



(21) 申请号 202011453547.9

(22) 申请日 2020.12.12

(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 不公告发明人

(51) Int.Cl.

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/451 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/22 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

A61P 1/12 (2006.01)

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

一种盐酸洛哌丁胺口服溶液及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种盐酸洛哌丁胺口服溶液及其制备方法。所述的盐酸洛哌丁胺口服溶液，其包括：活性成分盐酸洛哌丁胺、溶剂、防腐剂、pH调节剂、矫味剂、色素和水。制得的盐酸洛哌丁胺口服溶液口感极佳，易于被患者接受；给药方便、尤其适合老人及儿童等吞咽困难的特殊病人；同时该口服溶液工艺简单，易于质量控制，适合工业化生产。

1. 一种盐酸洛哌丁胺口服溶液及其制备方法, 其特征在于所述的盐酸洛哌丁胺口服溶液, 其包括: 活性成分盐酸洛哌丁胺、溶剂、防腐剂、pH调节剂、矫味剂、色素和水。

2. 根据权利要求1所述的一种盐酸洛哌丁胺口服溶液, 其特征在于所述的溶剂为甘油和无水乙醇。

3. 根据权利要求2所述的一种盐酸洛哌丁胺口服溶液, 其特征在于所述甘油的含量为10~20%; 所述无水乙醇的含量0.5~5%。

4. 根据权利要求1所述的一种盐酸洛哌丁胺口服溶液, 其特征在于所述的防腐剂为对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯及苯甲酸钠、山梨酸、山梨酸钾、氯甲酚、无水乙醇中的一种或多种。

5. 根据权利要求1所述的一种盐酸洛哌丁胺口服溶液, 其特征在于所述的pH调节剂为枸橼酸、枸橼酸钠、酒石酸、酒石酸钠、醋酸、醋酸钠、山梨酸中的一种或多种。

6. 根据权利要求1所述的一种盐酸洛哌丁胺口服溶液, 其特征在于所述的口服溶液的pH值为5~7。

7. 根据权利要求1所述的一种盐酸洛哌丁胺口服溶液, 其特征在于所述的矫味剂为安赛蜜、阿斯巴甜和糖精钠中的一种或多种。

8. 根据权利要求1所述的一种盐酸洛哌丁胺口服溶液, 其特征在于所述的色素为胭脂红, 所述胭脂红的含量为0.001~0.01%。

9. 根据权利要求1所述的一种盐酸洛哌丁胺口服溶液, 制备方法包括以下步骤:

A. 将盐酸洛哌丁胺溶解在适量的纯化水中, 备用;

B. 将上述防腐剂、上述溶剂、上述矫味剂、色素加纯化水适量, 溶解备用;

C. 将上述A步骤和B步骤中的溶液搅拌、混合均匀, 加入pH调节剂, 调节溶液pH值至5~7, 定容、过滤并灌装。

一种盐酸洛哌丁胺口服溶液及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明主要涉及医药制药技术领域,具体涉及一种主要成分为盐酸洛哌丁胺的口服溶液及其制备方法。

背景技术

[0002] 腹泻是一种常见症状,俗称“拉肚子”,是指排便次数明显超过平日习惯的频率,粪质稀薄,水分增加,或含未消化食物或脓血、黏液。腹泻常伴有排便急迫感、肛门不适、失禁等症状。

[0003] 腹泻是一种严重的全球性公共卫生问题,每年大约有180万人死亡。据估计,每年约有70万5岁以下儿童死于腹泻,但大多数的死亡只发生在15个发展中国家,包括中国,主要在头两年的生活中发生。在中国,每年约有4万5岁以下儿童死于腹泻。资料显示,腹泻是仅次于呼吸道疾病的全球第二大高发病,我国每年腹泻患病率达到8.36亿人次。其中,儿童患病人数较高,达2.93亿人次,占儿科住院总人数的20%。

[0004] 盐酸洛哌丁胺,化学名:4-(对氯苯基)-4-羟基-N,N-二甲基- α -二苯基-1-哌啶丁酰胺单盐酸盐(4-(p-chlorophenyl)-4-hydroxy-N,N-dimethyl- α ,adiphenyl-1-piperidinebutyramide monohydrochloride);洛哌丁胺为阿片受体激动剂,其作用机理是通过抑制肠壁的阿片受体和阻滞乙酰胆碱和前列腺素的释放,拮抗平滑肌的收缩,达到减少肠蠕动和分泌,延长肠内容物的滞留时间,从而起到止泻作用,适用于急性腹泻以及各种病因引起的慢性腹泻。据国外文献报道,该药治疗急性腹泻的有效率达91.6%,与地芬诺酯、可待因等止泻药相比,具有高效、长效、不良反应小的优点;几乎不通过血脑屏障,对中枢神经系统无任何作用,也不影响瞳孔的大小。

[0005] 目前市场上比较常见的盐酸洛哌丁胺制剂多为胶囊剂,而约有50%的儿童和老人患者对胶囊剂吞咽困难,且胶囊剂型影响了药物的顺应性,同时,活性成分盐酸洛哌丁胺口服溶液味道非常苦,影响了患者用药依从性,因为,为解决上述该制剂存在的缺陷,本发明将其只作为口服溶液,不仅携带和服用方便,提高了患者依从性,因此具有广阔的开发前景和经济价值。

发明内容

[0006] 本发明提供一种盐酸洛哌丁胺口服溶液,该口服溶液口感极佳、给药方便,吸收较快,生物利用度较高,同时工艺简单,易于质量控制,适合工业化生产。

[0007] 本发明所述的一种盐酸洛哌丁胺口服溶液及其制备方法,其包括:活性成分盐酸洛哌丁胺、溶剂、防腐剂、pH调节剂、矫味剂、色素和水。具体操作步骤如下:

A.将盐酸洛哌丁胺溶解在适量的纯化水中,备用;

B.将上述防腐剂、上述溶剂、上述矫味剂、色素加纯化水适量,溶解备用;

C.将上述A步骤和B步骤中的溶液搅拌、混合均匀,加入pH调节剂,调节溶液pH值至5~7,定容、过滤并灌装。

[0008] 本发明所述的盐酸洛哌丁胺口服溶液的制备方法,在所述的步骤中,溶剂为甘油和无水乙醇;所述的防腐剂为对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯及苯甲酸钠、山梨酸、山梨酸钾、氯甲酚、无水乙醇中的一种或多种;所述的pH调节剂为枸橼酸、枸橼酸钠、酒石酸、酒石酸钠、醋酸、醋酸钠、山梨酸中的一种或多种;所述的矫味剂为安赛蜜、阿斯巴甜和糖精钠中的一种或多种;所述的色素为胭脂红;所述的口服溶液的pH值为5~7。

[0009]

具体实施方式

[0010] 如无特别说明,以下实施例中所用试剂均为普通市售试剂,所用方法均为本领域常规方法。

[0011] 实施例1

处方组成	处方量 (mg/ml)
盐酸洛哌丁胺	0.20
甘油	10.00
无水乙醇	0.67
对羟基苯甲酸甲酯	0.934
对羟基苯甲酸丙酯	1.255
枸橼酸	1.60
枸橼酸钠	2.45
糖精钠	12.75
阿斯巴甜	5.32
胭脂红	0.001
纯化水	适量

制备工艺:

A. 称取处方量的盐酸洛哌丁胺溶解在适量的纯化水中,备用;

B. 称取处方量的对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、甘油、无水乙醇、糖精钠、阿斯巴甜、胭脂红加入到适量纯化水中,溶解备用;

C. 将上述A步骤和B步骤中的溶液搅拌、混合均匀,加入处方量的枸橼酸、枸橼酸钠,调节溶液pH值至 6.3 ± 2 ,定容、过滤并灌装。

[0012] 实施例2:

处方组成	处方量(mg/ml)
盐酸洛哌丁胺	0.20
甘油	10.00
无水乙醇	0.67
对羟基苯甲酸甲酯	0.934
对羟基苯甲酸丙酯	1.255
枸橼酸	2.13
枸橼酸钠	1.63
糖精钠	12.75
阿斯巴甜	5.32
胭脂红	0.001
纯化水	适量

制备工艺:

A. 称取处方量的盐酸洛哌丁胺溶解在适量的纯化水中, 备用;

B. 称取处方量的对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、甘油、无水乙醇、糖精钠、阿斯巴甜、胭脂红加入到适量纯化水中, 溶解备用;

C. 将上述A步骤和B步骤中的溶液搅拌、混合均匀, 加入处方量的枸橼酸、枸橼酸钠, 调节溶液pH值至 5.0 ± 2 , 定容、过滤并灌装。

[0013] 实施例3:

处方组成	处方量(mg/ml)
盐酸洛哌丁胺	0.20
甘油	17.00
无水乙醇	1.00
对羟基苯甲酸甲酯	0.934
对羟基苯甲酸丙酯	1.255
枸橼酸	2.40
枸橼酸钠	1.255
糖精钠	12.75
阿斯巴甜	5.32
胭脂红	0.001
纯化水	适量

制备工艺:

A. 称取处方量的盐酸洛哌丁胺溶解在适量的纯化水中, 备用;

B. 称取处方量的对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、甘油、无水乙醇、糖精钠、阿斯巴甜、胭脂红加入到适量纯化水中, 溶解备用;

C. 将上述A步骤和B步骤中的溶液搅拌、混合均匀, 加入处方量的枸橼酸、枸橼酸钠, 调节溶液pH值至 4.7 ± 2 , 定容、过滤并灌装。

[0014] 实施例4:

处方组成	处方量(mg/ml)
盐酸洛哌丁胺	0.20
甘油	27.42
无水乙醇	0.67
对羟基苯甲酸甲酯	0.934
对羟基苯甲酸丙酯	1.255
枸橼酸	1.60
枸橼酸钠	2.45
阿斯巴甜	4.32
胭脂红	0.001
纯化水	适量

制备工艺:

A. 称取处方量的盐酸洛哌丁胺溶解在适量的纯化水中, 备用;

B. 称取处方量的对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、甘油、无水乙醇、阿斯巴甜、胭脂红加入到适量纯化水中, 溶解备用;

C. 将上述A步骤和B步骤中的溶液搅拌、混合均匀, 加入处方量的枸橼酸、枸橼酸钠, 调节溶液pH值至 6.3 ± 2 , 定容、过滤并灌装。

[0015] 实施例5:

处方组成	处方量(mg/ml)
盐酸洛哌丁胺	0.20
甘油	17.00
无水乙醇	0.79
对羟基苯甲酸甲酯	0.934
对羟基苯甲酸丙酯	1.255
枸橼酸	1.60
枸橼酸钠	2.45
胭脂红	0.001
纯化水	适量

制备工艺:

A. 称取处方量的盐酸洛哌丁胺溶解在适量的纯化水中, 备用;

B. 称取处方量的对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、甘油、无水乙醇、胭脂红加入到适量纯化水中, 溶解备用;

C. 将上述A步骤和B步骤中的溶液搅拌、混合均匀, 加入处方量的枸橼酸、枸橼酸钠, 调节溶液pH值至 6.1 ± 2 , 定容、过滤并灌装。

[0016] 口感评价:

取实施例1-5的制备所得样品, 采用6名受试者进行盐酸洛哌丁胺口服溶液的口感评价, 以极苦涩、苦涩、微苦涩、有甜味、稍甜、很大甜味作为评价指标, 试验结果如下:

表1 盐酸洛哌丁胺口服溶液口感评价

	实验员1	实验员2	实验员3	实验员4	实验员5	实验员6
实施例1	很大甜味	很大甜味	很大甜味	很大甜味	很大甜味	很大甜味
实施例2	很大甜味	很大甜味	很大甜味	很大甜味	很大甜味	很大甜味
实施例3	很大甜味	很大甜味	很大甜味	很大甜味	很大甜味	很大甜味
实施例4	微苦涩	有甜味	有甜味	有甜味	微苦涩	有甜味
实施例5	极苦涩	极苦涩	极苦涩	极苦涩	极苦涩	极苦涩

稳定性考察：

表2 盐酸洛哌丁胺口服溶液加速试验结果

	有关物质				含量			
	0天	加3	加6	加9	0天	加3	加6	加9
实施例1	0.02	0.11	0.14	0.13	101.3	100.7	100.2	98.3
实施例2	0.019	0.10	0.16	0.17	98.2	99.7	99.3	99.8
实施例3	0.023	0.24	0.53	0.87	100.1	99.2	99.8	99.9
实施例4	0.09	0.12	0.62	0.88	97.2	100.4	92.2	90.3
实施例5	0.022	0.11	0.22	0.24	99.0	99.3	100.0	98.7

表3 盐酸洛哌丁胺口服溶液长期试验结果

	有关物质				含量			
	0天	长6	长12	长18	0天	长6	长12	长18
实施例1	0.02	0.09	0.12	0.15	101.3	100.7	100.2	98.3
实施例2	0.019	0.10	0.11	0.14	98.2	99.7	99.3	99.8
实施例3	0.023	0.43	0.85	1.22	100.1	99.2	99.8	99.9
实施例4	0.09	0.55	1.00	1.34	97.2	95.4	93.2	90.2
实施例5	0.022	0.13	0.15	0.20	99.0	101.2	98.9	99.8

实验结果及结论：

(1) 根据表1各实施例口感评价结果，盐酸洛哌丁胺口服溶液中加入矫味剂可改善盐酸洛哌丁胺的口感，从而改善患者的服药顺应性。

[0017] (2) 根据表2和表3样品稳定性考察结果，pH值对盐酸洛哌丁胺口服溶液的稳定性影响很大，因此，在制备过程中，应严格控制样品的pH值，同时溶剂的量也影响样品的稳定性以及含量，实验过程中应合理控制溶剂的量。