



(21) 申请号 202110676544.X

(22) 申请日 2021.06.18

(71) 申请人 北京万全德众医药生物技术有限公司

地址 102299 北京市昌平区昌平科技园区
华通路11号

(72) 发明人 董玉娇 王宇杰 郭夏

(51) Int. Cl.

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

权利要求书1页 说明书3页

(54) 发明名称

一种卢非酰胺的口服液制备方法

(57) 摘要

本发明涉及药物制剂领域,涉及一种卢非酰胺口服混悬液及其制备方法,所述的卢非酰胺口服混悬液由卢非酰胺、抗氧剂、矫味剂、溶剂、防腐剂以及pH调节剂组成。所述的制备方法包含以下步骤:将卢非酰胺、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、无水柠檬酸、山梨酸钾、泊洛沙姆188、纯化水溶于水制备水相;将对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、丙二醇、聚二甲基硅氧烷乳液30%、70%山梨醇非结晶溶液、橙子味香精溶于水制备有机相;将水相和醇相混合制得卢非酰胺口服混悬液。本发明涉及一种口服混悬液,稳定性高,处方简单,使用的抗氧剂毒性更小,安全性更高,且制备卢非酰胺口服混悬液的方法操作简单,易于工业化生产。

1. 一种卢非酰胺口服混悬液, 其特征在于所述的口服液由以下重量体积比的成分组成:

卢非酰胺	4.0%
抗氧化剂	0.001-0.005%;
pH 缓冲剂	0.6-2.0%;
矫味剂	0.03-1%;
增稠剂	5%-10%
溶剂	35-50 %;
防腐剂	0.001-0.5%。

2. 根据权利要求1所述的卢非酰胺口服混悬液, 其特征在于所述的抗氧化剂为没食子酸丙酯。

3. 如权利要求1所述的方法, 其中所述卢非酰胺粒度分布 (PSD) 的D90不超过30微米。

4. 根据权利要求1所述的卢非酰胺口服混悬液, 其特征在于所述的pH缓冲剂为枸橼酸或其水合物、枸橼酸钠或其水合物。

5. 根据权利要求1所述的卢非酰胺口服混悬液, 其特征在于所述的增稠剂选自羟丙基甲基纤维素, 羟乙基纤维素, 羟乙基纤维素钠中的一种或多种。

6. 根据权利要求1所述的卢非酰胺口服混悬液, 其特征在于所述的溶剂包括潜溶剂和纯化水。

7. 根据权利要求6所述的潜溶剂, 其特征在于选自甘油、丙二醇中的一种或多种。

8. 根据权利要求1所述的卢非酰胺口服混悬液, 其特征在于所述的防腐剂为对羟基苯甲酸甲酯, 对羟基苯甲酸丙酯, 对羟基苯甲酸甲酯钠的一种或几种。

9. 根据权利要求1所述的卢非酰胺口服混悬液, 其特征在于: 所述pH调节剂的用量为使口服混悬液的pH值为4~4.9。

10. 根据权利要求1所述的卢非酰胺口服混悬液, 其特征在于, 所述的口服液由以下步骤制备而成:

(1) 水相制备 A、将缓冲剂、矫味剂溶解于适量纯化水中, 得溶液1; B、将抗氧化剂溶解于适量的纯化水中, 得溶液2; C、将溶液1加入溶液2中, 搅拌均匀, 得溶液3;

(2) 有机相制备 D、防腐剂溶解于潜溶剂中, 得溶液4;

(3) 原料药的溶解原料药溶解于适量纯化水中, 得溶液5;

(4) 1、2、3、4、5混合均匀, 采用pH调节剂调节pH值为4~4.9, 静置除气泡, 纯化水定容, 即得。

一种卢非酰胺的口服液制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂领域,涉及一种卢非酰胺口服混悬液及其制备方法,制剂制备工艺简单可控。

背景技术

[0002] 卢非酰胺1-[(2,6-Difluorophenyl)methyl]-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide,最先在2007年1月16号获得了欧盟药品管理局(EMA)的上市批准,之后于2008年11月14日获得了美国食品和药品管理局(FDA)的批准,而日本医药品医疗器械综合机构(PMDA)于2013年3月25日批准该药上市。它由诺华原研,而后授权给卫材销售。该药以商品名Inovelon登陆欧盟市场。卢非酰胺的具体作用机制仍不清楚。有一些证据证明卢非酰胺可以调节电压控制的钠离子通道的闸门,而此闸门是抗癫痫药的通用靶点。此药物可以用来辅助治疗4岁及以上的癫痫相关的雷葛氏症候群(LGS)患者。4岁及以上儿童LGS患者的推荐起始剂量为10毫克/千克/每天,等分为两次服用。成人LGS患者的推荐起始剂量为400-800毫克/每天,等分为两次服用。口服液体制剂与口服固体制剂相比具有较好的服药顺应性,对于吞咽有困难的儿童和老人而言,口服液体制剂显然更为方便,然后稳定性则是影响口服液体制剂大规模使用的重要因素。

[0003] 我们已经发现了与药学上可接受的卢非酰胺口服混悬液稳定、重现性好,适合大规模制备。

发明内容

[0004] 本发明的目的在于提供一种稳定的卢非酰胺口服混悬液及其制备方法。本发明的卢非酰胺口服混悬液稳定性好,抗氧化剂用了没食子酸丙酯,相比传统抗氧化剂具有同等的抗氧化作用,且毒性更小,安全性更高。

[0005] 实现上述目的的本发明的技术方案如下:本发明公开了一种卢非酰胺口服混悬液,该制剂由以下重量体积比的成分组成:

卢非酰胺	4.0%
抗氧化剂	0.001-0.005%;
pH缓冲剂	0.6-2.0%;
矫味剂	0.03-1%;
增稠剂	5%-10%
溶剂	35-50%;
防腐剂	0.001-0.5%。

所述的卢非酰胺口服混悬液,其特征在于所述的抗氧化剂为没食子酸丙酯。

[0006] 所述卢非酰胺粒度分布(PSD)的D90不超过30微米。

[0007] 所述的卢非酰胺口服混悬液,其特征在于所述的pH缓冲剂为枸橼酸或其水合物、枸橼酸钠或其水合物。

[0008] 所述的卢非酰胺口服混悬液,其特征在于所述的增稠剂选自羟丙基甲基纤维素,羟乙基纤维素,羟乙基纤维素钠中的一种或多种。

[0009] 所述的卢非酰胺口服混悬液,其特征在于所述的溶剂包括潜溶剂和纯化水。

[0010] 所述的潜溶剂,其特征在于选自甘油、丙二醇中的一种或多种。

[0011] 所述的卢非酰胺口服混悬液,其特征在于所述的防腐剂为对羟基苯甲酸甲酯,对羟基苯甲酸丙酯,对羟基苯甲酸甲酯钠的一种或几种。

[0012] 所述的卢非酰胺口服混悬液,其特征在于:所述pH调节剂的用量为使口服混悬液的pH值为4~4.9。

[0013] 所述的卢非酰胺口服混悬液,其特征在于,所述的口服液由以下步骤制备而成:
(1)水相制备 A、将缓冲剂、矫味剂溶解于适量纯化水中,得溶液1; B、将抗氧剂溶解于适量的纯化水中,得溶液2; C、将溶液1加入溶液2中,搅拌均匀,得溶液3; (2)有机相制备 D、防腐剂溶解于潜溶剂中,得溶液4; (3)原料药的溶解原料药溶解于适量纯化水中,得溶液5; (4)1、2、3、4、5混合均匀,采用pH调节剂调节pH值为4~4.9,静置除气泡,纯化水定容,即得。

具体实施方式

[0014] 为了更好的理解本发明,下面通过对发明较佳具体实施例的描述,详细解释本发明,但不以任何形式限制本发明。

[0015] 实施例卢非酰胺口服混悬液

表1卢非酰胺口服混悬液:

实施例 组合物	实施例1	实施例2	实施例3	实施例4
卢非酰胺	4	4	4	4
没食子酸丙酯	0.001	0.003	0.005	0.005
枸橼酸	0.6	0.8	1.0	1.2
枸橼酸钠	1.0	1.0	1.0	0.8
糖精钠	0.5	0.75	1.0	1.0
焦糖香精	0.01	0.02	0.03	0.03
羟丙基甲基纤维素	0.5	0.5	0.5	0.5
甘油	12.0	12.0	15.0	25.0
丙二醇	23.0	25.0	25.0	25.0
纯化水	加水至 100 ml	加水至 100 ml	加水至 100 ml	加水至 100 ml

制备工艺:(1)水相制备 A、将缓冲剂、矫味剂溶解于适量纯化水中,得溶液1; B、将抗氧剂溶解于适量的纯化水中,得溶液2; C、将溶液1加入溶液2中,搅拌均匀,得溶液3; (2)有机相制备 D、防腐剂溶解于潜溶剂中,得溶液4; (3)原料药的溶解原料药溶解于适量纯化水中,得溶液5; (4)1、2、3、4、5混合均匀,采用pH调节剂调节pH值为4~4.9,静置除气泡,纯化水定容,即得。

[0016] 理化性质及口感考察:表2 实施例1-4理化性质及口感考察结果

	密度	pH	黏度	口感
实施例 1	1.040	4.35	16.05	微苦
实施例 2	1.198	4.37	18.34	酸甜适口
实施例 3	1.200	4.02	18.66	酸甜适口
实施例 4	1.240	4.03	21.14	酸甜适口

(对比例1～对比例3)各对比例的卢非酰胺口服混悬液与实施例1基本相同,不同之处见表3。

	实施例 3	对比实施例 1	对比实施例 2	对比实施例 3
没食子酸丙酯	0.003	0	0	0
羟丙基甲基纤维素	0.5	0	0	0
pH	4.03	4.01	4.02	6.07

[0017] 分别对实施例1～实施例4以及对比例1～对比例3制得的卢非酰胺口服混悬液进行有关物质检测,总杂结果见表4。

[0018]

	0 天	长期 3 个月	长期 6 个月	长期 9 个月	长期 12 月
实施例 1	0.03	0.09	0.10	0.11	0.15
实施例 2	0.05	0.08	0.09	0.10	0.13
实施例 3	0.04	0.10	0.11	0.14	0.15
实施例 4	0.06	0.09	0.14	0.16	0.18
对比实施例 1	0.04	0.20	0.34	0.53	0.61
对比实施例 2	0.03	0.23	0.37	0.55	0.62
对比实施例 3	0.02	0.24	0.38	0.54	0.63

由结果可知,实施例1-4的卢非酰胺口服混悬液流动性好,稳定性更高便于生产分装和患者服用,处方中加入矫味剂,可有效对原料的苦味进行掩味,改善患者服药顺应性,[3] 顺应了病人的要求。而且制备工艺简单,适合大规模生产。