

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 31/7036

A61P 27/02

A61P 31/04



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03115684.3

[43] 公开日 2005 年 7 月 13 日

[11] 公开号 CN 1636568A

[22] 申请日 2003.3.6 [21] 申请号 03115684.3

[71] 申请人 信谊药厂

地址 201206 上海市浦东新区新金桥路 905 号

[72] 发明人 朱正鸣 方 原

[74] 专利代理机构 上海新天专利代理有限公司

代理人 王 巍

权利要求书 1 页 说明书 7 页

[54] 发明名称 妥布霉素透明质酸钠滴眼液及制备方法

[57] 摘要

本发明属药物制剂技术领域。本发明公开了一种妥布霉素透明质酸钠滴眼液。本发明的滴眼液包括由妥布霉素和透明质酸钠组成的活性成分与药用辅料组成的。本发明的制剂发挥了活性成分中两种药物的优势，增加了药物在眼内的作用时间，提高疗效，具有抗菌消炎和保持润湿双重作用，有广泛的临床用途。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种妥布霉素透明质酸钠滴眼液，其特征在于该滴眼液包括由妥布霉素和透明质酸钠组成的活性成份与药用辅料组成的，并且按重量百分比分为 0.1—1%的妥布霉素与 0.01—0.5%的配比组成活性成份。

2. 一种如权利要求 1 所述的一种妥布霉素透明质酸钠滴眼液的制备方法，其特征在于该方法包括下列步骤：

(1) 将透明质酸钠倒入蒸馏水中加热溶解放冷；

(2) 将妥布霉素溶解在蒸馏水中，加入辅料搅拌溶解，加入步骤 (1) 中的透明质酸钠溶液搅拌，加蒸馏水至全量过滤；

(3) 测步骤 (2) 所得溶液含量，PH：5—8、渗透压：等渗相当于氯化钠当量的 0.7—1.2、粘度 20—50 厘泊、合格后加入抑菌剂、搅拌溶解、过滤、灌装。

3. 一种如权利要求 1 所述的一种妥布霉素透明质酸钠滴眼液的制备方法，其特征在于该方法包括下列步骤：

(1) 将妥布霉素透明质酸钠溶解在蒸馏水中，放 2 小时；

(2) 将辅料投入到步骤 (1) 所得溶液中去，搅拌溶解，过滤；

(3) 测定步骤 (2) 所得溶液含量、PH：5—8、渗透压：等渗相当于氯化钠当量的 0.7—1.2、粘度 20—50 厘泊、合格后加入抑菌剂，搅拌溶解，过滤、灌装。

4. 根据权利要求 1 或 2 或 3 的妥布霉素透明质酸钠滴眼液，其特征在于其中所述的药用辅料为按重量百分比为 0.01—0.5%的缓冲液如硼酸盐类：硼酸或硼砂；磷酸盐类：磷酸二氢钠或磷酸氢二钠；0.01—0.5%的渗透压调节剂如氯化钾、氯化钠、硼酸盐或磷酸盐；0.005—0.5%的抑菌剂如醇类抑菌剂：三氯叔丁醇、苯甲醇或苯乙醇，；尼泊金类抑菌剂：尼泊金甲酯、尼泊金乙酯或尼泊金丙酯；有机酸类抑菌剂：三梨酸、苯甲酸或硼酸；季铵类表面活性剂为洁尔灭或新洁尔灭；汞化合物为硫柳汞；其它为洗必太。

## 妥布霉素透明质酸钠滴眼液及制备方法

### 技术领域

本发明属药物制剂技术领域。具体涉及一种妥布霉素透明质酸钠滴眼液及制备方法。

### 背景技术

目前市场上抗生素药物妥布霉素滴眼液在眼科中应用很广，其作用机理为抑制细菌蛋白质的合成，它适用由敏感病菌引起的外眼感染，且效果良好，而透明质酸钠滴眼液的特点是滴眼后使角膜上皮保持湿润，营养眼表面的上皮细胞，预防感染，保护和促进角膜损伤的愈合。

这两种滴眼液虽各有一定的效果，但是疗效单一。若要达到既能抗菌又能保持润湿的作用，必须分别使用两种滴眼药，不便应用。

### 发明内容

本发明所要解决的技术问题在于克服上述不足之处，设计一种疗效好、使用方便的滴眼药。

本发明提供了一种妥布霉素透明质酸钠滴眼液，该滴眼液包括由妥布霉素与透明质酸钠组成的活性成份与药用辅料组成的，并且按重量百分比分为 0.1—1%的妥布霉素与 0.01—0.5%的透明质酸钠配比组成活性成份；药用辅料按重量百分比为 0.01—5%的缓冲液如硼酸盐类：硼酸或硼砂；磷酸盐类：磷酸二氢钠或磷酸氢二钠；0.01—5%的渗透压调节剂如氯化钾、氯化钠、硼酸盐或磷酸盐；0.005—0.5%的抑菌剂如醇类抑菌剂：三氯叔丁醇、苯甲醇或苯乙醇，；尼泊金类抑菌剂：尼泊金甲酯、尼泊金乙酯或尼泊金丙酯；有机酸类抑菌剂：

三梨酸、苯甲酸或硼酸；季铵类表面活性剂如洁尔灭或新洁尔灭；汞化合物如硫柳汞；其它如洗必太。

本发明的妥布霉素透明质酸钠滴眼液床试验试用 132 眼并与庆大霉素滴眼液 101 眼相对照，临床治疗有效率达 90%，经统计学处理与庆大霉素无明显差异，并无任何毒副作用。

本试验组细菌阳性检出率为 84.5%，符合临床设计要求，经治疗后细菌阴转率及清除率均达 90%以上，193 株革兰氏阳性菌妥布霉素纸片法检出耐药株占 22.8%与庆大霉素的 21.8%无明显差异，但与 11 株革兰氏阴性菌中仅 0.09 耐药菌株有极为显著差异，提示革兰氏阴性菌对妥布霉素的敏感性大大超革兰氏阳性菌的敏感性。MIC 检测与庆大霉素无明显差异，因此 0.3%妥布霉素滴眼液用于外眼感染不失为一新型广谱有效抗菌药物。

本发明的另一目的是提供了上述妥布霉素透明质酸钠滴眼液的制备方法，该方法有两种工艺：

工艺 I 包括下列步骤：

- (1) 将透明质酸钠倒入蒸馏水中加热溶解放冷；
- (2) 将妥布霉素溶解在蒸馏水中，加入辅料搅拌溶解，加入步骤 (1) 中的透明质酸钠溶液搅拌，加蒸馏水至全量过滤；
- (3) 测步骤 (2) 所得溶液含量，PH：5—8、渗透压：等渗相当于氯化钠当量的 0.7—1.2、粘度 20—50 厘泊、合格后加入抑菌剂、搅拌溶解、过滤、灌装。

工艺 II 包括下列步骤：

- (1) 将妥布霉素透明质酸钠溶解在蒸馏水中，放 2 小时；
- (2) 将辅料投入到步骤 (1) 所得溶液中去，搅拌溶解，过滤；
- (3) 测定步骤 (2) 所得溶液含量、PH：5—8、渗透压：等渗相当于氯化钠当量的 0.7—1.2、粘度 20—50 厘泊、合格后加入抑菌剂，搅拌溶解，过滤、灌装。

本发明的妥布霉素透明质酸钠组成的滴眼液与市场上单个组份的妥布霉素滴眼液与透明质酸钠滴眼液相比由明显的优点如下：

- (1) 妥布霉素透明质酸钠组成的滴眼液可以集单个组份滴眼液的

各自优势，即妥布霉素的抗菌消炎与透明质酸钠的保持润湿作用。

(2)一般眼疾患者在适用滴眼液中感到最大的不便是药液滴眼后大部分均流失，在妥布霉素滴眼液中加一定量的透明质酸钠可使药液延缓流动速率，增加药物对眼内作用的时间，提高治疗效果。

(3)体积小、携带方便。

表1 市场上妥布霉素滴眼液与本发明妥布霉素滴眼液的比较

	单位	市场上妥布霉素滴眼液 规格 5ml : 15mg	本发明滴眼液 规格 5ml : 15mg
粘度	(厘泊)	0	20—50 厘泊
滴数*	滴/次	2 (相当于 0.5ml)	2 (相当于 0.5ml)
药液流失量	%	80	10
有效药量	mg	0.06	0.27
药量倍数		1	4.5

\*注：以 1ml 为 25 滴计算

## 具体实施方式

### 实施例 1

妥布霉素	0.1g
透明质酸钠	0.2g
硼酸	1.1g
硼砂	0.19g
洗必太	0.05g
氯化钠	0.4 g
蒸馏水加至	100ml

将透明质酸钠倒入蒸馏水中加热溶解放冷，另将妥布霉素溶解在蒸馏水中，加入辅料搅拌溶解，然后向溶液中再加入透明质酸钠溶液搅拌，加蒸馏水至全量过滤，最后测定合格后，加入抑菌剂、搅拌溶解、过滤灌装。

## 实施例 2

妥布霉素	0.5g
透明质酸钠	0.1g
磷酸二氢钠	0.16g
磷酸氢二钠	0.75g
尼泊金乙酯	0.025g
氯化钠	0.4g
蒸馏水加至	100ml

将妥布霉素透明质酸钠溶解在蒸馏水中，放 2 小时，将辅料加入溶解后的药液中，搅拌溶解、过滤；最后测定合格后，加入抑菌剂，搅拌溶解过滤、灌装。

## 实施例 3

妥布霉素	0.3g
透明质酸钠	0.15 g
磷酸二氢钠	0.2g
磷酸氢二钠	0.62g
尼泊金甲酯	0.01 g
尼泊金丙酯	0.01 g
氯化钠	0.4 g
蒸馏水加至	100ml

将透明质酸钠倒入蒸馏水中加热溶解放冷，另将妥布霉素溶解在蒸馏水中，加入辅料搅拌溶解，然后向溶液中再加入透明质酸钠溶液搅拌，加蒸馏水至全量过滤，最后测定合格后，加入抑菌剂、搅拌溶解、过滤灌装。

## 实施例 4

妥布霉素	0.3g
------	------

---

透明质酸钠	0.3 g
磷酸二氢钠	0.15g
磷酸氢二钠	0.50g
三氯叔丁醇	0.01 g
氯化钠	0.4 g
蒸馏水加至	100ml

将妥布霉素透明质酸钠溶解在蒸馏水中，放 2 小时，将辅料加入溶解后的药液中，搅拌溶解、过滤；最后测定合格后，加入抑菌剂，搅拌溶解过滤、灌装。

#### 实施例 5

妥布霉素	0.2g
透明质酸钠	0.2 g
硼酸	1.2g
硼砂	0.16g
洁而灭	0.02 g
氯化钠	0.4 g
蒸馏水加至	100ml

将透明质酸钠倒入蒸馏水中加热溶解放冷，另将妥布霉素溶解在蒸馏水中，加入辅料搅拌溶解，然后向溶液中再加入透明质酸钠溶液搅拌，加蒸馏水至全量过滤，最后测定合格后，加入抑菌剂、搅拌溶解、过滤灌装。

#### 实施例 6

妥布霉素	0.3g
透明质酸钠	0.2 g
硼酸	1.3g
硼砂	0.15g

---

新洁而灭	0.01 g
氯化钠	0.35 g
蒸馏水加至	100ml

将妥布霉素透明质酸钠溶解在蒸馏水中，放 2 小时，将辅料加入溶解后的药液中，搅拌溶解、过滤；最后测定合格后，加入抑菌剂，搅拌溶解过滤、灌装。

#### 实施例 7

妥布霉素	0.1g
透明质酸钠	0.12 g
硼酸	2g
硼砂	0.12g
苯甲酸	0.1 g
氯化钠	0.3 g
蒸馏水加至	100ml

将透明质酸钠倒入蒸馏水中加热溶解放冷，另将妥布霉素溶解在蒸馏水中，加入辅料搅拌溶解，然后向溶液中再加入透明质酸钠溶液搅拌，加蒸馏水至全量过滤，最后测定合格后，加入抑菌剂、搅拌溶解、过滤灌装。

#### 实施例 8

妥布霉素	0.3g
透明质酸钠	0.2 g
硼酸	0.9g
硼砂	0.2g
山梨酸	0.5 g
氯化钠	0.5 g
蒸馏水加至	100ml

将妥布霉素透明质酸钠溶解在蒸馏水中，放 2 小时，将辅料加入



溶解后的药液中，搅拌溶解、过滤；最后测定合格后，加入抑菌剂，搅拌溶解过滤、灌装。

#### 实施例 9

妥布霉素	0.3g
透明质酸钠	0.1g
磷酸二氢钠	0.18g
磷酸氢二钠	0.70g
硫柳汞	0.01 g
氯化钠	0.42 g
蒸馏水加至	100ml

将透明质酸钠倒入蒸馏水中加热溶解放冷，另将妥布霉素溶解在蒸馏水中，加入辅料搅拌溶解，然后向溶液中再加入透明质酸钠溶液搅拌，加蒸馏水至全量过滤，最后测定合格后，加入抑菌剂、搅拌溶解、过滤灌装。

#### 实施例 10

妥布霉素	0.25g
透明质酸钠	0.15g
磷酸二氢钠	0.12g
磷酸氢二钠	0.2g
洁而灭	0.01 g
氯化钠	0.42g
蒸馏水加至	100ml

将妥布霉素透明质酸钠溶解在蒸馏水中，放 2 小时，将辅料加入溶解后的药液中，搅拌溶解、过滤；最后测定合格后，加入抑菌剂，搅拌溶解过滤、灌装。