



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 117017993 B

(45) 授权公告日 2024. 01. 26

(21) 申请号 202311281849.6

(22) 申请日 2023.10.07

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 117017993 A

(43) 申请公布日 2023.11.10

(73) 专利权人 山东则正医药技术有限公司

地址 255035 山东省淄博市高新区鲁泰大道1号生物医药创新园D座4楼

专利权人 则正(上海)生物科技有限公司

(72) 发明人 刘建琛 秦杰子 宋以军 潘晓倩

郝雪如 要晨旭

(74) 专利代理机构 北京精金石知识产权代理有限公司 11470

专利代理师 宋秀兰

(51) Int. Cl.

A61K 31/51 (2006.01)

A61K 47/14 (2017.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 11/02 (2006.01)

A61P 11/04 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 31/4402 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 111655263 A, 2020.09.11

CN 113876731 A, 2022.01.04

CN 102614182 A, 2012.08.01

CN 109010341 A, 2018.12.18

CN 111773191 A, 2020.10.16

CN 112472678 A, 2021.03.12

JP 2005179200 A, 2005.07.07

审查员 武文聪

权利要求书2页 说明书14页

(54) 发明名称

一种儿童复方氨酚肾素药物组合物、制剂及其制备工艺

(57) 摘要

本发明属于医药制备技术领域,提供了一种儿童复方氨酚肾素药物组合物、制剂及其制备工艺。所述药物组合物包括:对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、盐酸去氧肾上腺素、维生素B₁、pH调节剂和抗氧剂;该药物组合物与填充剂、黏合剂、崩解剂、润滑剂和助流剂通过双层制粒工艺制备得到儿童复方氨酚肾素制剂;在特定pH调节剂和抗氧剂种类及用量范围内,该儿童复方氨酚肾素制剂中杂质含量显著降低,盐酸去氧肾上腺素和维生素B₁占比提高;同时采用双层制粒工艺避免了盐酸去氧肾上腺素与马来酸氯苯那敏的作用,进一步降低了杂质含量,同时在经过加速6个月后,其杂质含量仍远低于对照制剂,稳定性得到了显著提高。

1. 一种儿童复方氨酚肾素制剂,其特征在于,按照质量百分比计,包括:对乙酰氨基酚40-60%、马来酸氯苯那敏0.2-0.6%、盐酸去氧肾上腺素0.8-1.2%、维生素B₁ 0.2-0.6%、pH调节剂1-3.2%和抗氧剂0.1-0.3%和余量药学上可接受的辅料;

所述抗氧剂为盐酸半胱氨酸和棓丙酯中的至少一种;

所述pH调节剂为柠檬酸和琥珀酸中的至少一种;

所述药学上可接受的辅料包括:填充剂、黏合剂、崩解剂、润滑剂和助流剂;

所述儿童复方氨酚肾素制剂采用双层制粒工艺,具体包括以下步骤:

(1) 将黏合剂溶于水中,配制黏合剂溶液;

(2) 第一层湿法制粒:将质量百分比40-60%对乙酰氨基酚、40-60%填充剂、40-60%崩解剂和pH调节剂预混,得预混物1;将维生素B₁、马来酸氯苯那敏溶入质量百分比40-60%黏合剂制得溶液后喷入预混物1,整粒得到颗粒A;

(3) 第二层湿法制粒:将剩余对乙酰氨基酚、剩余填充剂、剩余崩解剂和抗氧剂预混,得预混物2;将盐酸去氧肾上腺素溶入剩余黏合剂溶液后喷入预混物2,整粒得到颗粒B;

(4) 干燥、二次整粒:分别将颗粒A和颗粒B干燥至失重小于2%;将干燥后的物料进行二次整粒;

(5) 混合:将干燥、二次整粒后的颗粒A和颗粒B根据颗粒处方占比进行混合,按照收率加入润滑剂、助流剂混合,即得。

2. 根据权利要求1所述的儿童复方氨酚肾素制剂,其特征在于,所述pH调节剂按照质量百分比计,为2-3.2%;所述抗氧剂按照质量百分比计,为0.15-0.3%。

3. 根据权利要求2所述的儿童复方氨酚肾素制剂,其特征在于,所述pH调节剂按照质量百分比计,为2.5-3.2%;所述抗氧剂按照质量百分比计,为0.2-0.3%。

4. 根据权利要求1-3任一所述的儿童复方氨酚肾素制剂,其特征在于,所述抗氧剂为棓丙酯。

5. 根据权利要求1-3任一所述的儿童复方氨酚肾素制剂,其特征在于,所述pH调节剂为琥珀酸。

6. 根据权利要求1-3任一所述的儿童复方氨酚肾素制剂,其特征在于,所述药学上可接受的辅料,按照质量百分比计,包括:填充剂30-50%、黏合剂1-3%、崩解剂0.05-1.5%、润滑剂0.8-1.2%和助流剂0.8-1.2%。

7. 根据权利要求1-3任一所述的儿童复方氨酚肾素制剂,其特征在于,所述填充剂为乳糖、玉米淀粉、预胶化淀粉、磷酸氢钙、碳酸钙和微晶纤维素中的至少一种;

所述黏合剂为羟丙纤维素、聚维酮和羟丙甲纤维素中的至少一种;

所述崩解剂为交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、低取代羟丙纤维素和羧甲淀粉钠中的至少一种;

所述润滑剂为氢化蓖麻油、聚乙二醇6000和硬脂酸镁中的至少一种;

所述助流剂为二氧化硅、滑石粉和胶态二氧化硅中的至少一种。

8. 根据权利要求1-3任一所述的儿童复方氨酚肾素制剂,其特征在于,所述儿童复方氨酚肾素制剂为片剂、胶囊剂、颗粒剂和混悬剂中的任一种。

9. 权利要求1-8任一所述的儿童复方氨酚肾素制剂的制备工艺,其特征在于,采用双层制粒工艺,具体包括以下步骤:

(1) 将黏合剂溶于水中,配制黏合剂溶液;

(2) 第一层湿法制粒:将质量百分比40-60%对乙酰氨基酚、40-60%填充剂、40-60%崩解剂和pH调节剂预混,得预混物1;将维生素B₁、马来酸氯苯那敏溶入质量百分比40-60%黏合剂制得溶液后喷入预混物1,整粒得到颗粒A;

(3) 第二层湿法制粒:将剩余对乙酰氨基酚、剩余填充剂、剩余崩解剂和抗氧剂预混,得预混物2;将盐酸去氧肾上腺素溶入剩余黏合剂溶液后喷入预混物2,整粒得到颗粒B;

(4) 干燥、二次整粒:分别将颗粒A和颗粒B干燥至失重小于2%;将干燥后的物料进行二次整粒;

(5) 混合:将干燥、二次整粒后的颗粒A和颗粒B根据颗粒处方占比进行混合,按照收率加入润滑剂、助流剂混合,即得。

10. 根据权利要求9所述的制备工艺,其特征在于,所述黏合剂溶液中黏合剂的质量百分比为3-10%。

11. 根据权利要求9所述的制备工艺,其特征在于,所述黏合剂溶液浓度为5%。

12. 根据权利要求9所述的制备工艺,其特征在于,步骤(2)和步骤(3)中,所述整粒采用网板,所述网板孔径为2-3mm;步骤(4)中,所述二次整粒网板孔径为0.8-1mm。

一种儿童复方氨酚肾素药物组合物、制剂及其制备工艺

技术领域

[0001] 本发明属于医药制备技术领域,涉及一种儿童复方氨酚肾素药物组合物、制剂及其制备工艺。

背景技术

[0002] 盐酸去氧肾上腺素(phenylephrine Hydrochloride)为 α -受体激动剂,可消除鼻咽部黏膜充血、肿胀,减轻鼻塞症状;马来酸氯苯那敏(Chlorphenamine Maleate)是 H_1 受体拮抗剂,通过拮抗 H_1 受体起到抗过敏作用,缓解打喷嚏、流涕等感冒症状;盐酸去氧肾上腺素和马来酸氯苯那敏是复方抗感冒制剂中的常见组合。

[0003] 儿童复方氨酚肾素片(儿童科达琳)为复方感冒药,适用于缓解普通感冒及流行性感冒引起的发热、头痛、四肢酸痛、打喷嚏、流鼻涕、鼻塞、咽痛等症状。该复方感冒药中对乙酰氨基酚能抑制前列腺素的合成而产生解热镇痛作用;盐酸去氧肾上腺素可选择性收缩上呼吸道毛细血管,消除鼻咽部黏膜充血,减轻鼻塞症状;马来酸氯苯那敏为抗组胺药,能减轻打喷嚏、流涕等过敏症状;维生素 B_1 能促进碳水化合物代谢,维持心脏和神经、消化系统的正常功能。

[0004] 上述药物制剂中维生素 B_1 在酸性条件中稳定,在中性尤其是碱性环境中易氧化破坏,盐酸去氧肾上腺素含有酚羟基及支链羟基,化学稳定性较差,在空气、水、碱性以及高温等条件下可降解,并且马来酸氯苯那敏中含有马来酸,去氧肾上腺素可与马来酸氯苯那敏中的马来酸生成去氧肾上腺素-马来酸加合物,影响制剂质量。因此,在制备儿童复方氨酚肾素片时如何维持盐酸去氧肾上腺素和维生素 B_1 稳定并减少盐酸去氧肾上腺素与马来酸氯苯那敏的相互作用是控制其制剂质量、保证制剂药效的关键。

[0005] 中国发明专利CN102614182B公开了一种复方氨酚肾素药物组合物脂质体固体制剂,该发明通过选定特定重量配比的乙酰氨基酚、无水咖啡因、盐酸去氧肾上腺素、马来酸氯苯那敏、维生素 B_1 、蛋黄磷脂酰丝氨酸、磷脂酰乙醇胺和十八胺制成品质优异的复方氨酚肾素药物组合物脂质体,再将复方氨酚肾素药物组合物脂质体以一般的制剂方法制成固体制剂。该发明采用特定赋形剂和复方氨酚肾素药物组合物制成的脂质体固体制剂有效的克服了主药稳定性差的问题,同时提高了药物的溶出度,增加了药物在体内的保留时间;但其忽略了维生素 B_1 在中性特别是碱性环境中易氧化破坏的情形,采用了磷脂酰乙醇胺和十八胺等碱性物质,在制备过程中形成碱性环境而造成维生素 B_1 损失,影响药效。

[0006] 因此,需要综合考虑复方氨酚肾素药物组合物中各有效活性成分的稳定性,也即从维持盐酸去氧肾上腺素、马来酸氯苯那敏以及维生素 B_1 三种活性成分的稳定性出发,全方位改善复方氨酚肾素制剂的稳定性,提高其药效。

发明内容

[0007] 本发明针对现有技术儿童复方氨酚肾素片稳定性差的问题,提供了一种儿童复方氨酚肾素药物组合物、制剂及其制备工艺;通过加入抗氧剂及pH调节剂以及采用双层制粒

工艺,解决了儿童复方氨酚肾素片稳定性问题,保证了制剂有效性,使其质量可控。

[0008] 本发明的技术方案之一在于:

[0009] 提供了一种儿童复方氨酚肾素药物组合物,所述药物组合物按质量百分比计,包括:药物活性组分对乙酰氨基酚40-60%、马来酸氯苯那敏0.2-0.6%、盐酸去氧肾上腺素0.8-1.2%、维生素B₁0.2-0.6%、pH调节剂1-5%和抗氧剂0.1-0.5%;

[0010] 所述抗氧剂为盐酸半胱氨酸、焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、硫代甘油、倍丙酯和抗坏血酸中的至少一种;

[0011] 所述pH调节剂为柠檬酸、酒石酸、琥珀酸、乳酸、醋酸、磷酸和盐酸中的至少一种。

[0012] 更优选地,所述pH调节剂按照质量百分比计,为2-4%;所述抗氧剂按照质量百分比计,为0.15-0.3%。

[0013] 更优选地,所述pH调节剂按照质量百分比计,为2.5-3.5%;所述抗氧剂按照质量百分比计,为0.2-0.3%。

[0014] 优选地,所述抗氧剂为为倍丙酯。

[0015] 优选地,所述pH调节剂为琥珀酸。

[0016] 本发明的技术方案之二在于:

[0017] 提供一种儿童复方氨酚肾素制剂,所述儿童复方氨酚肾素制剂组成包括上述任一所述的药物组合物和药学上可接受的辅料。

[0018] 进一步地,所述药学上可接受的辅料,按照质量百分比计,包括:填充剂30-50%、黏合剂1-3%、崩解剂0.05-1.5%、润滑剂0.8-1.2%和助流剂0.8-1.2%。

[0019] 更优选地,所述填充剂为乳糖、玉米淀粉、预胶化淀粉、磷酸氢钙、碳酸钙和微晶纤维素中的至少一种;进一步优选为微晶纤维素。

[0020] 更优选地,所述黏合剂为羟丙纤维素、聚维酮和羟丙甲纤维素中的至少一种;进一步优选为羟丙甲纤维素。

[0021] 更优选地,所述崩解剂为交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、低取代羟丙纤维素和羧甲淀粉钠中的至少一种;进一步优选为羟甲淀粉钠。

[0022] 更优选地,所述润滑剂为氢化蓖麻油、聚乙二醇6000和硬脂酸镁中的至少一种;进一步优选为硬脂酸镁。

[0023] 更优选地,所述助流剂为二氧化硅、滑石粉和胶态二氧化硅中的至少一种;进一步优选为二氧化硅。

[0024] 更更优选地,所述儿童复方氨酚肾素制剂为片剂、胶囊剂、颗粒剂、干混悬剂和混悬剂中的任一种;更进一步优选为片剂。

[0025] 本发明的技术方案之三在于:

[0026] 提供了一种上述儿童复方氨酚肾素制剂的制备工艺,所述制备工艺采用双层制粒工艺,该双层制粒工艺可减少盐酸去氧肾上腺素与马来酸氯苯那敏的接触,避免两者接触生成去氧肾上腺素-马来酸加合物,从而降低药物稳定性,导致药效降低。

[0027] 所述双层制粒工艺具体包括以下步骤:

[0028] (1) 将粘结剂加入水中,配制黏合剂溶液;

[0029] (2) 第一层湿法制粒:将质量百分比40-60%对乙酰氨基酚、40-60%填充剂、40-60%崩解剂和pH调节剂预混,得预混物1;将维生素B₁、马来酸氯苯那敏溶入质量百分比40-60%

黏合剂制得溶液后喷入预混物1,整粒得到颗粒A;

[0030] (3) 第二层湿法制粒:将剩余对乙酰氨基酚、剩余填充剂、剩余崩解剂和抗氧剂预混,得预混物2;将盐酸去氧肾上腺素溶入剩余黏合剂溶液后喷入预混物2,整粒得到颗粒B;

[0031] (4) 干燥、二次整粒:分别将颗粒A和颗粒B干燥至失重小于2%;将干燥后的物料进行二次整粒;

[0032] (5) 混合:将干燥、二次整粒后的颗粒A和颗粒B根据颗粒占处方总量的比例折算进行混合,按照颗粒A、B总收率及占处方总重的比例进行折算,加入润滑剂、助流剂,即得。

[0033] 进一步地,所述黏合剂溶液浓度为3-10%;优选为5%。

[0034] 进一步地,步骤(2)和步骤(3)中,所述整粒采用网板,所述网板孔径为2-3mm;优选为2mm。

[0035] 进一步地,步骤(4)中,所述二次整粒网板孔径为0.8-1mm;优选为0.8mm。

[0036] 在本发明的一些实施例中,颗粒A各原辅料处方占比总计40%时,则颗粒B处方占比60%,即根据颗粒A:颗粒B=2:3的比重进行折算。

[0037] 在本发明的一些实施例中,颗粒A各原辅料处方占比总计60%时,则颗粒B处方占比40%,即根据颗粒A:颗粒B=3:2的比重进行折算。

[0038] 相对于现有技术,本发明具有以下有益效果:

[0039] 1、本发明复方氨酚肾素药物组合中抗氧剂与盐酸去氧肾上腺素作用使其占比得到提高;pH调节剂与维生素B₁和马来酸氯苯那敏作用,使维生素B₁占比得到提高;

[0040] 2、本发明通过进一步对抗氧剂和pH调节剂进行选择,以及用量配比进行优化,进一步降低了杂质含量,提高了盐酸去氧肾上腺素和维生素B₁的占比;

[0041] 3、本发明采用双层湿法制粒工艺,减少了盐酸去氧肾上腺素与马来酸氯苯那敏的接触,避免了生成去氧肾上腺素-马来酸加合物,从而减少了杂质生成;同时通过对双层湿法制粒过程中每层原辅料用量的调控,进一步提高了减少了杂质生成,提高了制剂稳定性,本发明制备的制剂在经过加速6个月后,其杂质含量仍低于市售对照制剂,大大提高了药物制剂的化学稳定性。

具体实施方式

[0042] 以下非限制性实施例可以使本领域的普通技术人员更全面的理解本发明,但不以任何方式限制本发明。下述内容仅仅是对本发明要求保护的范围的示例性说明,本领域技术人员可以根据所公开的内容对本发明的发明做出多种改变和修饰,而其也应当属于本发明要求保护的范围之内值得说明的是,本发明中使用的原料均为普通市售产品,对其来源不做具体限定。

[0043] 以下原料来源,为示例性说明:

[0044] 对照制剂(儿童科达琳)幸福医药有限公司生产,批准文号HC20140033。

[0045] 实施例1

[0046] 一、儿童复方氨酚肾素制剂处方见表1;

[0047] 表1 儿童复方氨酚肾素制剂处方表

[0048]

序号	成分	作用	用量 (mg)	处方比例 (%)
1	对乙酰氨基酚	活性成分	125.00	50.00
2	马来酸氯苯那敏	活性成分	1.00	0.40
3	盐酸去氧肾上腺素	活性成分	2.50	1.00
4	维生素 B ₁	活性成分	1.00	0.40
5	微晶纤维素	填充剂	89.26	35.70
6	羧甲淀粉钠	崩解剂	12.50	5.00
7	羟丙甲纤维素	黏合剂	5.00	2.00
8	羟丙酯	抗氧剂	0.74	0.30
9	琥珀酸	pH 调节剂	8.00	3.20
10	二氧化硅	助流剂	2.50	1.00
11	硬脂酸镁	润滑剂	2.50	1.00
12	总重	N/A	250.00	100.00

[0049] 二、制备工艺:

[0050] (1) 按照表1用量配制浓度为5%的羟丙甲纤维素溶液;

[0051] (2) 第一层湿法制粒:取1/2对乙酰氨基酚、1/2微晶纤维素、1/2羧甲淀粉钠和全部琥珀酸放入湿法制粒锅中进行预混,得预混物1;将维生素B₁、马来酸氯苯那敏溶入1/2羟丙甲纤维素溶液后喷入湿法制粒锅的预混物1中,制得软材,并使用快速整粒机将制得软材过2.0mm网板;得到颗粒A;

[0052] (3) 第二层湿法制粒:将剩余1/2对乙酰氨基酚、剩余1/2微晶纤维素、剩余1/2羧甲淀粉钠和全部羟丙酯放入湿法制粒锅中进行预混,得预混物2;将盐酸去氧肾上腺素溶入剩余1/2羟丙甲纤维素溶液后喷入湿法制粒锅的预混物2,制得软材,并使用快速整粒机将制得软材过2.0mm网板;得到颗粒B;

[0053] (4) 干燥、二次整粒:分别将颗粒A和颗粒B干燥至失重小于2%;将干燥后的物料使用快速整粒机将干燥的物料过0.8mm网板,进行二次整粒;

[0054] (5) 混合:将干燥、二次整粒后的颗粒A和颗粒B按照1:1比重进行混合,按照颗粒A、B总收率,占处方总重的比例进行折算,加入润滑剂、助流剂混合均匀;

[0055] (6) 压片:根据处方用量总重进行压片;

[0056] (7) 包装:将片剂使用铝塑泡罩包装形式,包装规格12片/板。

[0057] 实施例2

[0058] 一、儿童复方氨酚肾素制剂处方见表2;

[0059] 表2儿童复方氨酚肾素制剂处方表

[0060]	序号	成分	作用	用量 (mg)	处方比例 (%)
	1	对乙酰氨基酚	活性成分	150.00	60.00
	2	马来酸氯苯那敏	活性成分	1.50	0.60
	3	盐酸去氧肾上腺素	活性成分	3.00	1.20
	4	维生素 B ₁	活性成分	1.50	0.60
	5	微晶纤维素	填充剂	57.75	23.10
	6	羧甲淀粉钠	崩解剂	12.50	5.00
	7	羟丙甲纤维素	黏合剂	5.00	2.00
	8	栲丙酯	抗氧化剂	1.25	0.50
	9	琥珀酸	pH 调节剂	12.5	5.00
	10	二氧化硅	助流剂	2.50	1.00
	11	硬脂酸镁	润滑剂	2.50	1.00
	12	总重	N/A	250.00	100.00

[0061] 二、制备工艺:

[0062] (1) 按照表2用量配制浓度为5%的羟丙甲纤维素溶液;

[0063] (2) 第一层湿法制粒:取1/2对乙酰氨基酚、1/2微晶纤维素、1/2羧甲淀粉钠和全部琥珀酸放入湿法制粒锅中进行预混,得预混物1;将维生素B₁、马来酸氯苯那敏溶入1/2羟丙甲纤维素溶液后喷入湿法制粒锅的预混物1中,制得软材,并使用快速整粒机将制得软材过2.0mm网板;得到颗粒A;

[0064] (3) 第二层湿法制粒:将剩余1/2对乙酰氨基酚、剩余1/2微晶纤维素、剩余1/2羧甲淀粉钠和全部栲丙酯放入湿法制粒锅中进行预混,得预混物2;将盐酸去氧肾上腺素溶入剩余1/2羟丙甲纤维素溶液后喷入湿法制粒锅的预混物2,制得软材,并使用快速整粒机将制得软材过2.0mm网板;得到颗粒B;

[0065] (4) 干燥、二次整粒:分别将颗粒A和颗粒B干燥至失重小于2%;将干燥后的物料使用快速整粒机将干燥的物料过0.8mm网板,进行二次整粒;

[0066] (5) 混合:将干燥、二次整粒后的颗粒A和颗粒B按照1:1比重进行混合,按照颗粒A、B总收率,占处方总重的比例进行折算,加入润滑剂、助流剂混合均匀;

[0067] (6) 压片:根据处方用量总重进行压片;

[0068] (7) 包装:将片剂使用铝塑泡罩包装形式,包装规格12片/板。

[0069] 实施例3

[0070] 一、儿童复方氨酚肾素制剂处方见表3;

[0071] 表3儿童复方氨酚肾素制剂处方表

[0072]

序号	成分	作用	用量 (mg)	处方比例 (%)
1	对乙酰氨基酚	活性成分	100.00	40.00
2	马来酸氯苯那敏	活性成分	0.50	0.20
3	盐酸去氧肾上腺素	活性成分	2.00	0.80
4	维生素 B ₁	活性成分	0.50	0.20
5	微晶纤维素	填充剂	121.75	48.70
6	羧甲淀粉钠	崩解剂	12.50	5.00
7	羟丙甲纤维素	黏合剂	5.00	2.00
8	羟丙酯	抗氧剂	0.25	0.10
9	琥珀酸	pH 调节剂	25	1.00
10	二氧化硅	助流剂	2.50	1.00
11	硬脂酸镁	润滑剂	2.50	1.00
12	总重	N/A	250.00	100.00

[0073] 二、制备工艺:

[0074] (1) 按照表3用量配制浓度为5%的羟丙甲纤维素溶液;

[0075] (2) 第一层湿法制粒:取1/2对乙酰氨基酚、1/2微晶纤维素、1/2羧甲淀粉钠和全部琥珀酸放入湿法制粒锅中进行预混,得预混物1;将维生素B₁、马来酸氯苯那敏溶入1/2羟丙甲纤维素溶液后喷入湿法制粒锅的预混物1中,制得软材,并使用快速整粒机将制得软材过2.0mm网板;得到颗粒A;

[0076] (3) 第二层湿法制粒:将剩余1/2对乙酰氨基酚、剩余1/2微晶纤维素、剩余1/2羧甲淀粉钠和全部羟丙酯放入湿法制粒锅中进行预混,得预混物2;将盐酸去氧肾上腺素溶入剩余1/2羟丙甲纤维素溶液后喷入湿法制粒锅的预混物2,制得软材,并使用快速整粒机将制得软材过2.0mm网板;得到颗粒B;

[0077] (4) 干燥、二次整粒:分别将颗粒A和颗粒B干燥至失重小于2%;将干燥后的物料使用快速整粒机将干燥的物料过0.8mm网板,进行二次整粒;

[0078] (5) 混合:将干燥、二次整粒后的颗粒A和颗粒B按照1:1比重进行混合,按照颗粒A、B总收率,占处方总重的比例进行折算,加入润滑剂、助流剂混合均匀;

[0079] (6) 压片:根据处方用量总重进行压片;

[0080] (7) 包装:将片剂使用铝塑泡罩包装形式,包装规格12片/板。

[0081] 实施例4

[0082] 一、儿童复方氨酚肾素制剂处方见表4;

[0083] 表4 儿童复方氨酚肾素制剂处方表

[0084]

序号	成分	作用	用量 (mg)	处方比例 (%)
1	对乙酰氨基酚	活性成分	125.00	50.00
2	马来酸氯苯那敏	活性成分	1.00	0.40
3	盐酸去氧肾上腺素	活性成分	2.50	1.00
4	维生素 B ₁	活性成分	1.00	0.40
5	微晶纤维素	填充剂	89.26	35.70
6	羧甲淀粉钠	崩解剂	12.50	5.00
7	羟丙甲纤维素	黏合剂	5.00	2.00
8	盐酸半胱氨酸	抗氧化剂	0.74	0.30
9	柠檬酸	pH 调节剂	8.00	3.20
10	二氧化硅	助流剂	2.50	1.00
11	硬脂酸镁	润滑剂	2.50	1.00
12	总重	N/A	250.00	100.00

[0085] 二、制备工艺:

[0086] (1) 按照表4用量配制浓度为5%的羟丙甲纤维素溶液;

[0087] (2) 第一层湿法制粒:取1/2对乙酰氨基酚、1/2微晶纤维素、1/2羧甲淀粉钠和全部盐酸半胱氨酸放入湿法制粒锅中进行预混,得预混物1;将维生素B₁、马来酸氯苯那敏溶入1/2羟丙甲纤维素溶液后喷入湿法制粒锅的预混物1中,制得软材,并使用快速整粒机将制得软材过2.0mm网板;得到颗粒A;

[0088] (3) 第二层湿法制粒:将剩余1/2对乙酰氨基酚、剩余1/2微晶纤维素、剩余1/2羧甲淀粉钠和全部柠檬酸放入湿法制粒锅中进行预混,得预混物2;将盐酸去氧肾上腺素溶入剩余1/2羟丙甲纤维素溶液后喷入湿法制粒锅的预混物2,制得软材,并使用快速整粒机将制得软材过2.0mm网板;得到颗粒B;

[0089] (4) 干燥、二次整粒:分别将颗粒A和颗粒B干燥至失重小于2%;将干燥后的物料使用快速整粒机将干燥的物料过0.8mm网板,进行二次整粒;

[0090] (5) 混合:将干燥、二次整粒后的颗粒A和颗粒B按照1:1比重进行混合,按照颗粒A、B总收率,占处方总重的比例进行折算,加入润滑剂、助流剂混合均匀;

[0091] (6) 压片:根据处方用量总重进行压片;

[0092] (7) 包装:将片剂使用铝塑泡罩包装形式,包装规格12片/板。

[0093] 实施例5

[0094] 一、儿童复方氨酚肾素制剂处方见表5;

[0095] 表5 儿童复方氨酚肾素制剂处方表

[0096]

序号	成分	作用	用量 (mg)	处方比例 (%)
1	对乙酰氨基酚	活性成分	125.00	50.00
2	马来酸氯苯那敏	活性成分	1.00	0.40
3	盐酸去氧肾上腺素	活性成分	2.50	1.00
4	维生素 B ₁	活性成分	1.00	0.40
5	微晶纤维素	填充剂	82.26	32.90
6	羧甲淀粉钠	崩解剂	12.50	5.00
7	羟丙甲纤维素	黏合剂	5.00	2.00
8	羟丙酯	抗氧剂	0.74	0.30
9	琥珀酸	pH 调节剂	15.00	6.00
10	二氧化硅	助流剂	2.50	1.00
11	硬脂酸镁	润滑剂	2.50	1.00
12	总重	N/A	250.00	100.00

[0097] 二、制备工艺:

[0098] (1) 按照表5用量配制浓度为5%的羟丙甲纤维素溶液;

[0099] (2) 第一层湿法制粒:取1/2对乙酰氨基酚、1/2微晶纤维素、1/2羧甲淀粉钠和全部琥珀酸放入湿法制粒锅中进行预混,得预混物1;将维生素B₁、马来酸氯苯那敏溶于1/2羟丙甲纤维素溶液后喷入湿法制粒锅的预混物1中,制得软材,并使用快速整粒机将制得软材过2.0mm网板;得到颗粒A;

[0100] (3) 第二层湿法制粒:将剩余1/2对乙酰氨基酚、剩余1/2微晶纤维素、剩余1/2羧甲淀粉钠和全部羟丙酯放入湿法制粒锅中进行预混,得预混物2;将盐酸去氧肾上腺素溶于剩余1/2羟丙甲纤维素溶液后喷入湿法制粒锅的预混物2,制得软材,并使用快速整粒机将制得软材过2.0mm网板;得到颗粒B;

[0101] (4) 干燥、二次整粒:分别将颗粒A和颗粒B干燥至失重小于2%;将干燥后的物料使用快速整粒机将干燥的物料过0.8mm网板,进行二次整粒;

[0102] (5) 混合:将干燥、二次整粒后的颗粒A和颗粒B按照1:1比重进行混合,按照颗粒A、B总收率,占处方总重的比例进行折算,加入润滑剂、助流剂混合均匀;

[0103] (6) 压片:根据处方用量总重进行压片;

[0104] (7) 包装:将片剂使用铝塑泡罩包装形式,包装规格12片/板。

[0105] 实施例6

[0106] 一、儿童复方氨酚肾素制剂处方见表6;

[0107] 表6 儿童复方氨酚肾素制剂处方表

[0108]

序号	成分	作用	用量 (mg)	处方比例 (%)
1	对乙酰氨基酚	活性成分	125.00	50.00
2	马来酸氯苯那敏	活性成分	1.00	0.40
3	盐酸去氧肾上腺素	活性成分	2.50	1.00
4	维生素 B ₁	活性成分	1.00	0.40
5	微晶纤维素	填充剂	88.5	35.4
6	羧甲淀粉钠	崩解剂	12.50	5.00
7	羟丙甲纤维素	黏合剂	5.00	2.00
8	羟丙酯	抗氧化剂	1.5	0.6
9	琥珀酸	pH 调节剂	8.00	3.20
10	二氧化硅	助流剂	2.50	1.00
11	硬脂酸镁	润滑剂	2.50	1.00
12	总重	N/A	250.00	100.00

[0109] 二、制备工艺:

[0110] (1) 按照表6用量配制浓度为5%的羟丙甲纤维素溶液;

[0111] (2) 第一层湿法制粒:取1/2对乙酰氨基酚、1/2微晶纤维素、1/2羧甲淀粉钠和全部琥珀酸放入湿法制粒锅中进行预混,得预混物1;将维生素B₁、马来酸氯苯那敏溶入1/2羟丙甲纤维素溶液后喷入湿法制粒锅的预混物1中,制得软材,并使用快速整粒机将制得软材过2.0mm网板;得到颗粒A;

[0112] (3) 第二层湿法制粒:将剩余1/2对乙酰氨基酚、剩余1/2微晶纤维素、剩余1/2羧甲淀粉钠和全部羟丙酯放入湿法制粒锅中进行预混,得预混物2;将盐酸去氧肾上腺素溶入剩余1/2羟丙甲纤维素溶液后喷入湿法制粒锅的预混物2,制得软材,并使用快速整粒机将制得软材过2.0mm网板;得到颗粒B;

[0113] (4) 干燥、二次整粒:分别将颗粒A和颗粒B干燥至失重小于2%;将干燥后的物料使用快速整粒机将干燥的物料过0.8mm网板,进行二次整粒;

[0114] (5) 混合:将干燥、二次整粒后的颗粒A和颗粒B按照1:1比重进行混合,按照颗粒A、B总收率,占处方总重的比例进行折算,加入润滑剂、助流剂混合均匀;

[0115] (6) 压片:根据处方用量总重进行压片;

[0116] (7) 包装:将片剂使用铝塑泡罩包装形式,包装规格12片/板。

[0117] 实施例7

[0118] 一、儿童复方氨酚肾素制剂处方见表7;

[0119] 表7 儿童复方氨酚肾素制剂处方表

[0120]

序号	成分	作用	用量 (mg)	处方比例 (%)
1	对乙酰氨基酚	活性成分	125.00	50.00
2	马来酸氯苯那敏	活性成分	1.00	0.40
3	盐酸去氧肾上腺素	活性成分	2.50	1.00
4	维生素 B ₁	活性成分	1.00	0.40
5	微晶纤维素	填充剂	89.26	35.70
6	羧甲淀粉钠	崩解剂	12.50	5.00
7	羟丙甲纤维素	黏合剂	5.00	2.00
8	羟丙酯	抗氧剂	0.74	0.30
9	L-苹果酸	pH 调节剂	8.00	3.20
10	二氧化硅	助流剂	2.50	1.00
11	硬脂酸镁	润滑剂	2.50	1.00
12	总重	N/A	250.00	100.00

[0121] 二、制备工艺:

[0122] (1) 按照表7用量配制浓度为5%的羟丙甲纤维素溶液;

[0123] (2) 第一层湿法制粒:取1/2对乙酰氨基酚、1/2微晶纤维素、1/2羧甲淀粉钠和全部L-苹果酸放入湿法制粒锅中进行预混,得预混物1;将维生素B₁、马来酸氯苯那敏溶入1/2羟丙甲纤维素溶液后喷入湿法制粒锅的预混物1中,制得软材,并使用快速整粒机将制得软材过2.0mm网板;得到颗粒A;

[0124] (3) 第二层湿法制粒:将剩余1/2对乙酰氨基酚、剩余1/2微晶纤维素、剩余1/2羧甲淀粉钠和全部羟丙酯放入湿法制粒锅中进行预混,得预混物2;将盐酸去氧肾上腺素溶入剩余1/2羟丙甲纤维素溶液后喷入湿法制粒锅的预混物2,制得软材,并使用快速整粒机将制得软材过2.0mm网板;得到颗粒B;

[0125] (4) 干燥、二次整粒:分别将颗粒A和颗粒B干燥至失重小于2%;将干燥后的物料使用快速整粒机将干燥的物料过0.8mm网板,进行二次整粒;

[0126] (5) 混合:将干燥、二次整粒后的颗粒A和颗粒B按照1:1比重进行混合,按照颗粒A、B总收率,占处方总重的比例进行折算,加入润滑剂、助流剂混合均匀;

[0127] (6) 压片:根据处方用量总重进行压片;

[0128] (7) 包装:将片剂使用铝塑泡罩包装形式,包装规格12片/板。

[0129] 实施例8

[0130] 一、儿童复方氨酚肾素制剂处方见表8;

[0131] 表8儿童复方氨酚肾素制剂处方表

[0132]

序号	成分	作用	用量 (mg)	处方比例 (%)
1	对乙酰氨基酚	活性成分	125.00	50.00
2	马来酸氯苯那敏	活性成分	1.00	0.40
3	盐酸去氧肾上腺素	活性成分	2.50	1.00
4	维生素 B ₁	活性成分	1.00	0.40
5	微晶纤维素	填充剂	89.26	35.70
6	羧甲淀粉钠	崩解剂	12.50	5.00
7	羟丙甲纤维素	黏合剂	5.00	2.00
8	抗坏血酸棕榈酸酯	抗氧化剂	0.74	0.30
9	琥珀酸	pH 调节剂	8.00	3.20
10	二氧化硅	助流剂	2.50	1.00
11	硬脂酸镁	润滑剂	2.50	1.00
12	总重	N/A	250.00	100.00

[0133] 二、制备工艺:

[0134] (1) 按照表8用量配制浓度为5%的羟丙甲纤维素溶液;

[0135] (2) 第一层湿法制粒:取1/2对乙酰氨基酚、1/2微晶纤维素、1/2羧甲淀粉钠和全部琥珀酸放入湿法制粒锅中进行预混,得预混物1;将维生素B₁、马来酸氯苯那敏溶入1/2羟丙甲纤维素溶液后喷入湿法制粒锅的预混物1中,制得软材,并使用快速整粒机将制得软材过2.0mm网板;得到颗粒A;

[0136] (3) 第二层湿法制粒:将剩余1/2对乙酰氨基酚、剩余1/2微晶纤维素、剩余1/2羧甲淀粉钠和全部抗坏血酸棕榈酸酯放入湿法制粒锅中进行预混,得预混物2;将盐酸去氧肾上腺素溶入剩余1/2羟丙甲纤维素溶液后喷入湿法制粒锅的预混物2,制得软材,并使用快速整粒机将制得软材过2.0mm网板;得到颗粒B;

[0137] (4) 干燥、二次整粒:分别将颗粒A和颗粒B干燥至失重小于2%;将干燥后的物料使用快速整粒机将干燥的物料过0.8mm网板,进行二次整粒;

[0138] (5) 混合:将干燥、二次整粒后的颗粒A和颗粒B按照1:1比重进行混合,按照颗粒A、B总收率,占处方总重的比例进行折算,加入润滑剂、助流剂混合均匀;

[0139] (6) 压片:根据处方用量总重进行压片;

[0140] (7) 包装:将片剂使用铝塑泡罩包装形式,包装规格12片/板。

[0141] 实施例9

[0142] 一、儿童复方氨酚肾素制剂处方同实施例1;

[0143] 二、制备工艺:

[0144] (1) 黏合剂溶液的配制:先将羟丙甲纤维素溶于水配制成浓度5%的羟丙甲纤维素溶液;

[0145] (2) 湿法制粒:将对乙酰氨基酚、微晶纤维素、羧甲淀粉钠、琥珀酸和羟丙酯放入湿法制粒锅中进行预混,将维生素B₁、盐酸去氧肾上腺素和马来酸氯苯那敏溶入羟丙甲纤维素溶液后全部喷入湿法制粒锅,制得软材,并使用快速整粒机将制得软材过2.0mm网板;

[0146] (3) 干燥:将湿法制粒后的软材,放入流化床内,使用流化床对软材进行干燥,并干燥至干燥失重小于2%后停止干燥;

[0147] (4) 二次整粒:干燥完成后使用快速整粒机将干燥的物料过0.8mm网板;

[0148] (5) 混合:将干燥、二次整粒后的颗粒A和颗粒B按照1:1比重进行混合,按照颗粒A、B总收率,占处方总重的比例进行折算,加入润滑剂、助流剂混合均匀;

[0149] (6) 压片:根据处方用量总重进行压片;

[0150] (7) 包装:将片剂使用铝塑泡罩包装形式,包装规格12片/板。

[0151] 实施例10

[0152] 一、儿童复方氨酚肾素制剂处方同实施例1;

[0153] 二、制备工艺:

[0154] (1) 按照表1用量配制浓度为5%的羟丙甲纤维素溶液;

[0155] (2) 第一层湿法制粒:取3/10对乙酰氨基酚、占处方量23.25%的微晶纤维素、3/10羧甲淀粉钠和全部琥珀酸放入湿法制粒锅中进行预混,得预混物1;将维生素B₁、马来酸氯苯那敏溶入3/10羟丙甲纤维素溶液后喷入湿法制粒锅的预混物1中,制得软材,并使用快速整粒机将制得软材过2.0mm网板;得到颗粒A;

[0156] (3) 第二层湿法制粒:将7/10对乙酰氨基酚、占处方量76.75%的微晶纤维素、7/10羧甲淀粉钠和全部倍丙酯放入湿法制粒锅中进行预混,得预混物2;将盐酸去氧肾上腺素溶入7/10羟丙甲纤维素溶液后喷入湿法制粒锅的预混物2,制得软材,并使用快速整粒机将制得软材过2.0mm网板;得到颗粒B;

[0157] (4) 干燥、二次整粒:分别将颗粒A和颗粒B干燥至失重小于2%;将干燥后的物料使用快速整粒机将干燥的物料过0.8mm网板,进行二次整粒;

[0158] (5) 混合:将干燥、二次整粒后的颗粒A和颗粒B按照3:7比重进行混合,按照颗粒A、B总收率,占处方总重的比例进行折算,加入润滑剂、助流剂混合均匀;

[0159] (6) 压片:根据处方用量总重进行压片;

[0160] (7) 包装:将片剂使用铝塑泡罩包装形式,包装规格12片/板。

[0161] 实施例11

[0162] 一、儿童复方氨酚肾素制剂处方同实施例1;

[0163] 二、制备工艺:

[0164] (1) 按照表1用量配制浓度为5%的羟丙甲纤维素溶液;

[0165] (2) 第一层湿法制粒:取7/10对乙酰氨基酚、占处方量69.18%的微晶纤维素、7/10羧甲淀粉钠和全部琥珀酸放入湿法制粒锅中进行预混,得预混物1;将维生素B₁、马来酸氯苯那敏溶入7/10羟丙甲纤维素溶液后喷入湿法制粒锅的预混物1中,制得软材,并使用快速整粒机将制得软材过2.0mm网板;得到颗粒A;

[0166] (3) 第二层湿法制粒:将3/10对乙酰氨基酚、占处方量30.82%的微晶纤维素、3/10羧甲淀粉钠和全部倍丙酯放入湿法制粒锅中进行预混,得预混物2;将盐酸去氧肾上腺素溶入3/10羟丙甲纤维素溶液后喷入湿法制粒锅的预混物2,制得软材,并使用快速整粒机将制得软材过2.0mm网板;得到颗粒B;

[0167] (4) 干燥、二次整粒:分别将颗粒A和颗粒B干燥至失重小于2%;将干燥后的物料使用快速整粒机将干燥的物料过0.8mm网板,进行二次整粒;

[0168] (5) 混合:将干燥、二次整粒后的颗粒A和颗粒B按照7:3比重进行混合,按照颗粒A、B总收率,占处方总重的比例进行折算,加入润滑剂、助流剂混合均匀;

[0169] (6) 压片:根据处方用量总重进行压片;

[0170] (7) 包装:将片剂使用铝塑泡罩包装形式,包装规格12片/板。

[0171] 儿童复方氨酚肾素制剂稳定性考察结果:

[0172] 本发明各实施例制备的儿童复方氨酚肾素片与对照制剂的有关物质含量进行检测,同时在加速条件为 $40\pm 2^{\circ}\text{C}$;75 $\pm$ 5% RH条件下进行稳定性考察,结果见表9。

[0173] 表9 各实施例和对照制剂的有关物质含量结果

批号	检验项目	有关物质								
		盐酸去氧肾上腺素			维生素 B1		对乙酰氨基酚		马来酸氯苯那敏	
		其他单杂 NMT 0.3	已知杂质 NMT 1.0	总杂 NMT 2.4	单杂 NMT 0.5	总杂 NMT 1.5	单杂 NMT 0.15	总杂 NMT 0.6	其他单杂 NMT 0.5	总杂 NMT 0.9
对照制剂 （儿童科达琳）	0 天	0.4	0.7	1.1	3.3	7.5	NS	NS	NS	NS
	加速 6 月	0.4	0.2	0.6	3.9	13.4	NS	NS	NS	NS
实施例 1	0 天	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	加速 6 月	0.2	0.2	0.5	NS	NS	NS	NS	NS	NS
实施例 2	0 天	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	加速 6 月	0.3	0.5	1.2	0.2	0.5	NS	NS	NS	NS
实施例 3	0 天	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	加速 6 月	0.2	0.1	0.4	NS	NS	NS	NS	NS	NS
实施例 4	0 天	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	加速 6 月	0.2	0.2	0.6	0.1	0.2	NS	NS	NS	NS
实施例 5	0 天	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	加速 6 月	0.3	0.8	2	2.5	5.4	NS	NS	NS	NS
实施例 6	0 天	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	加速 6 月	1	1.5	4.5	0.5	1.6	NS	NS	0.2	0.7
实施例 7	0 天	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	加速 6 月	0.9	0.8	2.5	2.1	3.8	NS	NS	NS	NS
实施例 8	0 天	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	加速 6 月	7	0.3	17	4.8	9.3	NS	NS	NS	NS
实施例 9	0 天	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	加速 6 月	0.3	0.7	1.6	4	7.3	NS	NS	NS	NS
实施例 10	0 天	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	加速 6 月	0.3	0.5	1	0.8	2.1	NS	NS	NS	NS
实施例 11	0 天	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	加速 6 月	0.1	0.1	0.2	0.6	1.7	NS	NS	NS	NS

[0175] NS:表示低于忽略限。

[0176] 由表9可知,本发明制备的儿童复方氨酚肾素制剂中盐酸去氧肾上腺素、维生素B₁中单杂及总杂含量均显著低于对照制剂,且经加速6个月后,仍低于对照制剂;说明本发明制备的儿童复方氨酚肾素制剂中盐酸去氧肾上腺素、维生素B₁占比均显著提升,且稳定性好;此外,本发明经pH调节剂、抗氧剂的选择和用量优化,以及采用双层制粒工艺,进一步提高了盐酸去氧肾上腺素、维生素B₁占比,特别是经过双层湿法制粒工艺中每层原辅料的用量优化,进一步提高了维生素B₁占比;本发明制备得到的儿童复方氨酚肾素制剂在经过加速6个月后其杂质含量仍低于忽略值,其稳定性得到大幅度提升。

[0177] 最后应当说明的是,以上内容仅用以说明本发明的技术方案,而非对本发明保护范围的限制,本领域的普通技术人员对本发明的技术方案进行的简单修改或者等同替换,均不脱离本发明技术方案的实质和范围。