

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/195

A61P 11/10



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98122647.7

[45] 授权公告日 2004 年 6 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 1155373C

[22] 申请日 1998. 11. 19 [21] 申请号 98122647.7

[71] 专利权人 爱诗爱诗制药株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 村田操 斋藤幸弘 神户英芳

山内修二 岩佐曜

审查员 牛艳玲

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王其灏

权利要求书 1 页 说明书 6 页

[54] 发明名称 S - (3 - 羟丙基) - L - 半胱氨酸口服制剂组合物

[57] 摘要

含有 S - (3 - 羟丙基) - L - 半胱氨酸和赋形剂的一种口服制剂, 其中赋形剂基本上只是淀粉, 以及含有 S - (3 - 羟丙基) - L - 半胱氨酸和环糊精的口服制剂。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

-
- 1、 一种口服制剂，含有 S-(3-羟丙基)-L-半胱氨酸和赋形剂，其中赋形剂基本上只是选自玉米淀粉和土豆淀粉的淀粉。
 - 5 2、 权利要求1的制剂，其中的淀粉的用量为0.01-8重量份，以S-(3-羟丙基)-L-半胱氨酸的重量为1份计。

S-(3-羟丙基)-L-半胱氨酸口服制剂组合物

5 技术领域

本发明涉及用于祛痰药的含 S-(3-羟丙基)-L-半胱氨酸口服片剂。

背景技术

已经有报告说 S-(3-羟丙基)-L-半胱氨酸（本文称之为“HPCY”）作为祛痰药是有用的（JP-A-2-3674；术语“JP-A”这里是指“未审查公开的日本专利申请”）。HPCY 的制剂形式的例子包括口服剂，例如片剂、胶囊、粉剂、粒剂、锭剂、溶液等；非肠道给药制剂，例如皮下的、肌内的或静脉内的注射剂，输液混合物、栓剂等。其中推荐口服固体制剂，因为加工简单和服用容易。

HPCY 是一种极其稳定的化合物，因为它单独存放时在湿气存在下或在空气中几乎不变色。但是，当它与在固体制剂中经常使用的添加剂例如各种糖类、糖醇、纤维素等一起使用时发生变色。

由于这种变色不仅弄脏药品的外观，有时候还引起含量的降低，所以应该避免这种变色。

虽然有许多防止药品变色的方法，对抗的手段却取决于其成因。例如，如果潮气是变色的原因，通过干燥或通过包覆或通过其包装纸的设计使制剂与外界隔绝来减少每一种制剂的水含量。再有，如果原因是氧化反应，加入抗氧化剂则是有效的。不过，变色一般受共存组分和呈复杂方式的保存环境的影响，所以在许多情况下，真正的原因不是明确的。

发明内容

本发明的目的是提供用于口服的含 HPCY 的固体制剂，这种制剂由于一种药

因此本发明提供一种 S-(3-羟丙基)-L-半胱氨酸和一种赋形剂的口服制剂，其中赋形剂基本上只是淀粉。

本发明也提供一种含 S-(3-羟丙基)-L-半胱氨酸和环糊精的口服制剂。

具体实施方式

30 本发明人进行了深入细致的研究，作为努力的结果发现，当 HPCY 与基本上只是淀粉或环糊精作为赋形剂掺混时可以获得即使在长时期储存之后也很少产生变色的片型口服制剂。基于这种发现，本发明已经完成了。

根据本发明的第一实施例，作为赋形剂使用的应基本上只是淀粉，因为与除了环糊精之外的其它赋形剂例如糖类、糖醇、纤维素等掺混，会导致变色，所以不是优选的。

在本发明中，术语“赋形剂基本上只是淀粉”的意思是，赋形剂只有淀粉，
5 或除了环糊精之外其它赋形剂的含量不导致本发明的口服制剂的变色。优选地，淀粉的含量为全部赋形剂重量的 90~100 %。

用于本发明的淀粉的例子包括玉米淀粉、土豆淀粉、小麦淀粉、稻米淀粉等。这些淀粉可以单独使用或二种或多种混合使用。这些淀粉的用量没有特别限制；
10 不过它们的优选用量为 0.01~8 重量份，更优选 0.02~4 重量份，以 HPCY 的重量为 1 份计。

再有，在本发明中使用的环糊精包括 α -环糊精、 β -环糊精和 γ -环糊精。这些环糊精可以单独使用或二种或多种混合使用。这些环糊精的用量没有特别限制；
不过它们的优选用量为 0.01~8 重量份，更优选 0.02~4 重量份，以 HPCY 的重量为 1 份计。

15 当使用这些环糊精时，也可以使用其它的赋形剂或可以使用上述淀粉作为赋形剂。如果这些淀粉共同存在，以环糊精和淀粉的任何混合比都能够得到稳定的制剂。

当制备本发明的口服制剂时，将 HPCY 与淀粉和/或环糊精混合，当偶尔需要时，也可以加入生产药品中常常使用添加剂，并将形成的混合物按照传统的方式则制成口服剂，例如片剂、胶囊、粉剂、粒剂、锭剂等。传统使用的添加剂可以
20 任选自调味药、调味香料、粘合剂、润滑剂等，但须以它们在与 HPCY 共同存在时不引起变色为条件。这些添加剂优选的用量为制剂总量的 5%（重量）或更少，更优选 2%（重量）或更少。

本发明以下的实施例以具体说明的方式而不是限制的方式给出。

25 实施例 1

在加入 78 重量份玉米淀粉之后，再往 200 重量份的 HPCY 里加入 1 重量份的滑石和 1 重量份的硬脂酸镁，得到的混合物使用 V-型混合器混合以获得制做片剂的粉。使用旋转制片机（由 Kikusui Seisakusho 生产）将这样得到的制做片剂用的粉制成片剂，每个药片的直径为 8.5 mm，重量为 280 mg。

30 实施例 2

在加入 18 重量份玉米淀粉之后，再往 200 重量份的 HPCY 里加入 1 重量份的滑石和 1 重量份的硬脂酸镁，得到的混合物使用 V-型混合器混合以获得制做片

剂的粉。使用旋转制片机将这样得到的制做片剂用的粉制成片剂，每个药片的直径为 8 mm，重量为 220 mg。

实施例 3

在加入 78 重量份 α -环糊精之后，再往 200 重量份的 HPCY 里加入 1 重量份的滑石和 1 重量份的硬脂酸镁，以与实施例 1 相同的方式制成的药片每片重量为 280 mg。

实施例 4

在加入 18 重量份 α -环糊精之后，再往 200 重量份的 HPCY 里加入 1 重量份的滑石和 1 重量份的硬脂酸镁，以与实施例 2 相同的方式制成的药片每片重量为 220 mg。

实施例 5

将 1 重量份的 HPCY 与 1 重量份的玉米淀粉混合，混合物装入胶囊。

实施例 6

将 1 重量份的 HPCY 与 1 重量份的 α -环糊精混合，混合物装入胶囊。

实施例 7~11

用 HPCY 与土豆淀粉以示于表 1 的不同比例混合制成药粉。

表 1

实施例	7	8	9	10	11
HPCY	100	50	1	1	1
土豆淀粉	1	1	1	4	8

实施例 12~16

用 HPCY 与 α -环糊精以示于表 2 的不同比例混合制成药粉。

表 2

	12	13	14	15	16
HPCY	100	50	1	1	1
α -环糊精	1	1	1	4	8

对比实施例 1

在加入 16 重量份乳糖之后，再往 200 重量份的 HPCY 里加入 2 份重量的羟丙基纤维素、1 重量份的滑石和 1 重量份的硬脂酸镁，得到的混合物使用 V-型混合器混合以获得制做片剂的粉。使用旋转制片机将这样得到的制做片剂用的粉制成片剂，每个药片的直径为 8 mm，重量为 220 mg。

5 对比实施例 2

用 400 重量份的 HPCY 与 390 重量份的乳糖和 10 重量份的羟丙基纤维素混合制做粉剂。

对比实施例 3

10 用 400 重量份的 HPCY 与 380 重量份的乳糖和 20 重量份的玉米淀粉混合制做粉剂。

对比实施例 4

用 200 重量份的 HPCY 与 28 重量份的乳糖、20 重量份的玉米淀粉、1 重量份的滑石和 1 重量份的硬脂酸镁混合制做片剂。

测定实验 1

15 将实施例 1~16 和对比实施例 1~4 中生产的制剂在室温下贮存 12 个月，在 40°C 贮存 3 个月或在 50 °C 贮存 1 个月以观察它们的变色。结果示于表 3 中。

表 3

	在室温 12 个月	在 40°C 3 个月	在 50°C 1 个月
实施例 1	-	-	-
实施例 2	-	-	-
实施例 3	-	-	-
实施例 4	-	-	-
实施例 5	-	-	-
实施例 6	-	-	-
实施例 7	-	-	-
实施例 8	-	-	-
实施例 9	-	-	-
实施例 10	-	-	-
实施例 11	-	-	-
实施例 12	-	-	-
实施例 13	-	-	-
实施例 14	-	-	-
实施例 15	-	-	-
实施例 16	-	-	-
对比实施例 1	±	+	++
对比实施例 2	±	±	+
对比实施例 3			+
对比实施例 4			+

- : 不变色

± : 轻微变色

+ : 变色

5 ++ : 变色加速

因此, 从表 3 所示的结果明显看出, 本发明的含 HPCY 的制剂质量优良, 因为它们即使贮存很长的时期也几乎不变色。

当本发明已经详细地并且参照其具体的实施例进行描述之后，很明显本领域的技术人员可以不脱离本发明的精神和范围进行各种改变和改进。