



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118806761 A

(43) 申请公布日 2024. 10. 22

(21) 申请号 202411151146.6

A61K 47/18 (2017.01)

(22) 申请日 2024.08.21

A61K 9/08 (2006.01)

(71) 申请人 山东中医药大学附属医院

A61P 37/08 (2006.01)

地址 250012 山东省济南市历下区文化西路42号

A61P 11/02 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

(72) 发明人 管华鹏 李念虎 石洁 刘金豹
王辉 李波 高尚

A61P 11/06 (2006.01)

(74) 专利代理机构 临沂盛航专利代理事务所
(普通合伙) 37443

专利代理师 郑晓媛

(51) Int. Cl.

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 47/10 (2017.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/14 (2017.01)

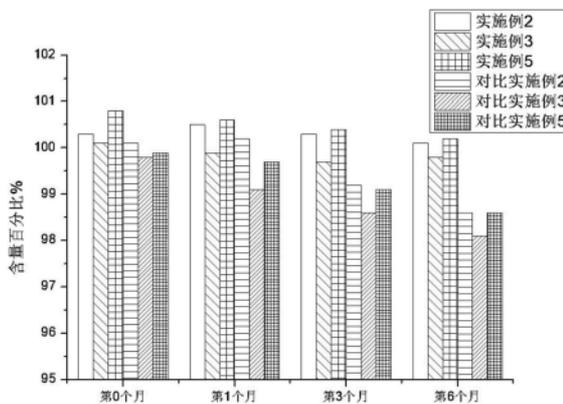
权利要求书2页 说明书10页 附图5页

(54) 发明名称

一种氯雷他定口服制剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种含有氯雷他定的口服溶液,属于医药制剂领域。本发明口服溶液含有氯雷他定以及稳定剂、芳香剂,通过将氯雷他定与热甘油搅拌,纯水加热溶解尼泊金甲酯钠、L-色氨酸、羟苯甲酯,将上述溶液混合后加入三氯蔗糖、芳香剂,搅拌,过滤,分装,制备而成。本发明制备的口服溶液,氯雷他定稳定性显著提高,口感好、儿童用药依从性高的特点,且制备工艺简单,适于工业生产,具有较广的市场推广价值。



1. 一种氯雷他定口服制剂,其特征在于,所述氯雷他定的口服制剂的组成为:

氯雷他定	1 重量份
甘油	50~80 重量份
稳定剂	50~80 重量份
三氯蔗糖	10~40 重量份
水	适量;

所述稳定剂为尼泊金甲酯钠、L-色氨酸、羟苯甲酯,以重量比计,尼泊金甲酯钠:L-色氨酸:羟苯甲酯=1:0.5~1.5:2~5。

2. 如权利要求1所述氯雷他定口服制剂,其特征在于,所述口服制剂的组成为:

氯雷他定	1 重量份
甘油	65 重量份
稳定剂	70 重量份
三氯蔗糖	35 重量份
水	适量

所述稳定剂为尼泊金甲酯钠、L-色氨酸、羟苯甲酯,以重量比计,尼泊金甲酯钠:L-色氨酸:羟苯甲酯=1:1:3.5。

3. 如权利要求1所述氯雷他定口服制剂,其特征在于,所述口服制剂中还包含芳香剂,优选的,所述芳香剂为蓝莓香精、橘子香精或草莓香精、香草香精、哈密瓜香精、柠檬香精、水蜜桃香精、覆盆子香精中的任意一种或几种。

4. 如权利要求3所述氯雷他定口服制剂,其特征在于,所述口服制剂中,以重量比计,氯雷他定:芳香剂=1:5~15。

5. 如权利要求3所述氯雷他定口服制剂,其特征在于,所述口服制剂的组成为:

氯雷他定	1 重量份
甘油	65 重量份
稳定剂	70 重量份
三氯蔗糖	35 重量份
芳香剂	8 重量份
水	适量

所述稳定剂为尼泊金甲酯钠、L-色氨酸、羟苯甲酯,以重量比计,尼泊金甲酯钠:L-色氨酸:羟苯甲酯=1:1:3.5。

6. 如权利要求1-5所述氯雷他定口服制剂,其特征在于,所述口服制剂的制备方法为:

(1) 将甘油加热,加入氯雷他定搅拌,配制成氯雷他定-甘油混合溶液;

(2) 取纯水加热,趁热加入尼泊金甲酯钠、L-色氨酸、羟苯甲酯,搅拌均匀,得混合稳定剂溶液;

(3) 将步骤(1)所得氯雷他定-甘油混合溶液控速缓慢趁热加入步骤(2)混合稳定剂溶液中,搅拌均匀,得到氯雷他定复合溶液;

(4) 步骤(3)氯雷他定复合溶液温度降至常温后,取三氯蔗糖、芳香剂加入步骤(3)的氯雷他定复合溶液中,同时加入适量纯水,搅拌均匀;

(5) 将步骤(4)所得溶液过滤,分装,得到氯雷他定口服制剂。

7. 如权利要求6所述氯雷他定口服制剂,其特征在于,所述口服制剂制备方法中步骤(1)中将氯雷他定粉碎至120~180nm。

8. 如权利要求6所述氯雷他定口服制剂,其特征在于,所述口服制剂制备方法中步骤(1)中将甘油加热至80~100℃。

9. 如权利要求6所述氯雷他定口服制剂,其特征在于,所述口服制剂制备方法中步骤(2)中将水加热至60~80℃。

一种氯雷他定口服制剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种氯雷他定口服制剂及其制备方法,属于药物制剂及制备技术领域。

背景技术

[0002] 氯雷他定(loratadine),为第二代抗组织胺药物,临床用于改善或治疗过敏症状,可用于过敏性鼻炎,或慢性荨麻疹、过敏性结膜炎以及过敏性哮喘等,是可适用于儿童的过敏性疾病常用药物。

[0003] 目前,氯雷他定国内上市剂型有片剂、糖浆剂、口服液等。由于氯雷他定本身几乎不溶于水,因此固体药物制剂中普遍存在药物溶出差、起效慢、生物利用度不高的现象。

[0004] 液体制剂中,糖浆剂、口服液由于甜度较高且含有香精,为儿童用药服从性较高的制剂,但因蔗糖量较高,生产过程中蔗糖不可避免的在高温下脱水产生5-羟甲基糠醛,此外,在常温下长期放置后因为光、热等原因,制剂稳定性差,氯雷他定极易转化为2-羟甲基氯雷他定和4-羟甲基氯雷他定杂质,以及变色、有沉降物、产生气体或其它现象,导致相关物质超标。

[0005] 上述问题均对儿童用药安全产生较大影响。因此,寻求一种溶出度更高、稳定性更强、更适于儿童服用的氯雷他定制剂有重要的意义。

[0006] CN114788809B提供一种光稳定性的氯雷他定液体制剂,所用辅料为三氯蔗糖、甘油、乙醇、酒石酸、山梨醇、氯化钠、羟丙甲基纤维素,制备得到的液体制剂具有,可实现在透明容器进行储存和运输,而无需分装在棕色容器进行储存和运输。

[0007] CN114767677B提供一种氯雷他定糖浆产品,所用辅料为苯甲酸、甘油、丙二醇、无水枸橼酸、蔗糖、香精,加速1月内(40℃、75%RH)产品杂质增长速度显著低于原研制剂,稳定性较好。

[0008] CN104856948B提供一种氯雷他定糖浆产品,以 γ -环糊精为包合剂、以枸橼酸为PH调节剂,以西柚香精或香橙香精为矫味剂,60℃加速试验10天,产品性状、PH值及杂质含量等符合要求。

[0009] 然而,鉴于糖浆剂、口服液等一般为瓶装,开封后若不能及时用完需要在常温下保存,上述方法对稳定性的提升程度、辅料的种类及用量、制备工艺的改进仍然需要进一步优化。

发明内容

[0010] 针对现有技术的不足,本发明提供一种氯雷他定口服制剂及其制备方法,以克服现有技术存在的不足,经试验证实,氯雷他定降解情况得到明显改善,可显著延长药物稳定性并提高生物利用度,确保儿童用药更为安全,且制备工艺简单,适于工业推广。

[0011] 发明人在试图提高产品稳定性时,偶然发现,当调整加入顺序时,可以有效改善活性成分环境,有利于改善药物稳定性,同时发明人通过调整稳定剂的类型及用量,发现尼泊

金甲酯钠、L-色氨酸、羟苯甲酯可协同发挥氯雷他定的稳定效果,使其常规条件下储存不易被分解。基于此,发明人通过大量实验进行了本发明技术效果的验证,最终提供一种稳定性及口感均让人满意的氯雷他定口服溶液。

[0012] 本发明所述氯雷他定口服溶液含有氯雷他定、助溶剂、稳定剂、矫味剂、纯化水。

[0013] 进一步的,本发明所述的氯雷他定口服溶液中助溶剂为热甘油,所述稳定剂为尼泊金甲酯钠、L-色氨酸、羟苯甲酯,所述矫味剂为三氯蔗糖。

[0014] 以重量比计,所述氯雷他定口服溶液的组成为:

氯雷他定	1 重量份
甘油	50~80 重量份

[0015] 稳定剂 50~80 重量份

三氯蔗糖	10~40 重量份
------	-----------

水	适量
---	----

[0016] 所述稳定剂为尼泊金甲酯钠、L-色氨酸、羟苯甲酯,以重量比计,尼泊金甲酯钠:L-色氨酸:羟苯甲酯=1:0.5~1.5:2~5。

[0017] 优选的,所述口服制剂的组成为:

氯雷他定	1 重量份
------	-------

甘油	65 重量份
----	--------

[0018] 稳定剂 70 重量份

三氯蔗糖	35 重量份
------	--------

水	适量
---	----

[0019] 进一步的,所述稳定剂为尼泊金甲酯钠、L-色氨酸、羟苯甲酯混合制备而成,以重量比计,尼泊金甲酯钠:L-色氨酸:羟苯甲酯=1:1:3.5。

[0020] 此外,所述口服制剂中还包含芳香剂,优选的,所述芳香剂为蓝莓香精、橘子香精或草莓香精、香草香精、哈密瓜香精、柠檬香精、水蜜桃香精、覆盆子香精中的任意一种或几种。

[0021] 以重量比计,氯雷他定:芳香剂=1:5~15时。

[0022] 具体的,所述口服制剂的组成为:

氯雷他定	1 重量份
------	-------

甘油	65 重量份
----	--------

[0023] 稳定剂 70 重量份

三氯蔗糖	35 重量份
------	--------

芳香剂	8 重量份
-----	-------

[0024] 水 适量

[0025] 进一步的,所述稳定剂为尼泊金甲酯钠、L-色氨酸、羟苯甲酯,以重量比计,尼泊金甲酯钠:L-色氨酸:羟苯甲酯=1:1.5:2。

[0026] 本发明的第二个目的在于提供了一种制备氯雷他定口服制剂的方法,具体包括以下步骤:

[0027] (1) 将甘油加热,加入氯雷他定搅拌,配制成氯雷他定-甘油混合溶液;

[0028] (2) 取1/2纯水加热,趁热按顺序分别加入尼泊金甲酯钠、L-色氨酸、羟苯甲酯,搅拌均匀;

[0029] (3) 将步骤(1)所得混合溶液趁热加入步骤(2)中,得到氯雷他定复合溶液;

[0030] (4) 等步骤(3)溶液温度将至常温,取三氯蔗糖、芳香剂加入步骤(3)的氯雷他定复合溶液中,同时加入剩余的水,搅拌均匀;

[0031] (5) 将步骤(4)所得溶液过滤,分装,得到氯雷他定口服制剂。

[0032] 优选的,所述口服制剂制备方法中步骤(1)将甘油加热至80~100℃。

[0033] 优选的,所述口服制剂制备方法中步骤(2)将水加热至60~80℃。

[0034] 与现有技术相比,本发明的有益效果在于:

[0035] (1) 本发明口服制剂通过优选辅料种类及重量配比,尤其是当采用尼泊金甲酯钠、L-色氨酸、羟苯甲酯混合作为稳定剂时,可显著减少氯雷他定在碱、热条件下降解,可显著提升制剂稳定性;

[0036] (2) 本发明口服制剂制剂组方及制备过程中无需将产品PH控制在强酸范围内,对肠胃刺激较小,且加入特定香精,更适于儿童服用;

[0037] (3) 本发明制备方法简单易操作,成本较低,可适于工业推广运用。

附图说明

[0038] 图1为各实施例组2-羟甲基氯雷他定的含量百分比图;

[0039] 图2为各实施例组4-羟甲基氯雷他的含量百分比图;

[0040] 图3为各实施例组总杂的含量百分比图;

[0041] 图4为各实施例组氯雷他定的含量百分比图;

[0042] 图5为口服溶液口感评分图。

具体实施方式

[0043] 以下通过具体实施例进一步说明本发明,但本领域相关技术人员理应知晓,此所述实施例并不以任何方式限制本发明。

[0044] 实施例1一种氯雷他定口服制剂

[0045] 组成:

氯雷他定	1g
甘油	65g
[0046] 稳定剂	70g
三氯蔗糖	35g
水	适量

[0047] 所述稳定剂为尼泊金甲酯钠、L-色氨酸、羟苯甲酯,以重量比计,尼泊金甲酯钠:L-色氨酸:羟苯甲酯=1:1:3.5。

[0048] 制备步骤:

[0049] (1) 将甘油加热至80~85℃,加入氯雷他定搅拌,配制成氯雷他定-甘油混合溶液;

[0050] (2) 取1/2纯水加热至65~70℃,趁热按顺序分别加入尼泊金甲酯钠、L-色氨酸、羟苯甲酯,搅拌均匀;

[0051] (3) 将步骤(1)所得混合溶液趁热加入步骤(2)中,得到氯雷他定复合溶液;

[0052] (4) 等步骤(3)溶液温度将至常温,取三氯蔗糖加入步骤(3)的氯雷他定复合溶液中,同时加入剩余的水,搅拌均匀;

[0053] (5) 将步骤(4)所得溶液过滤,分装,得到氯雷他定口服制剂。

[0054] 实施例2一种氯雷他定口服制剂

[0055] 组成:

	氯雷他定	1g
	甘油	65g
	稳定剂	70g
[0056]	三氯蔗糖	35g
	芳香剂	8g
	水	适量

[0057] 所述稳定剂为尼泊金甲酯钠、L-色氨酸、羟苯甲酯,以重量比计,尼泊金甲酯钠:L-色氨酸:羟苯甲酯=1:1:3.5,所述芳香剂为蓝莓香精。

[0058] 制备步骤:

[0059] (1) 氯雷他定微粉化至150nm,过筛,将甘油加热至80~85℃,加入氯雷他定搅拌,配制成氯雷他定-甘油混合溶液;

[0060] (2) 取1/2纯水加热至65~70℃,趁热按顺序分别加入尼泊金甲酯钠、L-色氨酸、羟苯甲酯,搅拌均匀;

[0061] (3) 将步骤(1)所得混合溶液趁热加入步骤(2)中,得到氯雷他定复合溶液;

[0062] (4) 等步骤(3)溶液温度将至常温,取三氯蔗糖、芳香剂加入步骤(3)的氯雷他定复合溶液中,同时加入剩余的水,搅拌均匀;

[0063] (5) 将步骤(4)所得溶液过滤,分装,得到氯雷他定口服制剂。

[0064] 实施例3一种氯雷他定口服制剂

[0065] 组成:

	氯雷他定	1g
	甘油	50g
	稳定剂	80g
[0066]	三氯蔗糖	40g
	芳香剂	5g
	水	适量

[0067] 所述稳定剂为尼泊金甲酯钠、L-色氨酸、羟苯甲酯,以重量比计,尼泊金甲酯钠:L-色氨酸:羟苯甲酯=1:0.5:2,所述芳香剂为橘子香精。

[0068] 制备方法同实施例2。

[0069] 实施例4一种氯雷他定口服制剂

[0070] 组成:

氯雷他定	1g
甘油	80g
稳定剂	80g
三氯蔗糖	40g
芳香剂	5g
水	适量

[0071] 所述稳定剂为尼泊金甲酯钠、L-色氨酸、羟苯甲酯,以重量比计,尼泊金甲酯钠:L-色氨酸:羟苯甲酯=1:1.5:2,所述芳香剂为哈密瓜香精。

[0073] 制备方法同实施例2。

[0074] 实施例5一种氯雷他定口服制剂

[0075] 组成:

氯雷他定	1g
甘油	80g
稳定剂	50g
三氯蔗糖	20g
芳香剂	15g
水	适量

[0076] 所述稳定剂为尼泊金甲酯钠、L-色氨酸、羟苯甲酯,以重量比计,尼泊金甲酯钠:L-色氨酸:羟苯甲酯=1:1.5:5,所述芳香剂为草莓香精。

[0079] 制备方法同实施例2。

[0080] 实施例6一种氯雷他定口服制剂

[0081] 组成:

氯雷他定	1g
甘油	50g
稳定剂	50g
三氯蔗糖	40g
芳香剂	15g
水	适量

[0082] 所述稳定剂为尼泊金甲酯钠、L-色氨酸、羟苯甲酯,以重量比计,尼泊金甲酯钠:L-

色氨酸:羟苯甲酯=1:1.5:2,所述芳香剂为香草香精。

[0084] 制备方法同实施例2。

[0085] 对比实施例1一种氯雷他定口服制剂

[0086] 组成:

氯雷他定	1g
甘油	90g
稳定剂	30g
三氯蔗糖	5g
芳香剂	15g
水	适量

[0087] 所述稳定剂为尼泊金甲酯钠、L-色氨酸、羟苯甲酯,以重量比计,尼泊金甲酯钠:L-色氨酸:羟苯甲酯=1:1.5:2,所述芳香剂为蓝莓香精。

[0088] 制备方法同实施例2。

[0089] 对比实施例2一种氯雷他定口服制剂

[0090] 组成:

氯雷他定	1g
甘油	30g
稳定剂	15g
三氯蔗糖	5g
芳香剂	15g
水	适量

[0091] 所述稳定剂为尼泊金甲酯钠、L-色氨酸、羟苯甲酯,以重量比计,尼泊金甲酯钠:L-色氨酸:羟苯甲酯=1:5:10,所述芳香剂为蓝莓香精。

[0092] 制备方法同实施例2。

[0093] 对比实施例3一种氯雷他定口服制剂

[0094] 组成:

氯雷他定	1g
甘油	50g
稳定剂	50g
三氯蔗糖	40g
芳香剂	15g
水	适量

[0095] 所述稳定剂为尼泊金甲酯钠、羟苯甲酯,以重量比计,尼泊金甲酯钠:羟苯甲酯=1:1,所述芳香剂为蓝莓香精。

[0100] 制备方法同实施例2。

[0101] 对比实施例4一种氯雷他定口服制剂

[0102] 组成：

氯雷他定	1g
甘油	50g
羟苯甲酯	50g
三氯蔗糖	40g
芳香剂	15g
水	适量

[0103] 制备方法同实施例2,所述芳香剂为蓝莓香精。

[0104] 对比实施例5一种氯雷他定口服制剂

[0105] 组成：

氯雷他定	1g
甘油	40g
三氯蔗糖	0.8g
乙醇	20g
酒石酸	4g
山梨醇	30g
氯化钠	8g
羟丙甲基纤维素	6g
水	适量

[0106] 制备方法：

[0107] 取甘油和乙醇混合加热至45℃,加入氯雷他定搅拌,再加入加热至45℃、80%处方量的纯化水混合,加入三氯蔗糖、酒石酸、山梨醇、氯化钠和羟丙甲基纤维素搅拌,再加入剩余纯化水定容,经0.22μm微孔滤膜过滤,得到氯雷他定口服溶液剂,分装。

[0108] 对比实施例6一种氯雷他定口服制剂

[0109] 组成：

	氯雷他定	1g	
	羟苯甲酯	0.5g	
	羟苯丙酯	0.1g	
	山梨醇	30g	
[0113]	磷酸二氢钠	0.5g	
	磷酸氢二钠	5g	
	依地酸二钠	2g	
	蓝莓香精	15g	
	水		适量

[0114] 制备方法:

[0115] (1) 将羟苯甲酯和羟苯丙酯加入煮沸的纯化水中搅拌20分钟,冷却至常温;

[0116] (2) 步骤(1)溶液中加入氯雷他定、山梨醇、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、依地酸二钠、蓝莓香精,搅拌至溶解,加纯化水定容,分装。

[0117] 验证实施例一:稳定性考察

[0118] (一) 光照对口服制剂稳定性的影响

[0119] 参照《中国药典》(2020版)9001原料药物与制剂稳定性试验指导原则,在光照(4500±500lux,25℃)条件下进行考察。

[0120] 取实施例1-4和对比例1-4制备的氯雷他定口服溶液剂分装在透明PET瓶中,其中,分别在制剂制备后的第0天、30天和60天的稳定性,HPLC法分别测定氯雷他定、杂质的百分含量。

[0121] 试验结果如下表所示:

[0122] 表1各实施例溶液澄清情况及杂质含量情况

[0123]

样品	考察时间	溶液澄清情况	总杂%	氯雷他定含量%
实施例 1	0 天	澄清	—	101.0
	30 天	澄清	—	100.6
	60 天	澄清	—	100.6
	90 天	澄清	—	100.2
实施例 2	0 天	澄清	—	100.6
	30 天	澄清	—	101.1
	60 天	澄清	0.02	100.2
	90 天	澄清	0.03	99.9
实施例 3	0 天	澄清	—	100.6
	30 天	澄清	—	100.6
	60 天	澄清	—	100.6
	90 天	澄清	0.02	100.2
实施例 4	0 天	澄清	—	100.6
	30 天	澄清	0.02	100.6
	60 天	澄清	0.03	100.6
	90 天	澄清	0.05	100.1
对比实施例 1	0 天	澄清	—	100.6
	30 天	澄清	0.09	99.4
	60 天	澄清	0.21	98.0
	90 天	微黄, 澄清	0.36	97.1
对比实施例 2	0 天	澄清	—	100.6
	30 天	澄清	0.10	99.3
	60 天	微黄, 澄清	0.37	97.4
	90 天	浅黄, 澄清	0.55	96.7
对比实施例 3	0 天	澄清	0.06	101.3
	30 天	澄清	0.15	99.2
	60 天	浅黄, 澄清	0.84	95.9

[0124]

	90 天	浅黄, 澄清	0.95	92.3
对比实施例 4	0 天	澄清	0.04	100.9
	30 天	澄清	0.33	98.2
	60 天	浅黄, 澄清	1.02	94.1
	90 天	浅黄, 澄清	1.28	91.7

[0125] 从表中可以看出,本发明实施例各组制备的氯雷他定口服溶液剂的光照稳定性较好。

[0126] (二) 加速试验对口服制剂稳定性的影响

[0127] 参照《中国药典》(2020版)9001原料药物与制剂稳定性试验指导原则,在温度 $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $75 \pm 5\%$ 条件下进行考察。

[0128] 取实施例2、3、5和对比例2、3、5制备的氯雷他定口服溶液剂进行试验,分别在第0、1、3、6进行取样测定,其中,样品检测方法如光照试验,同时分别记录2-羟甲基氯雷他定和4-羟甲基氯雷他定含量。

[0129] 试验结果如图1~4所示。图1各实施例组2-羟甲基氯雷他定的含量图,图2为各实施例组4-羟甲基氯雷他的含量,图3为各实施例组总杂的含量图,图4为各实施例组氯雷他定的含量图。从图中可以看出,实施例2、3、5组制备的氯雷他定口服溶液剂在试验过程中稳定性较好,显著优于对比实施例组。

[0130] 验证实施例二:口感考察

[0131] 由试服人员品尝后按照表2情况进行评分,试服人员年龄选取在22~50岁,男女各半。察前试服人员应先漱口,再顺次品尝各溶液,确保试服溶液含服10s。

[0132] 参加试验的制剂分别为实施例2~6组,对比实施例2~6组。

[0133] 评分结果采用SPSS22.0进行统计。

[0134] 表二口服溶液口感评分参照表

[0135]

级别	标准	评分
1	体验感差,明显苦味或异味	1-2
2	体验一般,苦味或异味微弱	3-4
3	体验一般,无苦味或异味微弱	5-6
4	体验感较好,苦味或异味微弱	7-8
5	体验感好,无苦味或异味	9-10

[0136] 实验结果如图5所示。由结果可知,本发明加入芳香剂后,口感度测试均较好,显著优于对比实施例。

[0137] 经上述实施例证实,本发明制备得到的氯雷他定口服制剂稳定性良好,优于常规市售阳性,且制备工艺简单,口感较好,适于儿童服用,工业推广价值较高。

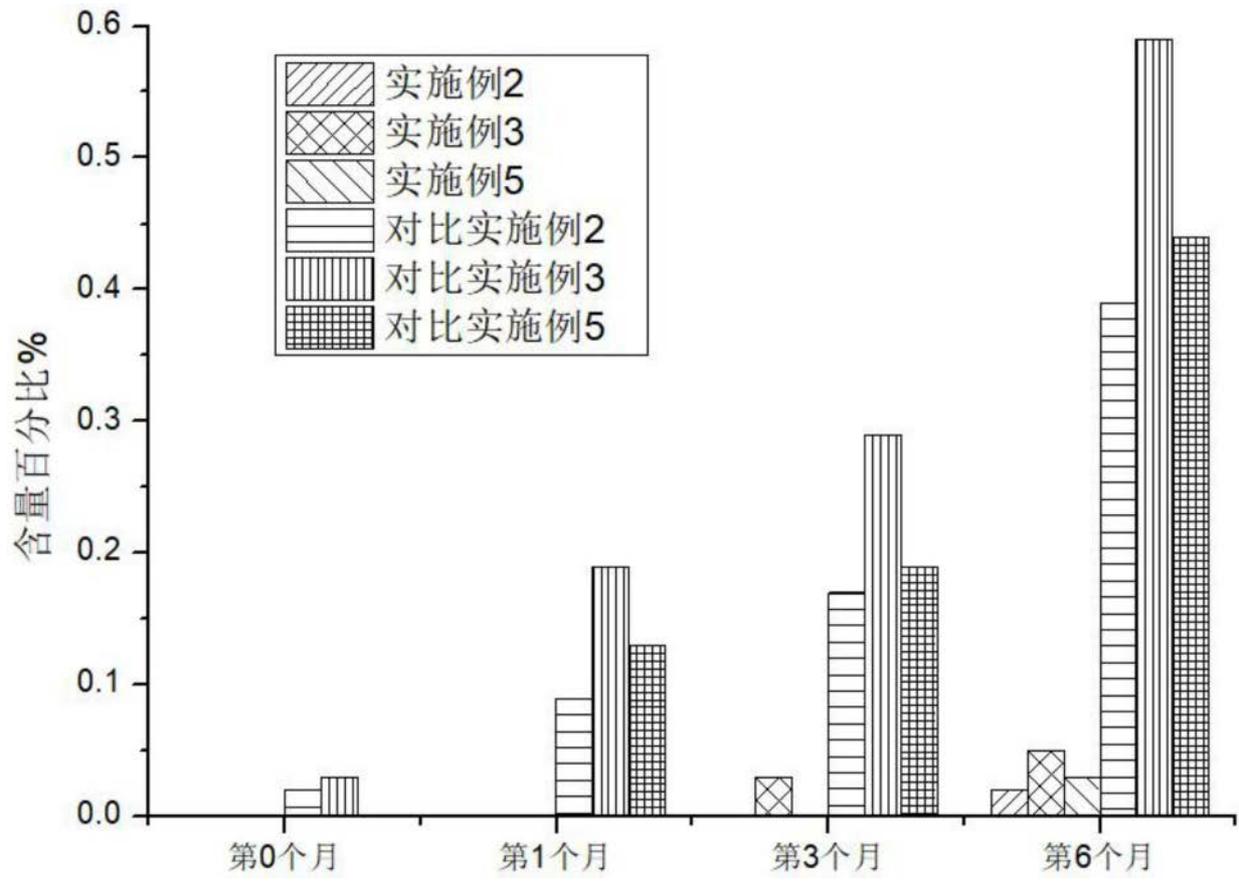


图1

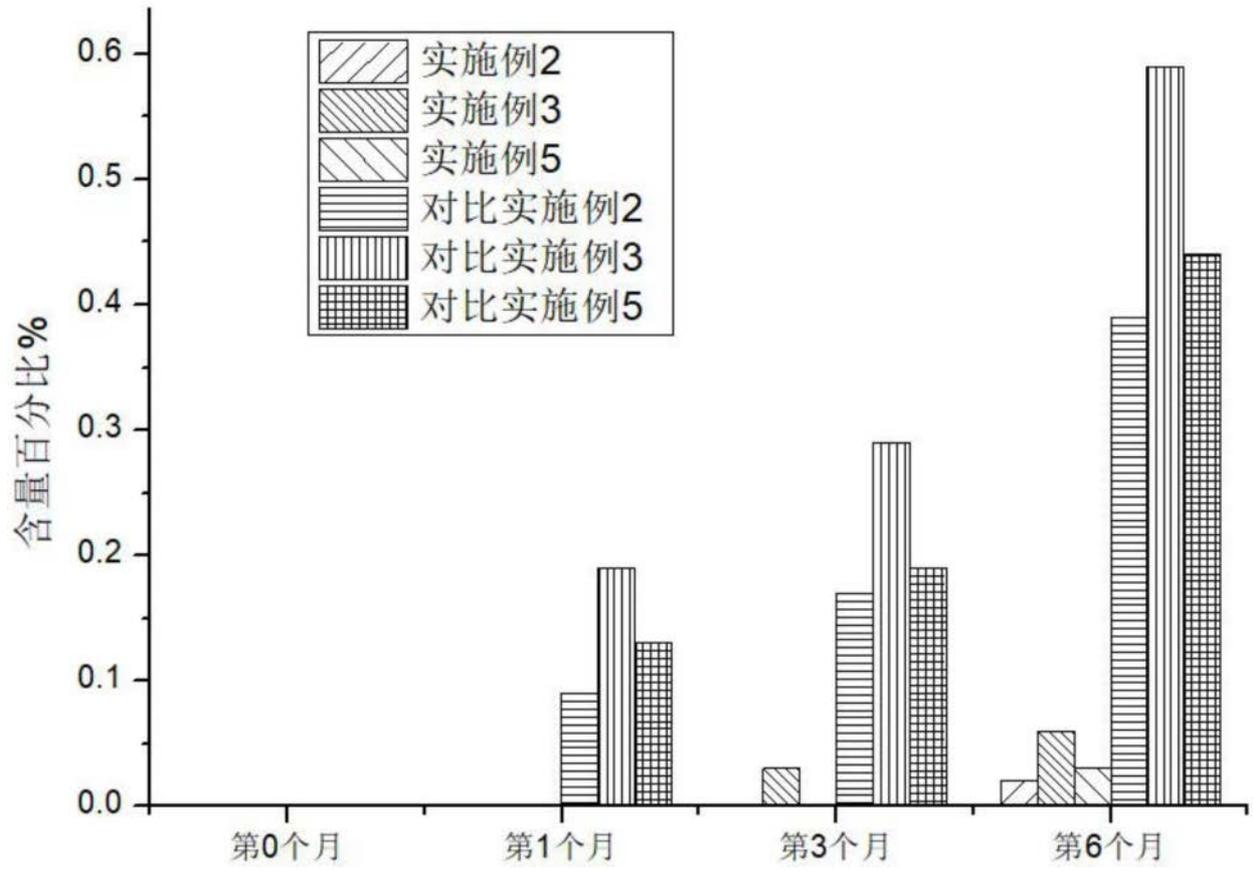


图2

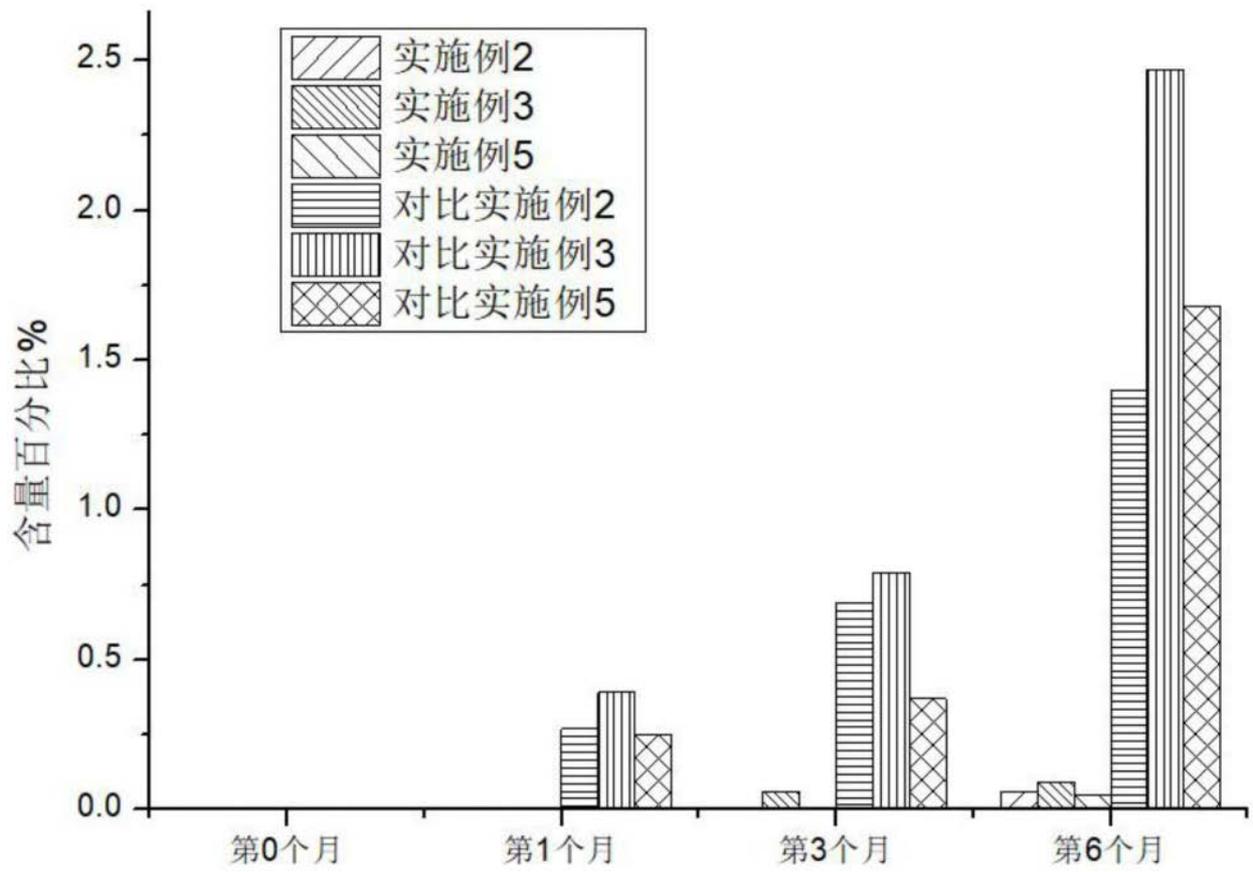


图3

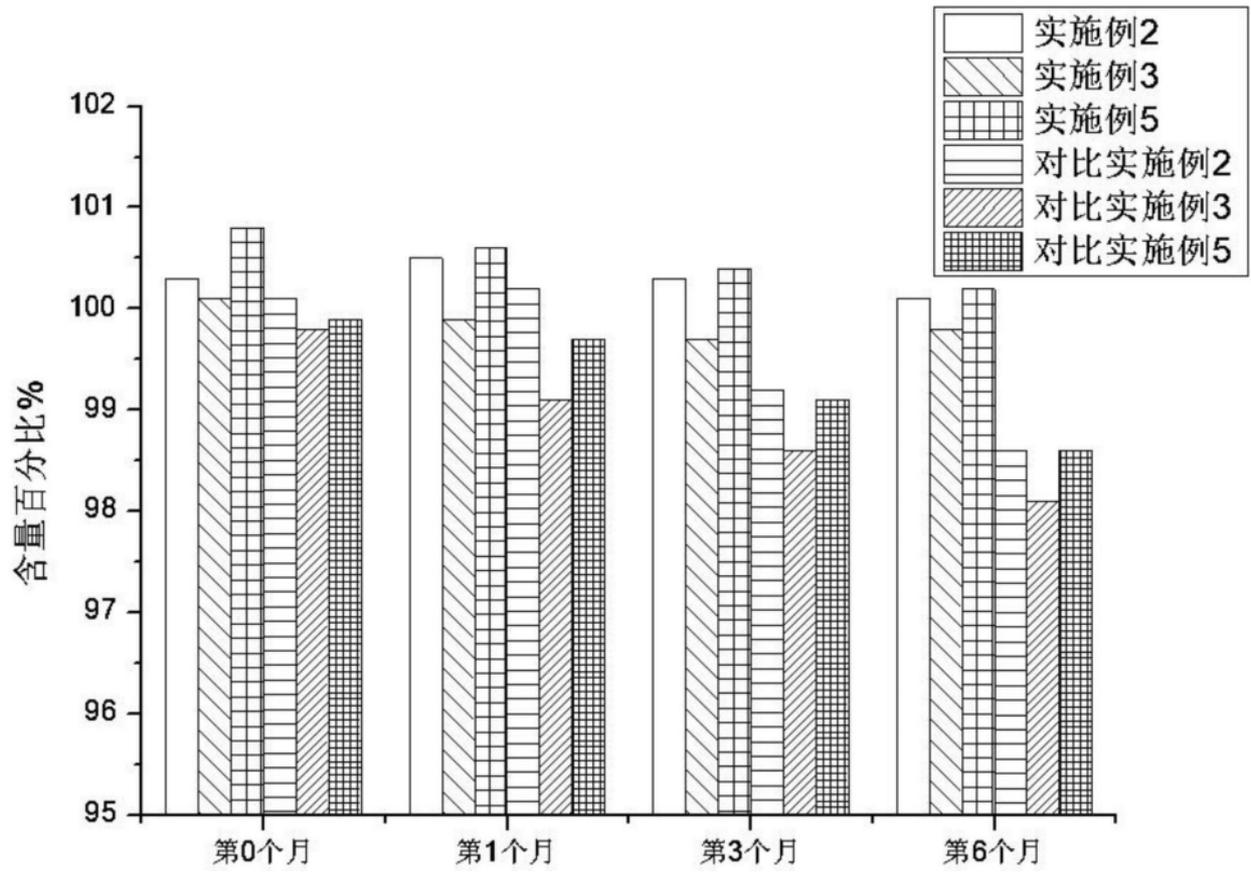


图4

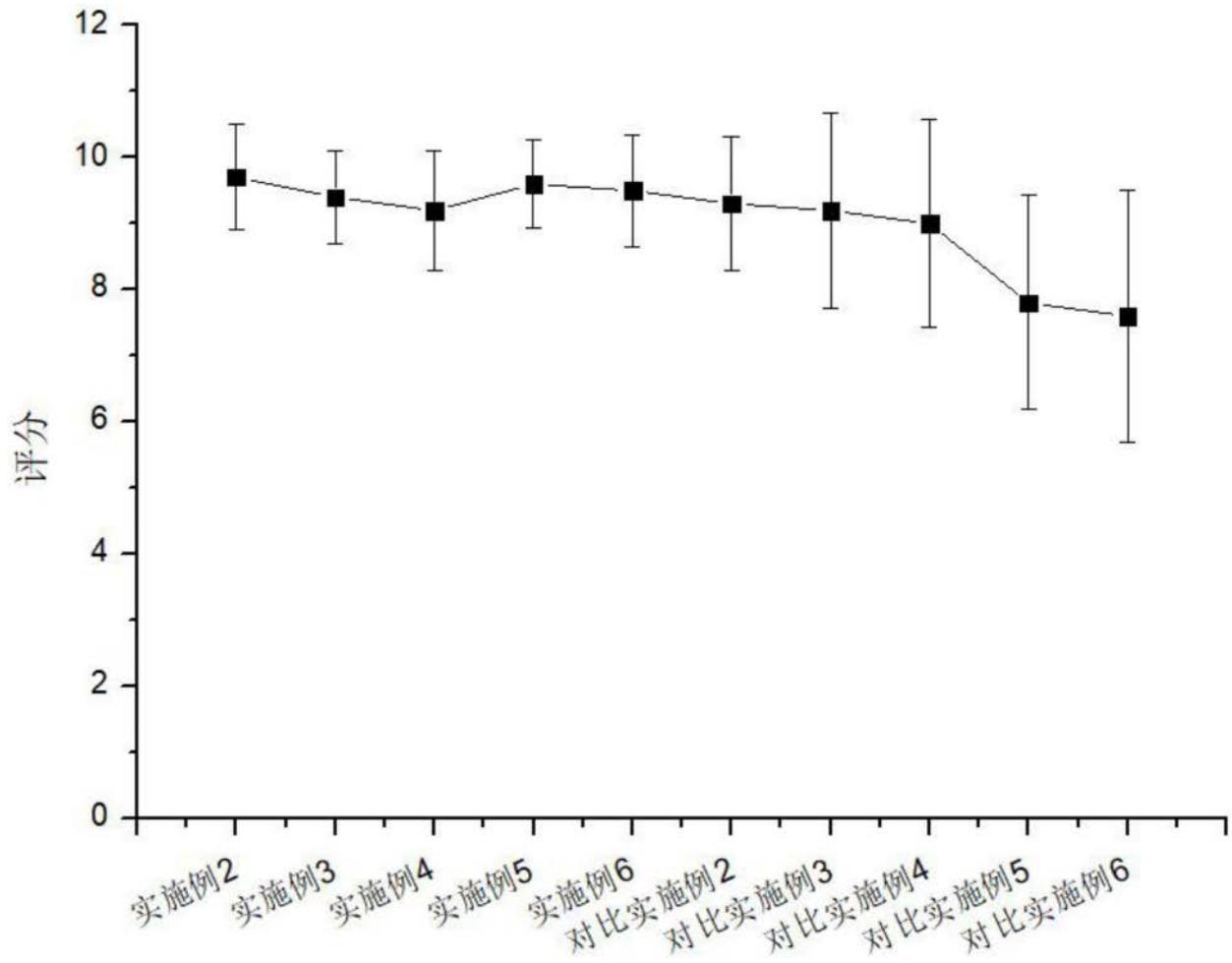


图5