



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104324383 A

(43) 申请公布日 2015. 02. 04

(21) 申请号 201410507572. 9

(22) 申请日 2014. 09. 28

(71) 申请人 南京泽恒医药技术开发有限公司
地址 210046 江苏省南京市栖霞区纬地路9号F6栋113室

(72) 发明人 刘宇婧 陈跃坚 张自强

(51) Int. Cl.

A61K 47/48 (2006. 01)

A61K 9/20 (2006. 01)

A61K 31/135 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书7页

(54) 发明名称

一种盐酸苯海拉明药物组合物及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种盐酸苯海拉明药物组合物,包括药物有效量的盐酸苯海拉明,聚甲基丙烯酸树脂以及药物可接受的载体,并应用于制备盐酸苯海拉明口腔崩解片。

1. 一种盐酸苯海拉明药物组合物,包括药物有效量的盐酸苯海拉明,聚甲基丙烯酸树脂以及药物可接受的载体;其特征在于:盐酸苯海拉明与聚甲基丙烯酸树脂溶于乙醇中发生络合作用,有效的掩盖药物的苦味和麻痹感;药物组合物按重量份数比由以下成份组成:盐酸苯海拉明 14-20%、聚甲基丙烯酸树脂 8-9%、溶剂 71-78%;所述的特定聚甲基丙烯酸树脂为尤特奇 E100 或 E PO (丙烯酸树脂IV);所述药物可接受的载体为溶剂;所述的溶剂为 80~100% 乙醇。

2. 根据权利要求 1 所述的一种盐酸苯海拉明药物组合物,其特征在于所述的盐酸苯海拉明重量百分比为 14-20%。

3. 根据权利要求 2 所述的一种盐酸苯海拉明药物组合物,其特征在于所述的聚甲基丙烯酸树脂的重量百分比为 8-9%。

4. 根据权利要求 3 所述的一种盐酸苯海拉明药物组合物,其特征在于所述的溶剂的重量份数比为 71-78%。

5. 根据权利要求 4 所述的一种盐酸苯海拉明药物组合物,其特征在于权利要求 1 中所述的盐酸苯海拉明和权利要求 2 中所述的聚甲基丙烯酸树脂的质量比范围为 5:2-5:3。

6. 根据权利要求 1 所述的一种盐酸苯海拉明药物组合物,其特征在于权利要求 2 中所述的聚甲基丙烯酸树脂和权利要求 3 中所述溶剂的质量比为 1:9。

7. 根据权利要求 6 所述的盐酸苯海拉明药物组合物,其特征在于所述的盐酸苯海拉明药物组合物的制备方法,按下列步骤进行:(1)、称取处方量的聚甲基丙烯酸树脂,称取适量乙醇溶液,使聚甲基丙烯酸树脂全部溶于乙醇溶液中,配制成聚甲基丙烯酸树脂与乙醇溶液质量比为 1:9 的溶液;(2)、称取处方量的盐酸苯海拉明,使药物全部溶解于上述含有聚甲基丙烯酸树脂的乙醇溶液中,制备成含聚甲基丙烯酸树脂的药物组合物。

8. 根据权利要求 7 所述的盐酸苯海拉明药物组合物,其特征以其制备的口腔崩解片,所含有效成分盐酸苯海拉明的剂量为 6.25mg、12.5mg、或 25mg。

一种盐酸苯海拉明药物组合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于医药制剂领域,涉及一种盐酸苯海拉明口腔崩解片的药物组合物及其制备方法。

背景技术

[0002] 过敏性皮肤病是由过敏原引起的皮肤病,具体的过敏原可以分为接触过敏原、吸入过敏原、食入过敏原和注射入过敏原四类。每类过敏原都可以引起相应的过敏性皮肤病,主要的表现是多种多样的皮炎、湿疹、荨麻疹。每类过敏原都可以引起相应的过敏性皮肤病,主要的表现是多种多样的皮炎、湿疹、荨麻疹、药疹、接触性皮炎等。

[0003] 目前,治疗过敏性皮肤病最广泛应用的是使用抗组胺药物进行治疗。抗组胺药物有多年的临床应用历史,它主要作用机理是阻断H₁的受体,对治疗如过敏性鼻炎、荨麻疹以及支气管哮喘等急性过敏性疾病有很好的效果。抗组胺药物也是治疗过敏性皮肤病的一种重要药物,很多患者也了解到抗组胺药物的疗效好,容易盲目使用。

[0004] 盐酸苯海拉明片为乙醇胺的衍生物,具有抗组胺作用,可与组织中释放出来的组胺竞争效应细胞上的H₁受体,从而制止过敏反应,同时对中枢神经活动的抑制引起镇静催眠作用,也有抗眩晕、抗震颤麻痹作用。

[0005] 口腔崩解片(Orally Disintegrating Tablets)是指在口腔内能够迅速崩解或溶解的片剂。口崩片的崩溶时间为数秒至数十秒,一般不超过1分钟,在口腔中不另用水或很少的水即能崩散形成混悬液或溶液。ODT与普通制剂相比,有服用方便、吸收快、生物利用度高、对消化道黏膜刺激性小等优点,受到广泛关注。开发口腔崩解片的主要目的是为了提提高部分人群的用药顺应性,所谓速效或快速发挥作用不是其主要的开发意图。但某些药物制备成口腔崩解片后,有可能改善其吸收程度或速度。据统计,在临床用药过程中,吞咽片剂及胶囊困难的发生率较高,在老年人群中可能有35%的病人困难吞药,大约由专门机构看护的老人中也有30%-40%难以自主吞咽药物,18%-22%需要长期看护设施的老年人;口崩片特别适合婴幼儿、咽喉疾病、帕金森氏症、艾滋病、甲状腺手术、头颈部放疗、偏头痛、精神紊乱、脑瘫、肾衰等疾病以及一些长期卧床治疗的病人。

盐酸苯海拉明味苦,随后有麻痹感,由于口腔崩解片在口腔中崩溶时间较快,药物的任何不良臭味都必须加以掩盖,但对于盐酸苯海拉明口腔崩解片,掩味是比较困难的,苦味明显,且易溶于水,因此在服用过程中,盐酸苯海拉明的苦味和麻痹感会迅速释放,所以,盐酸苯海拉明掩味在某种程度上较为困难,是制备过程中需解决的核心问题。

[0006] 当前制剂制备工艺中,采用聚甲基丙烯酸酯制成包衣溶液进行颗粒或粉末包衣技术,例如葛纪龙等发明一种有效掩味的口腔崩解片,先将药物制成微粒,以尤特奇E100为囊材,在流化床中进行颗粒包衣,包衣颗粒中再加入适当的矫味剂、崩解剂进行压片(*GE JI, FANG Y D, LIU J A, et al Preparation of taste-masking Orally Disintegrating Tablets : China: 20031010845915[P]12005-5-111*)。或者微囊或微球技术进行矫味也比较常用, Xu等在制备尤特奇EPO的溶液分散体中,加入聚乙二醇400、法莫替丁、二氧化硅

制成混悬溶液,喷雾干燥得到法莫替丁含药微球,掩味效果明显(Xu J, Bovet LL, Zhao K, et al. Taste masking microspheres for orally disintegrating tablets[J]. Int J Pharm, 2008, 359 (1-2):63.)。但是此类方法工序比较复杂,对于生产设备也有着特殊的要求,制备成本也相应的提高。本发明特异的发现,采用盐酸苯海拉明与聚甲基丙烯酸酯溶于乙醇中产生的络合作用,将含有络合物的溶液作为润湿剂直接进行制粒。该工艺操作简单,并有效的解决了盐酸苯海拉明的掩味问题。

发明内容

[0007] 本发明的目的在于提供一种盐酸苯海拉明药物组合物,应用于开发在口腔中崩解时间小于 60 秒的口腔崩解片剂。其包含药物有效量的活性成分盐酸苯海拉明、聚甲基丙烯酸树脂和药物可接受的载体。其通过盐酸苯海拉明和聚甲基丙烯酸酯之间发生络合作用,将含有络合物的溶液作为润湿剂直接进行制粒。无需包衣工序,进而改变了盐酸苯海拉明味苦、有麻痹感的口味特性。

[0008] 聚甲基丙烯酸树脂常用的有以下几个种类:国外品牌尤特奇 E 系列,尤特奇 L 系列、尤特奇 RL 系列、尤特奇 RS 系列、尤特奇 NE 等,国内丙烯酸树脂 I、II、III、IV。本发明中涉及的聚甲基丙烯酸树脂为尤特奇 E100、尤特奇 E PO(丙烯酸树脂IV)。从结构上讲,由于盐酸苯海拉明为盐酸盐,若聚甲基丙烯酸树脂中含有酸性基团,溶于溶剂中有游离的 H^+ 存在,则无法和盐酸苯海拉明发生离子络合反应。各种类的聚甲基丙烯酸树脂中,尤特奇 E100、E PO(丙烯酸树脂IV)为季铵型丙烯酸树脂,无游离的 H^+ ,所以可与盐酸苯海拉明发生离子络合反应。此外,从性质上讲,尤特奇 E 100 由乳液聚合而成,尤特奇 E PO 是其微粉化产物。尤特奇 L 30D-55 是乳液聚合的产物,尤特奇 L 100-55 是前者的低温喷雾干燥产物。尤特奇 L100 和尤特奇 S 100 都是乳液聚合再经喷雾干燥后的产物。尤特奇 RL 100 和尤特奇 RS 100 均是本体聚合产物,尤特奇 RL PO 和尤特奇 RS PO 分别是前两者的粉碎产品,尤特奇 RL 30D 和尤特奇 RS 30D 分别是它们在热水中直接乳化的产物。尤特奇 NE 30D 是乳液聚合产物。其中尤特奇 E100 在近中性(pH5-7)环境中不溶解,在 pH5 以下介质中很快溶解。由于其叔胺基有强亲水性,它在 pH5 以上的介质中有较大的溶胀性。尤特奇 E100、E PO 可溶于有机溶剂,其中尤特奇 E PO 由于其粒度小,能很快溶解,配制比较方便。本发明中选用 80-100% 的乙醇溶液作为溶剂。

[0009] 本发明的技术方案是这样实现的:一种盐酸苯海拉明药物组合物,包括药物有效量的盐酸苯海拉明,聚甲基丙烯酸树脂以及药物可接受的载体;其特征在于:药物组合物按重量份数比由以下成份组成:

盐酸苯海拉明	14-20%
聚甲基丙烯酸树脂	8-9%
溶剂	71-78%

特定的聚甲基丙烯酸树脂优选为:尤特奇 E100 或 E PO(丙烯酸树脂IV);所述药物可接受的载体为溶剂;所述的溶剂为 80~100% 浓度的乙醇。

[0010] 所述的盐酸苯海拉明重量百分比为 14-20%。

[0011] 所述的聚甲基丙烯酸树脂的重量百分比为 8-9%。

[0012] 所述的溶剂乙醇的重量份数比为 71-78%。

[0013] 所述的一种盐酸苯海拉明药物组合物的制备方法,其特征在于其具体步骤如下:

(1)、称取处方量的聚甲基丙烯酸树脂,称取适量的乙醇溶液,使聚甲基丙烯酸树脂全部溶于乙醇溶液中,配制成聚甲基丙烯酸树脂与乙醇质量比为 1:9 的溶液;其中,尤特奇 E100 在乙醇中溶解时间一般不少于 80min,尤特奇 E PO 在乙醇溶的溶解时间一般不少于 10min。

[0014] (2)、称取处方量的盐酸苯海拉明,溶解于上述含有聚甲基丙烯酸树脂的乙醇溶液中,制备成含聚甲基丙烯酸树脂的药物组合物。

[0015] 本发明的积极效果是通过盐酸苯海拉明和聚甲基丙烯酸树脂溶解于乙醇溶液中产生特异的络合反应,从而延缓苦味和麻味的释放,改善药物的口感。另一方面,药物直接溶解于溶剂中,将含有药物络合物的溶液作为润湿剂直接进行湿法制粒,省去了包衣工序,制备方法简单,重现性好,对药物的崩解和溶出无较大影响,生产效率高。

[0016] 为了更好的实现本发明,可以加入的其他制剂组分可以是:填充剂、崩解剂、甜味剂、矫味剂、芳香剂、着色剂、润滑剂、助流剂的一种或多种各种比例的组合,根据口腔咀嚼片的口味和要求而定。

[0017] 本发明制备的组合物按照片剂制备工艺制备的口腔崩解片,其有效剂量为 6.25mg,12.5mg 或 25mg,针对不同体重的病人和病症由医生确定病人的使用剂量。

[0018] 下面为了对本发明的特点做进一步的描述,提供以下试验例和其结果比较,但以下试验例不作为对本发明的限制。

[0019] 为了充分说明本发明中聚甲基丙烯酸树脂用量对盐酸苯海拉明的掩味作用与效果,制备了不同盐酸苯海拉明和聚甲基丙烯酸树脂比例的盐酸苯海拉明口腔崩解片,并进行了口感评价和崩解试验。

[0020] 表 1 自制盐酸苯海拉明口腔崩解片试验处方

比例 处方	试验 1	试验 2	试验 3	试验 4
		5:1	5:2.5	5:4
盐酸苯海拉明	12.5	12.5	12.5	12.5
甘露醇	550	550	550	550
微晶纤维素	55	55	55	55
交联聚维酮	15	15	15	15
三氧蔗糖	9	9	9	9
葡萄香精	1.5	1.5	1.5	1.5
薄荷脑	2	2	2	2
二氧化硅	3	3	3	3
硬脂酸镁	6	6	6	6
尤特奇 E100	2.5	6.3	10	/
95%乙醇水溶液	60	60	50	60
共制成	1000	1000	1000	1000

试验 1、2、3 制备方法如下：

称取处方量的尤特奇 E100，称取适量 95% 乙醇溶液，使尤特奇全部溶于乙醇溶液中，配制成尤特奇与 95% 乙醇质量比为 1:9 的溶液；待尤特奇全部溶解后，称取处方量的盐酸苯海拉明，溶解于上述含有尤特奇的乙醇溶液中，制备成含尤特奇的药物组合物作为粘合剂备用。加入处方量的薄荷脑并使其完全溶解。称取处方量的甘露醇、微晶纤维素、三氯蔗糖、葡萄粉末香精，混合均匀。加入药物组合物粘合剂和剩余处方量的 95% 乙醇于湿法制粒机中制粒。湿颗粒置于 40~50℃ 温度下干燥约 2h。18 目筛网整粒后。与处方量的崩解剂、润滑剂或助流剂混合均匀后，压片得到成品。

[0021] 同时采用以下工艺制备未加入聚甲基丙烯酸树脂的盐酸苯海拉明口腔崩解片，即试验 4，制备方法如下：

称取处方量的甘露醇、微晶纤维素、三氯蔗糖、葡萄粉末香精，混合均匀。称取处方量的盐酸苯海拉明和薄荷脑，溶于 95% 乙醇溶液中，加入混合物中，湿法制粒机中制粒。湿颗粒置于 40~50℃ 温度下干燥约 2h。18 目筛网整粒后。与处方量的崩解剂、润滑剂或助流剂混合均匀后，压片得到成品。

[0022] 用试验例 1、2、3、4 中的方法制备的盐酸苯海拉明口腔崩解片进行口味口感评价，掩味效果请 10 名受试人员品尝制备的片剂，每位受试者将一片供试片放入口腔中超过 1min 来评价味道与口感，测试于 90s 后停止，分别记录每个受试者感受到苦味和麻痹感的时间，并记录在口腔内的崩解时间。实验结果如下：

表 2 自制盐酸苯海拉明口腔崩解片口味品尝比较

考察项目	苦味评价 (s)				麻痹感评价 (s)			
	1	2	3	4	1	2	3	4
受试人员								
1	18	32	46	10	28	43	55	15
2	19	34	43	8	26	39	51	13
3	17	29	37	17	35	43	44	23
4	26	30	44	9	34	39	51	16
5	16	38	55	11	31	40	63	18
6	23	35	39	11	28	41	46	17
7	17	30	55	7	28	42	62	14
8	27	35	42	10	29	37	49	18
9	22	28	53	7	25	37	58	13
10	24	30	55	11	31	43	62	17
平均	21	32	47	10	30	40	54	16

表 3 自制盐酸苯海拉明口腔崩解片崩解时限比较

考察项目	口腔内崩解时间 (s)			
	1	2	3	4
受试人员				
1	35	43	68	21
2	38	41	59	26
3	33	39	64	24
4	34	44	67	27
5	33	45	61	25
6	36	44	64	29
7	37	38	66	28
8	34	39	69	31
9	38	40	60	25
10	36	40	68	29
平均	35	41	65	27

由以上实验结果可以看出用试验例 2、3 的方法制备的盐酸苯海拉明口腔崩解片与试验例 1、4 制备的盐酸苯海拉明口腔崩解片相比,受试者对苦味和麻痹感的评分较低,但试验例 3 口腔内崩解时间较长,不符合口腔崩解片的口腔内崩解时限要求。由此可见盐酸苯海拉明与尤特奇在药物组合物中的重量比为 1:5 时,虽可以在一定程度上掩盖药物的苦味和麻痹感,但效果并不明显,盐酸苯海拉明与尤特奇在药物组合物中的重量比大于 3:5 时,虽能有效的降低药物的苦味和麻痹感,但对于药物的崩解时限会有显著的影响。

[0023]

具体实施方式

[0024] 下面结合实施例对本发明做进一步的描述,但以下实施例不作为对本发明的限制。

[0025] 实施例 1 药物与络合剂质量比为 5:2 的盐酸苯海拉明口腔崩解片

盐酸苯海拉明	6.25g
甘露醇	550g
微晶纤维素	55g
交联聚维酮	15g
三氯蔗糖	9g
葡萄香精	1.5g
薄荷脑	2g
二氧化硅	3g
硬脂酸镁	6g

尤特奇 E100	2.5g
95% 乙醇水溶液	30g
共制成	1000 片

称取处方量的尤特奇 E100, 称取适量 95% 乙醇溶液, 使尤特奇全部溶于乙醇溶液中, 配制成尤特奇与 95% 乙醇质量比为 1:9 的溶液; 待尤特奇全部溶解后, 称取处方量的盐酸苯海拉明, 溶解于上述含有尤特奇的乙醇溶液中, 制备成含尤特奇的药物组合物作为粘合剂备用。加入处方量的薄荷脑并使其完全溶解。称取处方量的甘露醇、微晶纤维素、三氯蔗糖、葡萄粉末香精, 混合均匀。加入药物组合物粘合剂和剩余处方量的 95% 乙醇于湿法制粒机中制粒。湿颗粒置于 40~50℃ 温度下干燥约 2h。18 目筛网整粒后。与处方量的崩解剂、润滑剂或助流剂混合均匀后, 压片得到成品。

[0026] 实施例 2 药物与络合剂质量比为 5:3 盐酸苯海拉明口腔崩解片

盐酸苯海拉明	12.5g
甘露醇	550g
微晶纤维素	55g
交联聚维酮	15g
三氯蔗糖	9g
葡萄香精	1.5g
薄荷脑	2g
二氧化硅	3g
硬脂酸镁	6g
尤特奇 E100	7.5g
95% 乙醇水溶液	70g
共制成	1000 片

称取处方量的尤特奇 E100, 称取适量 95% 乙醇溶液, 使尤特奇全部溶于乙醇溶液中, 配制成尤特奇与 95% 乙醇质量比为 1:9 的溶液; 待尤特奇全部溶解后, 称取处方量的盐酸苯海拉明, 溶解于上述含有尤特奇的乙醇溶液中, 制备成含尤特奇的药物组合物作为粘合剂备用。加入处方量的薄荷脑并使其完全溶解。称取处方量的甘露醇、微晶纤维素、三氯蔗糖、葡萄粉末香精, 混合均匀。加入药物组合物粘合剂和剩余处方量的 95% 乙醇于湿法制粒机中制粒。湿颗粒置于 40~50℃ 温度下干燥约 2h。18 目筛网整粒后。与处方量的崩解剂、润滑剂或助流剂混合均匀后, 压片得到成品。

[0027] 实施例 3 络合剂采用尤特奇 E P0 的盐酸苯海拉明口腔崩解片

盐酸苯海拉明	12.5g
甘露醇	550g
微晶纤维素	55g
交联聚维酮	15g
三氯蔗糖	9g
葡萄香精	1.5g
薄荷脑	2g
二氧化硅	3g

硬脂酸镁	6g
尤特奇 E PO	6.3g
95% 乙醇水溶液	60g
共制成	1000 片

称取处方量的尤特奇 E PO, 称取适量 95% 乙醇溶液, 使尤特奇全部溶于乙醇溶液中, 配制成尤特奇与 95% 乙醇质量比为 1:9 的溶液; 待尤特奇全部溶解后, 称取处方量的盐酸苯海拉明, 溶解于上述含有尤特奇的乙醇溶液中, 制备成含尤特奇的药物组合物作为粘合剂备用。加入处方量的薄荷脑并使其完全溶解。称取处方量的甘露醇、微晶纤维素、三氯蔗糖、葡萄粉末香精, 混合均匀。加入药物组合物粘合剂和剩余处方量的 95% 乙醇于湿法制粒机中制粒。湿颗粒置于 40~50℃ 温度下干燥约 2h。18 目筛网整粒后。与处方量的崩解剂、润滑剂或助流剂混合均匀后, 压片得到成品。

[0028] 实施例 4 采用 80% 乙醇作为溶剂制备的盐酸苯海拉明口腔崩解片

盐酸苯海拉明	25g
甘露醇	550g
微晶纤维素	55g
交联聚维酮	15g
三氯蔗糖	9g
葡萄香精	1.5g
薄荷脑	2g
二氧化硅	3g
硬脂酸镁	6g
尤特奇 E100	12.6g
80% 乙醇水溶液	120g
共制成	1000 片

称取处方量的尤特奇 E100, 称取适量 80% 乙醇溶液, 使尤特奇全部溶于乙醇溶液中, 配制成尤特奇与 80% 乙醇质量比为 1:9 的溶液; 待尤特奇全部溶解后, 称取处方量的盐酸苯海拉明, 溶解于上述含有尤特奇的乙醇溶液中, 制备成含尤特奇的药物组合物作为粘合剂备用。加入处方量的薄荷脑并使其完全溶解。称取处方量的甘露醇、微晶纤维素、三氯蔗糖、葡萄粉末香精, 混合均匀。加入药物组合物粘合剂和剩余处方量的 95% 乙醇于湿法制粒机中制粒。湿颗粒置于 40~50℃ 温度下干燥约 2h。18 目筛网整粒后。与处方量的崩解剂、润滑剂或助流剂混合均匀后, 压片得到成品。