



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102600153 B

(45) 授权公告日 2013.03.27

(21) 申请号 201210029056.0

(56) 对比文件

(22) 申请日 2012.02.07

CN 101134022 A, 2008.03.05,

(73) 专利权人 海南卫康制药(潜山)有限公司  
地址 246300 安徽省潜山县梅城镇彭岭工业  
区

审查员 葛嘉

(72) 发明人 汪金灿 李祖红 汪六一

(51) Int. Cl.

A61K 31/46 (2006.01)

A61K 31/4402 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 5 页

(54) 发明名称

小儿复方氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏  
冻干口崩片及其制备方法

(57) 摘要

一种小儿复方氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏冻干口崩片及其制备方法,涉及药品及药品的制备方法技术领域,该小儿复方氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏冻干口崩片包括如下组分及组分数量比:氢溴酸山莨菪碱 1.47% -2% 重量份,马来酸那敏 0.14% -0.2% 重量份,甘露醇 64-90% 重量份,明胶 6-10% 重量份,三氯蔗糖 0.2-0.3% 重量份,还有由上述组分制成的小儿复方氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏冻干口崩片的制备方法,该冻干口崩片组分简单,服用时无需用水,无需咀嚼,在人体口腔中崩解时间不超过 2 秒钟,吸收快,生物利用度高,肠道残留少,副作用低,肝脏首过效应小,口感好,特别适合婴幼儿患者服用。

1. 一种小儿复方氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏冻干口崩片,其特征在于,由如下组分及组分数量比制备而成:

氢溴酸山莨菪碱	0.35%— 5%重量份
马来酸氯苯那敏	0.35%—0.5%重量份
甘露醇	32%—40%重量份
明胶	2%—4%重量份
三氯蔗糖	0.1%—0.15%重量份
纯化水	46%—67%重量份。

2. 根据权利要求1所述的小儿复方氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏冻干口崩片,其特征在于,所述各组分的优选组分数量比为:

氢溴酸山莨菪碱	0.7%— 1%重量份
马来酸氯苯那敏	0.07%— 0.1%重量份
甘露醇	32%—40%重量份
明胶	2%—4%重量份
三氯蔗糖	0.1%—0.15%重量份
纯化水	58%重量份。

3. 一种权利要求1或2所述的小儿复方氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏冻干口崩片的制备方法,其特征在于,该制备方法的具体步骤为:

- 将组分量的氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏溶于组分用水总量的70%—80%的纯化水中,在搅拌状态下加热至55℃,继续搅拌并加入组分量的甘露醇、三氯蔗糖;
- 将组分量的明胶溶于组分用水量20%—30%的纯化水中,加热至完全溶解;
- 合并上述步骤a、步骤b得到的两种溶液并搅拌均匀;
- 用碳酸氢钠调节PH值至5.5—6.5;
- 根据小儿氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏组合物冻干口腔崩解片规格,确定装量后,将合并后的药液按装量移至盛药皿中,并放入冷冻干燥箱中,对药液进行冷冻,抽真空干燥,控制水分含量不超过1.0%;
- 待小儿氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏冻干口腔崩解片干燥后,在冷冻干燥箱中密封;
- 将冷冻好的药剂取出冷冻干燥箱后切割盛药皿,并进行成品包装。

4. 根据权利要求3所述的小儿复方氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏冻干口崩片的制备方法,其特征在于:所述小儿复方氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏冻干口崩片规格为氢溴酸山莨菪碱1.5mg/片,马来酸氯苯那敏0.15mg/片。

## 小儿复方氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏冻干口崩片及其制备方法

### 技术领域：

[0001] 本发明涉及药品及药品的制备方法技术领域，尤其涉及一种小儿复方氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏冻干口崩片及其制备方法。

### 背景技术：

[0002] 氢溴酸山莨菪碱为阻断 M 胆碱受体的抗胆碱药。作用与阿托品相似或稍弱。具有松弛平滑肌，解除血管痉挛，改善微循环的作用，并有镇痛作用。但扩瞳和抑制腺体分泌的作用较弱，且极少引起中枢兴奋症状。临床用于下列疾病：1、感染中毒性休克；2、血管性疾病；3、多种神经痛；4、平滑肌痉挛；5、眩晕病；6、眼底眼患；7、突发性耳聋等；8、可用于有机磷农药中毒的治疗。

[0003] 马来酸氯苯那敏通过对 H1 受体的拮抗起到抗过敏作用，主要用于鼻炎、皮肤黏膜过敏及缓解流泪、打喷嚏、流涕等感冒症状。

[0004] 目前对小儿复方氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏的剂型有：普通片、咀嚼片、缓释片、泡腾片、分散片、胶囊剂、颗粒剂、泡腾颗粒剂、糖浆剂、栓剂、滴剂、口腔崩解片（压制法制造）等。其中口服制剂多需要用水送服或片子硬度很大，这对于吞咽困难或取水不便的患者服用会有一定困难，特别是对于儿童患者服用很不方便，市场上销售的对小儿复方氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏口腔崩解片是用多种辅料和崩解剂，利用传统压片机压制而成，其在人体口腔内的崩解时间最少需要 30 秒钟，而且口中有沙粒感，对儿童也不适宜。

### 发明内容：

[0005] 本发明目的在于克服现有技术的缺陷，提供一种服用时无需用水，无需咀嚼，在口腔中崩解速度快的小儿复方氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏冻干口崩片及其制备方法，该方法制备易于控制，适合工业化生产。该组合物成分简单：主药为氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏，还包含有骨架剂（甘露醇），成型剂（明胶），增溶、矫味剂（三氯蔗糖）。

[0006] 为实现本发明目的，技术方案通过如下方式实现：

[0007] 一种小儿复方氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏冻干口崩片，其特征在于，由如下组分及组分数比制备而成：

[0008]

氢溴酸山莨菪碱	0.35%— 5%重量份
马来酸氯苯那敏	0.35%—0.5%重量份
甘露醇	32%—40%重量份
明胶	2%—4%重量份
三氯蔗糖	0.1%—0.15%重量份
纯化水	46%—67%重量份。

[0009] 所述各组分的优选组分数量为：

[0010]

氢溴酸山莨菪碱	0.7%— 1%重量份
马来酸氯苯那敏	0.07%— 0.1%重量份
甘露醇	32%—40%重量份
明胶	2%—4%重量份
三氯蔗糖	0.1%—0.15%重量份
纯化水	58%重量份。

[0011] 一种小儿复方氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏冻干口崩片的制备方法，其特征在于，该制备方法的具体步骤为：

[0012] a) 将组分量的氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏溶于组分用水总量的70%—80%的纯化水中，在搅拌状态下加热至55℃，继续搅拌并加入组分量的甘露醇、三氯蔗糖；

[0013] b) 将组分量的明胶溶于组分用水量20%—30%的纯化水中，加热至完全溶解；

[0014] c) 合并上述步骤a、步骤b得到的两种溶液并搅拌均匀；

[0015] d) 用碳酸氢钠调节PH值至5.5—6.5；

[0016] e) 根据小儿氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏组合物冻干口腔崩解片规格，确定装量后，将合并后的药液按装量移至盛药皿中，并放入冷冻干燥箱中，对药液进行冷冻（冷冻温度为-20℃—-50℃），抽真空干燥（干燥温度在+5℃—+20℃，真空度为0.1帕—20帕），控制水分含量不超过1.0%；

[0017] f) 待小儿氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏冻干口腔崩解片干燥后，在冷冻干燥箱中密封；

[0018] g) 将冷冻好的药剂取出冷冻干燥箱后切割盛药皿，并进行成品包装。

[0019] 所述小儿复方氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏冻干口崩片规格为氢溴酸山莨菪碱1.5mg/片，马来酸氯苯那敏0.15mg/片。

[0020] 对于小儿复方氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏冻干口崩片的崩解速度我们制定了相关的检测方法：

[0021] 崩解时限

[0022] 按照崩解时限检查法（中国药典2010年版二部附录xA），将吊篮通过上端的不锈钢轴悬挂于金属支架上，浸入1000ml烧杯中，并调节吊篮位置使其下降时筛网距烧杯底部

25mm,烧杯内盛有温度为  $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  的水,调节水位高度使吊篮上升时筛网在水面下 15mm 处。

[0023] 除另有规定外,取供试品 6 组(每组剂量均为 1.65mg),分别置上述吊篮的玻璃管中,加挡板,启动崩解仪进行检查,各片均应在 1.1 秒内全部崩解。结果如下表:

[0024] 剂量相等、不同氢溴酸山莨菪碱片剂的崩解时间

品种		崩解时间
冻干 口崩 片	受试制剂 1 (1.65mg)	0.9 秒
	受试制剂 2 (1.65mg)	1.0 秒
	受试制剂 3 (1.65mg)	1.0 秒
参比 制剂	压制口崩片 (1.65mg)	44.8 秒
	压制片剂 (1.65mg)	7.26 分

[0026] 从以上实验结果可以看出本发明小儿氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏冻干口腔崩解片的崩解速度比氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏普通片、传统压制法制造的氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏口腔崩解片要快。

[0027] 本发明的优点:

[0028] 第一、药片崩解迅速,药物起效快。本发明小儿复方氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏冻干口崩片在口中 2 秒钟内迅速崩解,利于药物迅速溶出,缩短溶出时间,加快吸收,肝脏首过效应小,使其快速发挥疗效。

[0029] 第二、药物吸收充分。本发明小儿复方氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏冻干口崩片在口腔中完全崩解,使药物的吸收更加充分,这样有利于提高药物的生物利用度。

[0030] 第三、服用方便,口感好。本发明小儿复方氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏冻干口崩片不必用水送服,唾液即可使其完全崩解,口内无异物感,由于其中加入适当矫味剂口感清凉味甜有利于儿童服药的顺应性。与液体制剂相比又有剂量准确的优势。

[0031] 由于本发明小儿氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏组合物冻干口腔崩解片的主要为了满足儿童的用药需求,在处方中加入了矫味剂三氯蔗糖。在传统的生产应用中,阿斯巴甜滋味口感不错,但是易分解,不稳定;甜蜜素、糖精安全性受到一定程度的争议,且易产生后苦味。而三氯蔗糖甜味感非常接近蔗糖,对热、酸、碱十分稳定,安全性高。同时,三氯蔗糖不被龋齿病菌利用,能够减少口腔内病菌,产生的酸量以及链球菌细胞在牙齿表面的粘附,有效的起到抗龋齿作用,特别有益儿童牙齿健康;三氯蔗糖稳定性好,可以长期储存,

并且在冷冻干燥过程中不会受到破坏,适合工业化应用。

[0032] 本发明小儿复方氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏冻干口崩片组分简单,服用时无需用水,无需咀嚼,在人体口腔中崩解时间不超过 2 秒钟,吸收快,生物利用度高,肠道残留少,副作用低,肝脏首过效应小,口感好,特别适合婴幼儿患者服用。

#### 具体实施方式:

[0033] 为对本发明进行详细说明,下面结合具体实施例做进一步说明,

[0034] 实施例 1

[0035] 处方:1000 片量

[0036]

氢溴酸山莨菪碱	1.5g
马来酸氯苯那敏	0.15g
甘露醇	80g
明胶	4.8g
三氯蔗糖	0.28g
纯化水	加至 500ml

[0037] 将处方量的氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏溶于处方用水总量的 70% -80% 的纯化水中,在搅拌状态下加热搅拌并加入处方量的甘露醇、三氯蔗糖,将处方量的明胶溶于处方用水量 20% 的纯化水中,加热至完全溶解,合并上述两种溶液并搅拌均匀,用碳酸氢钠调节 PH 值至 5.5-6.5,根据小儿氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏组合物冻干口腔崩解片规格,确定装量后,将合并后的药液按装量分装盛药皿中,并放入冷冻干燥箱中,对药液进行冷冻,待小儿氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏组合物冻干口腔崩解片干燥后,在冷冻干燥箱中密封,取出后切割、包装。

[0038] 实施例 2

[0039] 处方:1000 片量

[0040]

氢溴酸山莨菪碱	1.5g
马来酸氯苯那敏	0.15g
甘露醇	160g
明胶	12g
三氯蔗糖	0.4g
纯化水	加至 500ml

[0041] 将处方量的氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏溶于处方用水总量的 70% -80% 的纯化水中,在搅拌状态下加热搅拌并加入处方量的甘露醇、三氯蔗糖,将处方量的明胶溶于处方用水量 20% 的纯化水中,加热至完全溶解,合并上述两种溶液并搅拌均匀,用碳酸氢

钠调节 PH 值至 5.5-6.5, 根据小儿氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏组合物冻干口腔崩解片规格, 确定装量后, 将合并后的药液按装量分装盛药皿中, 并放入冷冻干燥箱中, 对药液进行冷冻, 待小儿氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏组合物冻干口腔崩解片干燥后, 在冷冻干燥箱中密封, 取出后切割、包装。

[0042] 实施例 3

[0043] 处方 :1000 片量

[0044]

氢溴酸山莨菪碱	1.5g
马来酸氯苯那敏	0.15g
甘露醇	240g
明胶	22.4g
三氯蔗糖	0.52g
纯化水	加至 500ml

[0045] 将处方量的氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏溶于处方用水总量的 70% -80% 的纯化水中, 在搅拌状态下加热搅拌并加入处方量的甘露醇、三氯蔗糖, 将处方量的明胶溶于处方用水量 20% 的纯化水中, 加热至完全溶解, 合并上述两种溶液并搅拌均匀, 用碳酸氢钠调节 PH 值至 5.5-6.5, 根据小儿氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏组合物冻干口腔崩解片规格, 确定装量后, 将合并后的药液按装量分装盛药皿中, 并放入冷冻干燥箱中, 对药液进行冷冻, 待小儿氢溴酸山莨菪碱与马来酸氯苯那敏组合物冻干口腔崩解片干燥后, 在冷冻干燥箱中密封, 取出。

[0046] 以上显示和描述了本发明的基本原理、主要特征和本发明的优点。本行业的技术人员应该了解, 本发明不受上述实施例的限制, 上述实施例和说明书中描述的仅为本发明的优选例, 并不用来限制本发明, 在不脱离本发明精神和范围的前提下, 本发明还会有各种变化和改进, 这些变化和改进都落入要求保护的本发明范围内。本发明要求保护范围由所附的权利要求书及其等效物界定。