均匀混合溶液;

[0093] 预冻:将冷却至室温或室温以下的样品置于冻干机搁板上,开启冻干机板层制冷,使搁板温度迅速从室温降至 -12°C ,保持这个温度 5min,然后启动全部制冷系统以最快冷却速度使样品冻结,使温度降至 -60°C ,保温 2 小时;

[0094] 升华干燥:待产品完全冻结实后,开启冷凝器使温度降至 -40°C ,开始抽真空,真空状态下逐步升高温度至 -5°C ,使样品中水分基本冻干;

[0095] 解析干燥:冻干中的水线到达样品底部后,继续在真空状态下升温至 30°C 左右,并在此温度下保温一段时间,冻干结束,得乙酰半胱氨酸+缓释剂+巯基保护剂的环糊精包合物。

[0096] 第 2 步

[0097] 矫味剂包合物的制备:取 β -环糊精,加入水适量,在搅拌中加入柠檬香精,搅拌 30min,

[0098] 预冻:将冷却至室温或室温以下的样品置于冻干机搁板上,开启冻干机板层制冷,使搁板温度迅速从室温降至 -10°C ,保持这个温度 10min,然后启动全部制冷系统以最快冷却速度使样品冻结,使温度降至 -50°C ,保温 6 小时;

[0099] 升华干燥:待产品完全冻结实后,开启冷凝器使温度降至 -40°C ,开始抽真空,真空状态下逐步升高温度至 -5°C ,使样品中水分基本冻干;

[0100] 解析干燥:冻干中的水线到达样品底部后,继续在真空状态下升温至 30°C 左右,并在此温度下保温一段时间,冻干结束,得矫味剂柠檬香精包合物。

[0101] 第 3 步

[0102] 将聚乙二醇通过微波 5min 熔融后,分别加入酸源进行熔体喷雾;从流化床中释放颗粒产物并通过 0.7mm 的筛子进行人工筛选。分别得到聚乙二醇包埋的酸源富马酸。

[0103] 将聚乙二醇通过微波 5min 熔融后,分别加入碳源,进行熔体喷雾;从流化床中释放颗粒产物并通过 0.7mm 的筛子进行人工筛选。分别得到聚乙二醇包埋的碳源碳酸钠。

[0104] 第 4 步

[0105] 将乙酰半胱氨酸+缓释剂醋酸纤维素酞酸酯+巯基保护剂维生素 C 的环糊精包合物、乳糖、交联聚乙烯吡咯烷酮、矫味剂柠檬香精包合物、聚乙二醇包埋的酸源富马酸、聚乙二醇包埋的碳源碳酸钠、阿斯巴甜、微粉硅胶,粉碎、过筛、干燥备料,在温度 20°C ,相对湿度 20%的环境下压片。

[0106] 实施例 3:乙酰半胱氨酸泡腾片的制备

[0107] 1、原料组成:

[0108] 乙酰半胱氨酸 50 克

[0109] 甲基丙烯酸共聚物 10 克

[0110] 壳聚糖 2 克

[0111] β -环糊精 100 克

[0112] 乳糖 150 克

[0113] 苹果酸 200 克,聚乙二醇 2000 30 克

[0114] 碳酸钠 200 克,聚乙二醇 2000 20 克

[0115] 羧甲基淀粉钠 15 克

[0116] 桔子香精 3 克, β -环糊精 15 克

[0117] 阿斯巴甜 3 克

[0118] 微粉硅胶 3 克

[0119] 按照以上原料组成比例和先后次序进行制备:

[0120] 第 1 步

[0121] 在 60% 的乙醇水溶液中, 加入乙酰半胱氨酸、缓释剂甲基丙烯酸共聚物和巯基保护剂壳聚糖, 然后加热混合液, 继续加热至 40℃, 然后使用超声匀质机, 保温超声, 制得均匀混合溶液;

[0122] 预冻: 将冷却至室温或室温以下的样品置于冻干机搁板上, 开启冻干机板层制冷, 使搁板温度迅速从室温降至 -12℃, 保持这个温度 5min, 然后启动全部制冷系统以最快冷却速度使样品冻结, 使温度降至 -60℃, 保温 2 小时;

[0123] 升华干燥: 待产品完全冻结实后, 开启冷凝器使温度降至 -40℃, 开始抽真空, 真空状态下逐步升高温度至 -5℃, 使样品中水分基本冻干;

[0124] 解析干燥: 冻干中的水线到达样品底部后, 继续在真空状态下升温至 30℃ 左右, 并在此温度下保温一段时间, 冻干结束, 得乙酰半胱氨酸 + 缓释剂甲基丙烯酸共聚物 + 巯基保护剂壳聚糖的环糊精包合物。

[0125] 第 2 步

[0126] 矫味剂包合物的制备: 取 β -环糊精, 加入水适量, 在搅拌中加入桔子香精, 搅拌 30min,

[0127] 预冻: 将冷却至室温或室温以下的样品置于冻干机搁板上, 开启冻干机板层制冷, 使搁板温度迅速从室温降至 -10℃, 保持这个温度 10min, 然后启动全部制冷系统以最快冷却速度使样品冻结, 使温度降至 -50℃, 保温 6 小时;

[0128] 升华干燥: 待产品完全冻结实后, 开启冷凝器使温度降至 -40℃, 开始抽真空, 真空状态下逐步升高温度至 -5℃, 使样品中水分基本冻干;

[0129] 解析干燥: 冻干中的水线到达样品底部后, 继续在真空状态下升温至 30℃ 左右, 并在此温度下保温一段时间, 冻干结束, 得矫味剂桔子香精包合物。

[0130] 第 3 步

[0131] 将聚乙二醇通过微波 5min 熔融后, 分别加入酸源进行熔体喷雾; 从流化床中释放颗粒产物并通过 0.7mm 的筛子进行人工筛选。分别得到聚乙二醇包埋的酸源苹果酸。

[0132] 将聚乙二醇通过微波 5min 熔融后, 分别加入碳源, 进行熔体喷雾; 从流化床中释放颗粒产物并通过 0.7mm 的筛子进行人工筛选。分别得到聚乙二醇包埋的碳源碳酸钠。

[0133] 第 4 步

[0134] 将乙酰半胱氨酸 + 缓释剂甲基丙烯酸共聚物 + 巯基保护剂壳聚糖的环糊精包合物、乳糖、羧甲基淀粉钠、矫味剂桔子香精包合物、聚乙二醇包埋的酸源苹果酸、聚乙二醇包埋的碳源碳酸钠、阿斯巴甜、微粉硅胶, 粉碎、过筛、干燥备料, 在温度 20℃, 相对湿度 20% 的环境下压片。

[0135] 实施例 4: 乙酰半胱氨酸泡腾片的制备

[0136] 1、原料组成:

[0137] 乙酰半胱氨酸 50 克

[0138] 醋酸纤维素苯三酸酯 25 克

[0139] 维生素 E 2 克

[0140] β -环糊精 100 克

[0141] 甘露醇 200 克

[0142] 苹果酸 300 克, 聚乙二醇 2000 30 克

[0143] 碳酸氢钾 200 克, 聚乙二醇 2000 20 克

[0144] 羟丙基甲基纤维素 20 克

[0145] 鲜橙香精 3 克, β -环糊精 15 克

[0146] 甜菊糖甙 3 克

[0147] 硬脂酸镁 3 克

[0148] 按照以上原料组成比例和先后次序进行制备:

[0149] 第 1 步

[0150] 将 β -环糊精溶于适量的 60% 的乙醇水溶液中, 加入乙酰半胱氨酸、缓释剂醋酸纤维素苯三酸酯和巯基保护剂维生素 E, 然后加热混合液, 继续加热至 40℃, 然后使用超声匀质机, 保温超声, 制得均匀混合溶液;

[0151] 预冻: 将冷却至室温或室温以下的样品置于冻干机搁板上, 开启冻干机板层制冷, 使搁板温度迅速从室温降至 -12℃, 保持这个温度 5min, 然后启动全部制冷系统以最快冷却速度使样品冻结, 使温度降至 -60℃, 保温 2 小时;

[0152] 升华干燥: 待产品完全冻结实后, 开启冷凝器使温度降至 -40℃, 开始抽真空, 真空状态下逐步升高温度至 -5℃, 使样品中水分基本冻干;

[0153] 解析干燥: 冻干中的水线到达样品底部后, 继续在真空状态下升温至 30℃ 左右, 并在此温度下保温一段时间, 冻干结束, 得乙酰半胱氨酸+缓释剂醋酸纤维素苯三酸酯+巯基保护剂维生素 E 的环糊精包合物。

[0154] 第 2 步

[0155] 矫味剂包合物的制备: 取 β -环糊精, 加入水适量, 在搅拌中加入鲜橙香精, 搅拌 30min,

[0156] 预冻: 将冷却至室温或室温以下的样品置于冻干机搁板上, 开启冻干机板层制冷, 使搁板温度迅速从室温降至 -10℃, 保持这个温度 10min, 然后启动全部制冷系统以最快冷却速度使样品冻结, 使温度降至 -50℃, 保温 6 小时;

[0157] 升华干燥: 待产品完全冻结实后, 开启冷凝器使温度降至 -40℃, 开始抽真空, 真空状态下逐步升高温度至 -5℃, 使样品中水分基本冻干;

[0158] 解析干燥: 冻干中的水线到达样品底部后, 继续在真空状态下升温至 30℃ 左右, 并在此温度下保温一段时间, 冻干结束, 得矫味剂鲜橙香精包合物。

[0159] 第 3 步

[0160] 将聚乙二醇通过微波 5min 熔融后, 分别加入酸源进行熔体喷雾; 从流化床中释放颗粒产物并通过 0.7mm 的筛子进行人工筛选。分别得到聚乙二醇包埋的酸源苹果酸。

[0161] 将聚乙二醇通过微波 5min 熔融后, 分别加入碳源, 进行熔体喷雾; 从流化床中释放颗粒产物并通过 0.7mm 的筛子进行人工筛选。分别得到聚乙二醇包埋的碳源碳酸氢钾。

[0162] 第 4 步

[0163] 将乙酰半胱氨酸 + 缓释剂醋酸纤维素苯三酸酯 + 巯基保护剂维生素 E 的环糊精包合物、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、矫味剂鲜橙香精包合物、聚乙二醇包埋的酸源苹果酸、聚乙二醇包埋的碳源碳酸氢钾、甜菊糖甙、硬脂酸镁，粉碎、过筛、干燥备料，在温度 20℃，相对湿度 20% 的环境下压片。

[0164] 实施例 5：掩盖乙酰半胱氨酸异味

[0165] 本发明与传统的泡腾片制备方法相比，最为突出的特点是，

[0166] 本发明利用了 β -环糊精的特性及缓释剂的特点，从而达到乙酰半胱氨酸与二氧化碳源隔离的目的，达到了掩盖苦味的目的。

[0167] 150mg 乙酰半胱氨酸泡腾片的实施例 1-4 的制剂和作为对比制剂的 150mg 乙酰半胱氨酸泡腾片 (H20057334) 分别进行感官评价测试，以检查其在掩盖乙酰半胱氨酸异味方面的有效性。

[0168] 测试由年龄在 20-30 岁的 10 男 10 女进行，随机平均分为两组，每组 10 人，将乙酰半胱氨酸泡腾片在口中保持 30 秒钟。对初始阶段（刚吐出之后）和后味阶段（吐出后 1 分钟）记录苦味的强度。结果示于表 1。

[0169] 在表 1 中，符号“A”表示感受到苦味的人数为 0-2，同时“B”、“C”和“D”分别表示感受到苦味的人数为 3-5、6-8 和 9-10。

[0170]

	初始阶段	吐出后 1 分钟	吐出后 2 分 钟
实施例 1	A	A	A
实施例 2	A	A	A
实施例 3	A	A	A
实施例 4	A	A	A
乙 酰 半 胱 氨 酸 泡 腾 片 (H20057334)	A	C	B

[0171] 本发明制剂在掩盖乙酰半胱氨酸异味方面优于对比制剂。

[0172] 本实施例中的乙酰半胱氨酸 + 缓释剂 + 巯基保护剂的环糊精包合物，是经过大量试验筛选才得出的，三者的联用获得了很好的矫味效果，能有效掩盖乙酰半胱氨酸原料具有的蒜臭，而且效果比单独使用的效果良好，三者的联用很好的克服了原料所带来的不适的味道。

[0173] 实施例 6：乙酰半胱氨酸的稳定性提高

[0174] 本发明选择聚乙二醇，分别对酸源或者二氧化碳源进行包裹隔离的技术，从而达到酸碱隔离的目的，使得酸碱各以独立的环境存在，又起到了润滑的作用，有效地防止了压

片过程中由于酸碱反应所引起的吊冲、粘冲的产生,提高了产品质量稳定性。崩解过程中释放大气泡,崩解后溶液澄清,液面无漂浮物,杯底无沉积物,口感香甜。

[0175] 本实施例 1 所得泡腾片 6 片,照《2005 版中国药典》二部附录崩解时限检查法检查,结果如下:

[0176]

编号	1	2	3	4	5	6
崩解时限(20℃)	17'	16'	20'	18'	15'	16'

[0177] 本实施例 2 所得泡腾片 6 片,照《2005 版中国药典》二部附录崩解时限检查法检查,结果如下:

[0178]

编号	1	2	3	4	5	6
崩解时限(20℃)	19'	18'	21'	17'	18'	19'

[0179] 本实施例 3 所得泡腾片 6 片,照《2005 版中国药典》二部附录崩解时限检查法检查,结果如下:

[0180]

编号	1	2	3	4	5	6
崩解时限(20℃)	20'	19'	21'	18'	22'	20'

[0181] 本实施例 4 所得泡腾片 6 片,照《2005 版中国药典》二部附录崩解时限检查法检查,结果如下:

[0182]

编号	1	2	3	4	5	6
崩解时限(20℃)	17'	18'	21'	20'	18'	19'

[0183] 实施例 7:本发明药物组合物的化痰作用

[0184] 本发明药物组合物对小鼠酚红排泌的影响

[0185] 实验方法

[0186] 酚红标准曲线绘制:于电子分析天平称取酚红 1.95mg,加 5% NaHCO₃ 至 3.9ml 溶解,含酚红量 0.5mg/ml,作为原液。取原液 0.1ml 加 5% NaHCO₃ 3.9ml 溶解,得到浓度为 12.5 μg/ml。并依次将其稀释到 10 μg/ml、5 μg/ml、3 μg/ml、1 μg/ml、0.7 μg/ml、0.3 μg/ml、0.1 μg/ml。使用紫外/可见分光光度计(UVmini.1240,SHIMADZU)于 546nm 处测 OD 值,绘制标准曲线。

[0187] 取体重 20±2g 的 KM 小鼠(实验前禁食 16 小时,不禁水),随机分组,每组 10 只。分别为:空白对照组(蒸馏水);盐酸溴己新(9.6mg/kg);本实施例 1 所得泡腾片组(10mg/kg);本实施例 2 所得泡腾片组(10mg/kg);本实施例 3 所得泡腾片组(10mg/kg);本实施例 4 所得泡腾片组(10mg/kg)。各组均采用灌胃给药方式,给药容积为 10ml/kg,1 次/d,连续 3d。末次给药后 30min,于腹腔注射 5%酚红生理盐水溶液 0.1ml/10g,注射后 30min 脱颈处死。剪开颈部皮肤,分离气管、气管插管并与注射器相连,用 5% NaHCO₃ 0.8ml,缓慢注入气管内,然后轻轻吸出,如此反复 3 次,合并 3 次灌洗液,放置一定时间使杂质沉淀,得到的透明

红色上清液,使用紫外/可见光分光光度计(UVmini.1240,SHIMADZU)于546nm处测OD值。根据标准曲线计算酚红含量($\mu\text{g/ml}$)。数据处理:实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用统计软件SPSS 15.0进行单因素方差分析。

[0188] 实验结果

[0189] 与空白对照组相比较,本发明药物组合物及盐酸溴己新组均能显著促进小鼠酚红排泌。

[0190]

样品	动物数	剂量	酚红量
	n	mg/kg	$\mu\text{g/ml}$
空白对照组 10	—	—	0.45 ± 0.21
盐酸氨溴索	10	9.6	$0.89 \pm 0.19^{**}$
实施例1组	10	10	$1.21 \pm 0.31^{**}$
实施例2组	10	10	$1.31 \pm 0.28^{**}$
实施例3组	10	10	$1.27 \pm 0.42^{**}$
实施例4组	10	10	$1.32 \pm 0.37^{**}$

[0191] 注:与空白对照组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

[0192] 本发明药物组合物对大鼠痰液量的影响

[0193] 实验方法

[0194] 取体重 $200 \pm 20\text{g}$ 的SD大鼠(实验前禁食16小时,不禁水),随机分为组,每组10只。分别为:空白对照组(蒸馏水);盐酸溴己新(5.6mg/kg);本实施例1所得泡腾片组(10mg/kg);本实施例2所得泡腾片组(10mg/kg);本实施例3所得泡腾片组(10mg/kg);本实施例4所得泡腾片组(10mg/kg)。各组动物均采用灌胃给药方式,给药容积为 10ml/kg ,1次/d,连续5d。末次给药1h后,20%乌来糖 $0.5\text{ml}/100\text{g}$ 腹腔注射麻醉后,大鼠仰位固定,剪开颈中部皮肤,暴露并分离气管,在甲状软骨下缘正中处,两软骨环之间用尖锐的注射针头扎一小孔,插入毛细玻管(内径 0.5mm ,管长 100mm)一根,使毛细玻管刚好接触气管底部,借以吸取气管后部之痰液,并开始计时。当毛细玻管被分泌液充满时,立即更换一根,2h后,取出毛细玻管,用游标卡尺测定痰液长度。以痰液长度作为评价祛痰效果的指标。

[0195] 数据处理:实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用统计软件SPSS 15.0进行单因素方差分析。

[0196] 实验结果

[0197] 可知,与空白对照组比较,本发明药物组合物组、及盐酸溴己新组均能显著促进大

鼠毛细玻璃管排痰。

[0198] 本发明药物组合物对大鼠毛细玻璃管排痰的影响($\bar{x} \pm s$)

[0199]

样品	动物数	剂量	排痰量
	n	mg/kg	($\bar{x} \pm s$) (CM)
空白对照组	10	—	7.63±2.57
盐酸氨溴索	10	5.6	11.24±4.53**
实施例 1 组	10	10	13.17±3.92**
实施例 2 组	10	10	14.21±2.87**
实施例 3 组	10	10	13.54±3.15**
实施例 4 组	10	10	13.92±3.26**

[0200] 注：与空白对照组相比，*P < 0.05，**P < 0.01

[0201] 实施例 8：本发明药物组合物的对枸橼酸引发豚鼠咳嗽的影响

[0202] 取豚鼠，体重 120±20g，随机分组。第一组豚鼠灌胃等容积生理盐水；第二组豚鼠灌胃急支糖浆 20ml/kg；；本实施例 1 所得泡腾片组 (5mg/kg)；本实施例 2 所得泡腾片组 (5mg/kg)；本实施例 3 所得泡腾片组 (5mg/kg)；本实施例 4 所得泡腾片组 (5mg/kg)，连续灌胃 7 天，末次给药后 40 分钟，将豚鼠放于 700ml 玻璃钟罩内，向钟罩内喷入 17.5% 枸橼酸溶液 10 秒钟，观察豚鼠的咳嗽潜伏期和 5 分钟内咳嗽次数，数据进行 t 检验，结果如下。

[0203]

组别	药物剂量	动物数	咳嗽潜伏期	咳嗽次数
	(g/kg)	(只)	($\bar{x} \pm SD$)秒	($\bar{x} \pm SD$)/5 分钟
生理盐水	—	10	35.1±17.2	10.1±4.23
急支糖浆	20ml/kg	10	113.3±42.3 **	8.52±2.24 **
实施例 1 组	5mg/kg	10	138.8±53.2 **	2.86±1.32 **
实施例 2 组	5mg/kg	10	140.4±70.4 **	3.89±1.35**
实施例 3 组	5mg/kg	10	136.1±56.7 **	2.59±2.46 **
实施例 4 组	5mg/kg	10	139.1±61.2*	5.31±4.24 **

[0204] 注 : * 与生理盐水组比较 $P < 0.05$,

[0205] ** 与生理盐水组比较 $P < 0.01$

[0206] 可以看出,本发明具有比较明显的抑制因枸橼酸引发豚鼠咳嗽的作用,可使豚鼠的咳嗽潜伏期明显延长,5 分钟的咳嗽次数明显减少。