

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780038028.2

[51] Int. Cl.

*A61K 31/496 (2006.01)*

*A61K 9/08 (2006.01)*

*A61K 47/02 (2006.01)*

*A61K 47/36 (2006.01)*

*A61P 27/02 (2006.01)*

*A61P 31/04 (2006.01)*

[43] 公开日 2009 年 9 月 30 日

[11] 公开号 CN 101547695A

[22] 申请日 2007.10.11

[21] 申请号 200780038028.2

[30] 优先权

[32] 2006.10.12 [33] JP [31] 279007/2006

[86] 国际申请 PCT/JP2007/069846 2007.10.11

[87] 国际公布 WO2008/044733 日 2008.4.17

[85] 进入国家阶段日期 2009.4.10

[71] 申请人 杏林制药株式会社

地址 日本东京都

共同申请人 千寿制药株式会社

[72] 发明人 泽嗣郎

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘维升 孙秀武

权利要求书 1 页 说明书 18 页 附图 2 页

## [54] 发明名称

具有改进的加替沙星眼内渗透性的含水液体  
制剂

## [57] 摘要

本发明的一个目的是提供一种加替沙星在泪液中的保留性以及加替沙星在房水和结膜中的渗透性优异的眼用含水制剂。本发明的另一个目的是防止该含水液体制剂中的任何沉淀形成和粘度降低。含水液体制剂包括加替沙星、加替沙星的药用盐或加替沙星的水合物和至少 0.15w/v% 的能够改进加替沙星的保留性和渗透性的黄原胶。当将至少 0.2w/v% 的氯化钠加入到该含水液体制剂中时，可以防止含水液体制剂中的任何沉淀形成和粘度降低。

1. 一种含水液体制剂，其包括加替沙星或其药用盐或水合物、至少 0.15 w/v% 的黄原胶和至少 0.2 w/v% 的氯化钠，并且具有 5 到 8 的 pH。
2. 根据权利要求 1 所述的含水液体制剂，其中该制剂含有 0.15 到 1.0 w/v% 的黄原胶。
3. 根据权利要求 1 所述的含水液体制剂，其中该制剂含有 0.2 到 1.8 w/v% 的氯化钠。
4. 根据权利要求 1 所述的含水液体制剂，其中该制剂含有 0.1 到 1.0 w/v% 的加替沙星。
5. 根据权利要求 1 - 4 的任一项所述的含水液体制剂，所述制剂是滴眼剂。
6. 一种改善加替沙星的眼内渗透性的方法，所述方法包括将至少 0.15 w/v% 的黄原胶引入到含有加替沙星或其药用盐或水合物的含水液体制剂中。
7. 一种在含有加替沙星和黄原胶的含水液体制剂中抑制沉淀形成和粘度降低的方法，所述方法包括将至少 0.2 w/v% 的氯化钠引入到含有加替沙星或其药用盐或水合物和至少 0.15 w/v% 的黄原胶的含水液体制剂中。

## 具有改进的加替沙星眼内渗透性的含水液体制剂

### 技术领域

本发明涉及具有改进的加替沙星 (gatifloxacin) (化学名称: (±)-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-8-甲氧基-7-(3-甲基-1-哌嗪基)-4-氧代-3-喹啉甲酸)眼内渗透性的含水液体制剂。更具体地说, 本发明涉及其中加替沙星眼内渗透性通过黄原胶改进的眼用含水液体制剂。

### 背景技术

加替沙星是一种喹诺酮羧酸衍生物, 并且是一种新型喹诺酮合成抗菌剂。它不仅对革兰氏阴性细菌而且对革兰氏阳性细菌、厌氧菌和支原体显示了强力的抗菌效力, 并且有人提出了应用于眼部区域的传染病如结膜炎、泪腺炎和麦粒肿以及耳部区域的传染病如外耳炎、中耳炎和鼻旁窦炎(参见专利文献 1)。在含抗菌剂的滴眼剂的情况下, 扩大药物的角膜渗透性以及增加渗透到房水中的量成为制剂设计的一个指标。

然而, 通常, 施用于眼睛的药物由于被泪液稀释和角膜的阻隔功能而几乎不渗透到眼内。为此, 有必要改进药物的眼内渗透性, 以及设计制剂以提高药物的效应。关于加替沙星, 专利文献 2 公开了一种含有加替沙星或其盐和乙二胺四乙酸钠的具有增高的加替沙星角膜渗透性的含水液体制剂。另外, 该出版物还公开了一种防止加替沙星的晶体沉淀的方法。

另一方面, 关于黄原胶在药物组合物中的应用, 专利文献 3 公开了一种含有眼科药物和 0.01 到 2.5%黄原胶的含水组合物, 并且描述黄原胶增强了胆碱能药物如依可酯 (Echothiopate) 的治疗效应。另外, 它的实施例 2 描述了含有毛果芸香碱、黄原胶和 0.04%的氯化钾的滴眼制剂。专利文献 4 描述了含有黄原胶的液体药物悬浮液, 其中活性药物如喹诺酮羧酸抗生素等的苦味被掩盖。专利文献 5 公开了含有氟喹诺酮抗生素和黄原胶的药物组合物, 并且描述了在室温下变成浊度等于或小于 40 的等级 (NTU) 的药物组合物可以通过将至少 0.15%(W/W) 的水溶性钙盐加入到含有黄原胶 (0.4-0.8%(W/W)) 和氟喹诺酮抗生素

的水溶性药物组合物中来获得。专利文献 6 公开了总离子强度大约 120mM 或更低的眼用组合物，它在与眼睛接触时凝胶化。本发明是以下面的发现为基础：在与溶菌酶接触时由黄原胶形成的凝胶的强度取决于组合物中所结合的乙酸盐的初始含量和黄原胶的丙酮酸盐的初始含量，作为眼科药物，喹诺酮（例如环丙沙星）和氨基糖甙作为抗感染剂被举例。

专利文献 1: JP-8-9597 B

专利文献 2: WO 00/10570 A

专利文献 3: US 专利 No.4136177

专利文献 4: JP 2004-535370 A

专利文献 5: JP 2003-513046 A

专利文献 6: JP 2002-510654 A

## 发明公开

### 本发明所要解决的问题

本发明的一个主要目的是提供加替沙星的眼内渗透性优异（即加替沙星在泪液中的保留性以及眼水和结膜中的渗透性优异）的含水液体制剂。

如上所述，为了实现该目的，在本发明中，使用黄原胶，但含有加替沙星和黄原胶的含水液体制剂有时候引起沉淀形成和粘度降低。因此，本发明的另一个目的提供其中沉淀形成和粘度降低被抑制的含水液体制剂。

### 解决问题的方式

为了实现这些目的，本发明人已经进行了深入研究，结果发现，加替沙星的眼内渗透性可以通过将黄原胶与加替沙星或其药用盐或水合物一起引入到制剂中来改进。此外，已经发现，抑制沉淀形成和降低粘度的目的通过添加氯化钠来克服。

基于这些发现已经完成了本发明，本发明提供了下列内容：

(1) 一种含水液体制剂，其包括加替沙星或其药用盐或水合物、至少 0.15 w/v% 的黄原胶和至少 0.2 w/v% 的氯化钠，并且具有 5 到 8 的 pH；

(2) 根据以上项(1)所述的含水液体制剂, 其中该制剂含有 0.15 到 1.0 w/v% 的黄原胶;

(3) 根据以上项(1)所述的含水液体制剂, 其中该制剂含有 0.2 到 1.8 w/v% 的氯化钠;

(4) 根据以上项(1)所述的含水液体制剂, 其中该制剂含有 0.1 到 1.0 w/v% 的加替沙星;

(5) 根据以上项(1)-(4)的任一项所述的含水液体制剂, 它是滴眼剂;

(6) 一种改善加替沙星的眼内渗透性的方法, 所述方法包括将至少 0.15 w/v% 的黄原胶引入到含有加替沙星或其药用盐或水合物的含水液体制剂中;

(7) 一种在含有加替沙星和黄原胶的含水液体制剂中抑制沉淀形成和粘度降低的方法, 所述方法包括将至少 0.2 w/v% 的氯化钠引入到含有加替沙星或其药用盐或水合物和至少 0.15 w/v% 的黄原胶的含水液体制剂中; 等等。

### 本发明的效果

根据本发明, 加替沙星的眼内渗透性通过将预定量的黄原胶加入到含有加替沙星、其药用盐或水合物的含水液体制剂中来改善。另外, 含有加替沙星和黄原胶的含水液体制剂中的沉淀形成和粘度降低可以通过将预定量的氯化钠加入到含有加替沙星、其药用盐或水合物和黄原胶的含水液体制剂中来抑制。

### 附图说明

图 1 所示为试验例 1 中的泪液中的加替沙星浓度的测量结果图。

图 2 所示为试验例 1 中的房水中的加替沙星浓度的测量结果图。

图 3 所示为试验例 1 中的结膜中的加替沙星浓度的测量结果图。

### 实施本发明的最佳方式

在本说明书中, 眼内渗透性的改进表示药物渗透到泪液、房水或结膜中的量的改进。

本发明包括加替沙星、其药用盐或水合物作为活性成分。加替沙

星药用盐的实例包括它与无机酸如盐酸、硫酸和磷酸的盐，它与有机酸比如甲磺酸、乳酸、草酸和乙酸的盐，以及钠、钾、镁、钙、铝、铈、铬、钴、铜、铁、锌、铂、银等的盐。水合物的实例包括 2/5、1/2、3/2 和 5 水合物。

引入到本发明的含水液体制剂中的加替沙星、其药用盐或水合物的量根据所遭受的感染的程度而改变，但通常是 0.1 到 1.0 w/v%，优选 0.2 到 0.8 w/v%，按基于含水液体制剂总量的游离加替沙星计。

用于本发明的含水液体制剂的黄原胶的平均分子量通常是 100000 到 50000000，优选 200000 到 20000000，特别优选 1000000 到 10000000。所使用的黄原胶的实例包括购自 Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd. 的 Echo Gum 系列，例如 Echo Gum T 和 Echo Gum F，购自 San Ei Gen F.F. I., Inc. 的 San Ace 系列，例如 San Ace NXG-S，购自 Sansho Co. Ltd. 的 Keltrol 系列，例如 Keltrol CG 和 Keltrol CG-T 等。优选的是 Echo Gum T 和 Keltrol CG-T。

引入到制剂中的黄原胶的量为 0.15 到 1.0 w/v%，优选 0.2 到 0.5 w/v%，以该含水液体制剂的总量为基准计。

本发明的含水液体制剂的粘度通常在 20℃ 下是约 15 到 150 mPa·s，用于抑制沉淀形成和粘度降低而引入到制剂中的氯化钠的量是至少 0.2 w/v% 或更高，优选 0.2 到 1.8 w/v%，更优选 0.2 到 1.5 w/v%，并且进一步优选 0.7 到 1.0 w/v%，以该含水液体制剂的总量为基准计。例如，用于抑制沉淀形成而引入的氯化钠的量是至少 0.2 w/v% 或更高，优选 0.2 到 1.8 w/v%，更优选 0.2 到 1.0 w/v%，以该含水液体制剂的总量为基准计。例如，用于抑制粘度降低而引入的氯化钠的量是至少 0.2 w/v% 或更高，优选 0.2 到 1.8 w/v%，更优选 0.5 到 1.5 w/v%，进一步优选 0.7 到 1.0 w/v%，以该含水液体制剂的总量为基准计。

本发明的含水液体制剂可以口服或胃肠外给药。剂型的实例包括口服剂型，如糖浆剂以及胃肠外剂型，如溶液状可注射的制剂，外用制剂如滴眼剂等，该含水液体制剂优选以眼局部给药的形式，尤其优选滴眼剂的形式使用。

本发明的含水液体制剂的 pH 通常是 5 到 8，优选 5.5 到 7.5，进一步优选 5.8 到 7.2，并且特别优选 6 到 7。

而且，如果需要，本发明的含水液体制剂可以适当地进一步含有

等渗性剂(例如氯化钾, 硼酸, 甘油, 丙二醇, 甘露糖醇, 山梨糖醇, 葡萄糖等), 缓冲剂(例如磷酸盐缓冲剂, 乙酸盐缓冲剂, 硼酸盐缓冲剂, 柠檬酸盐缓冲剂, 谷氨酸,  $\epsilon$ -氨基己酸等), 防腐剂(苯扎氯铵, 氯化苄乙氧铵, 双氯苯双胍己烷葡萄糖酸盐, 氯丁醇, 苜醇, 脱氢醋酸钠, 对羟基苯甲酸酯 (paraoxybenzoic acid esters) 等), 增稠剂(甲基纤维素, 羟乙基纤维素, 羟丙基甲基纤维素, 羧甲基纤维素, 透明质酸钠, 聚羧乙烯, 聚乙烯醇, 聚乙烯吡咯烷酮, 聚乙二醇等等), pH 调节剂(盐酸, 氢氧化钠, 乙酸, 磷酸等), 稳定剂(乙二胺四乙酸钠, 柠檬酸等) 以及其它等等。

本发明的含水液体制剂可以通过本身已知的方法来制备, 并且例如可以通过在日本药典 (Japanese Pharmacopoeia) 第 15 次再版的“制剂一般规则、滴眼剂或液体制剂”中所述的方法来制备。

本发明的含水液体制剂如滴眼剂具有抗菌活性, 并且可以在每一只眼睛中施用一滴, 每天 1-3 次, 用于预防或治疗睑炎, 麦粒肿, 泪囊炎 (dacryocystitis), 结膜炎, 睑板腺炎, 角膜炎, 角膜溃疡, 术后感染性疾病等。对于外耳炎和中耳炎, 该制剂通常可以每只耳朵施用 6 到 10 滴, 每天 1-2 次。另外, 对于鼻旁窦炎, 通常, 该制剂可以每隔一天喷雾吸入 2 到 4 ml, 每周三次, 或者该制剂可以按 1ml/周的量注入到上颌窦。在这方面, 施用的次数可以根据特定症状的程度来适当增加或减少。

## 实施例

以下实施例和试验例进一步详细说明本发明, 然而本发明不限于这些实施例。

### 实施例 1 和对比例 1-2

根据表 1 的配方, 通过常规方法制备含加替沙星的滴眼剂。

表 1

配方	对比例 1	对比例 2	实施例 1
加替沙星 3/2			
水合物	0.32 g	0.32 g	0.32 g
氯化钠	0.96 g	0.96 g	0.96 g
黄原胶	-	0.1 g	0.2 g
盐酸	足量	足量	足量
净化水	足量	足量	足量
总量	100 mL	100 mL	100 mL
pH	6.0	6.0	6.0

作为黄原胶，使用由 Dai Nippon Sumitomo Pharma Co., Ltd. 生产的 Echo Gum T。

#### 试验例 1

黄原胶对加替沙星在泪液中的保留性以及 在房水和结膜中的渗透性的效果

##### 1. 实验方法

##### (1) 泪液中的加替沙星浓度

##### (a) 给药

将表 1 的各 50  $\mu\text{L}$  的滴眼剂（对比例 1 和 2，实施例 1）施用于兔（体重 2.20 到 2.71 kg）的一只眼睛。

##### (b) 采集泪液的方法

在 5、15、30 和 60 分钟的滴注之后，使用毛细管（MICROCAPS 2 $\mu\text{L}$  Drummond）采集泪液。

##### (c) 制备样品溶液的方法

测定所采集的泪液的重量，添加 0.3mL 的 HPLC 的流动相以稀释该泪液，用作样品溶液，并且通过 HPLC 方法测定加替沙星浓度。

##### (2) 在房水和结膜中的加替沙星浓度

##### (a) 给药

将表 1 的各 50  $\mu\text{L}$  的滴眼剂（对比例 1，实施例 1）施加于兔（体重 2.20 到 2.71 kg）的一只眼睛。



### (b) 采集眼房水和结膜的方法

在 1 和 2 小时的滴注之后, 给药过量的 5% 戊巴比妥钠以使动物安乐死。在用生理盐水洗涤眼睛前部 (anterior eye) 之后, 采集房水和结膜。用具有 27G 注射针头的注射器采集眼房水以及用剪刀直接切取结膜。

### (c) 制备样品溶液的方法

房水用 0.22  $\mu\text{m}$  膜过滤器过滤, 然后用作样品溶液。在测定重量之后, 通过添加 5mL 乙腈, 随后振荡(200 rpm  $\times$  20 min)和离心(2000 rpm  $\times$  10 min)将结膜切细。取 4ml 的该上清液, 在减压下蒸发至干燥, 然后溶于 0.5mL 的 HPLC 用流动相中, 用过滤器(0.22  $\mu\text{m}$ )过滤, 这用作样品溶液, 然后通过 HPLC 方法测定加替沙星的浓度。

## 2. HPLC 分析条件

检测器: 紫外可见光分光光度计(测量波长: 280 nm)

柱: Inertsil ODS-3 4.6 mm $\phi$   $\times$  150 mm, 5  $\mu\text{m}$  (GL Sciences Inc.)

保护柱: Inertsil ODS-3 4.6 mm $\phi$   $\times$  5 mm (GL Sciences Inc.)

柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$

流动相: 将磷酸加入到乙腈, 蒸馏水和三乙胺(18: 81: 1)的混合溶液中, 以调节 pH 至 4.5。

流速: 0.8 mL/min

注射量: 50  $\mu\text{L}$

样品冷却器的调定温度: 4 $^{\circ}\text{C}$ 。

## 3. 结果(数据)

泪液中的加替沙星浓度(n=6)在表 2 和图 1 中示出。

表 2

时间	对比例 1	对比例 2	实施例 1
5 min	452.1 $\pm$ 387.4	535.9 $\pm$ 290.4	1555.8 $\pm$ 645.2
15 min	17.4 $\pm$ 16.8	164.4 $\pm$ 223.1	411.2 $\pm$ 322.1
30 min	5.20 $\pm$ 3.10	11.20 $\pm$ 6.40	91.0 $\pm$ 64.7
60 min	6.70 $\pm$ 13.70	0.80 $\pm$ 0.40	2.80 $\pm$ 2.00

每一个值表示平均值 $\pm$ 标准偏差( $\mu\text{g/mL}$ )。

房水和结膜中的加替沙星浓度( $n=3$ )在表 3、图 2 和图 3 中示出。

表 3

		房水		结膜	
配方		对比例 1	实施例 1	对比例 1	实施例 1
时间	1h	0.525 $\pm$ 0.045	1.779 $\pm$ 0.251	0.490 $\pm$ 0.141	1.603 $\pm$ 0.752
	2h	0.351 $\pm$ 0.049	0.904 $\pm$ 0.063	0.165 $\pm$ 0.049	0.335 $\pm$ 0.076

每一个值表示平均值 $\pm$ 标准偏差(房水 $\mu\text{g/mL}$ ，结膜 $\mu\text{g/g}$ )

实施例 2-9 和对比例 3-12

根据表 4-5 的配方，通过常规方法制备含加替沙星的滴眼剂。

表 4

配方(g/100 mL)	对比例 3	对比例 4	对比例 5	对比例 6	对比例 7	实施例 2	实施例 3	实施例 4
加替沙星 3/2 水合物	-	-	-	-	0.32	0.32	0.32	0.32
黄原胶	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
氯化钠	-	0.2	0.7	0.9	-	0.2	0.7	0.9
盐酸	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量
氢氧化钠	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量
净化水	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量
总量	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
pH	6.1	5.5	5.3	5.3	6.0	6.0	6.0	6.0

---

作为黄原胶，使用由 Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.生产的 Echo Gum T。

表 5

配方 (g/100 mL)	对比例 8	对比例 9	对比例 10	对比例 11	对比例 12	实施例 5	实施例 6	实施例 7	实施例 8	实施例 9
加替沙星 3/2 水合物	-	-	-	-	-	0.32	0.32	0.32	0.32	0.32
黄原胶	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
氯化钠	-	0.2	0.7	0.9	1.75	-	0.2	0.7	0.9	1.75
盐酸	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量
氢氧化钠	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量
净化水	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量
总量	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
pH	7.0	6.9	7.1	7.1	7.0	7.0	7.1	7.0	7.0	7.0

作为黄原胶，使用由 Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.生产的 Echo Gum T。

## 试验例 2

通过添加氯化钠带来的抑制沉淀形成和粘度降低的效果

### 1. 实验方法

观测表 4 和表 5 中的每一种滴眼剂的外观。另外，取 1.2 mL 的每一种滴眼剂，投入到旋转粘度计的样品杯内（所使用的仪器：E-型旋转粘度计：TVE-20L(1 号转子)，由 Toki Sangyo Co., Ltd.制造），测定粘度。转速是 20rpm，温度是 20℃。

### 2. 结果

结果在表 6 和表 7 中示出。

表 6

配方	对比例 3	对比例 4	对比例 5	对比例 6	对比例 7	实施例 2	实施例 3	实施例 4
外观	透明	透明	透明	透明	沉淀	透明	透明	透明
粘度(mPa·s)	37.07	25.07	25.61	25.76	-	16.34	19.63	23.32

---

对比例 7 的粘度没有测定，因为产生了沉淀。



表 7

配方	对比例 8	对比例 9	对比例 10	对比例 11	对比例 12	实施例 5	实施例 6	实施例 7	实施例 8	实施例 9
外观	透明	透明	透明	透明	透明	透明	透明	透明	透明	透明
粘度 (mPa·s)	29.97	25.15	25.75	25.7	25.61	16.18	17.68	22.2	23.4	24.39

如对比例 4-6、9-11 中所示，在不含加替沙星的含水液体制剂中，氯化钠降低了该含水液体制剂的粘度，并且该降低作用不取决于氯化钠的浓度。

另一方面，如实施例 2-3 和 5-9 中所示，在含加替沙星的含水液体制剂中，氯化钠抑制了含水液体制剂的粘度的降低，该抑制作用取决于氯化钠的浓度。

#### 实施例 10-17

根据表 8 的配方，通过常规方法制备加替沙星滴眼剂。

表 8

配方(g/100 mL)	实施例 10	实施例 11	实施例 12	实施例 13	实施例 14	实施例 15	实施例 16	实施例 17
加替沙星 3/2 水合物	0.2	0.3	0.3	0.5	0.5	0.8	1.0	0.1
黄原胶	0.2	0.3	0.5	0.3	0.5	0.2	0.2	1.0
氯化钠	0.75	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.5
乙二胺四乙酸二钠	-	0.02	-	-	0.02	-	-	-
磷酸二氢钠	-	-	0.1	-	-	0.1	-	-
苯扎氯铵	0.005	-	-	-	-	-	-	-
对羟基苯甲酸甲酯	-	-	-	0.026	-	-	0.026	-
对羟基苯甲酸丙酯	-	-	-	0.014	-	-	0.014	-
硼酸	0.4	-	-	-	-	-	-	0.8
盐酸/氢氧化钠	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量
灭菌蒸馏水	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量
总量	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
pH	7.0	6.5	6.0	5.5	5.5	5.5	5.8	7.0

### 工业实用性

如上所述，根据本发明，通过添加黄原胶，可以提供具有改进的加替沙星眼内渗透性的含加替沙星的眼用含水液体制剂，另外，通过添加氯化钠，可以抑制含水液体制剂中的沉淀形成和粘度降低。

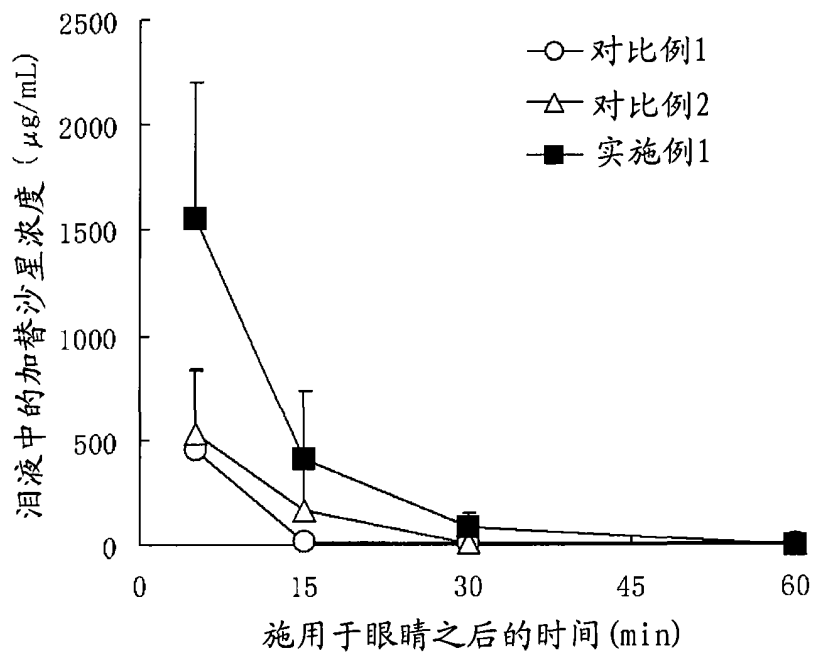


图 1

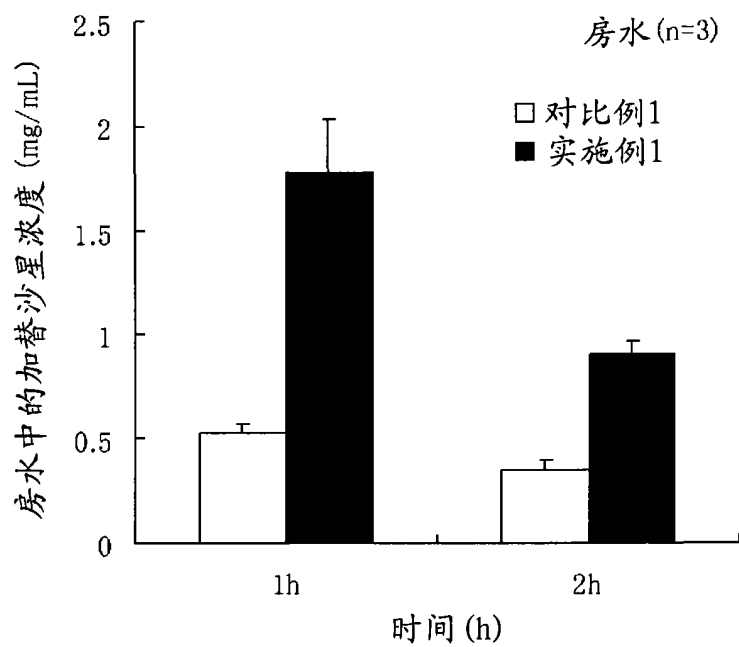


图 2

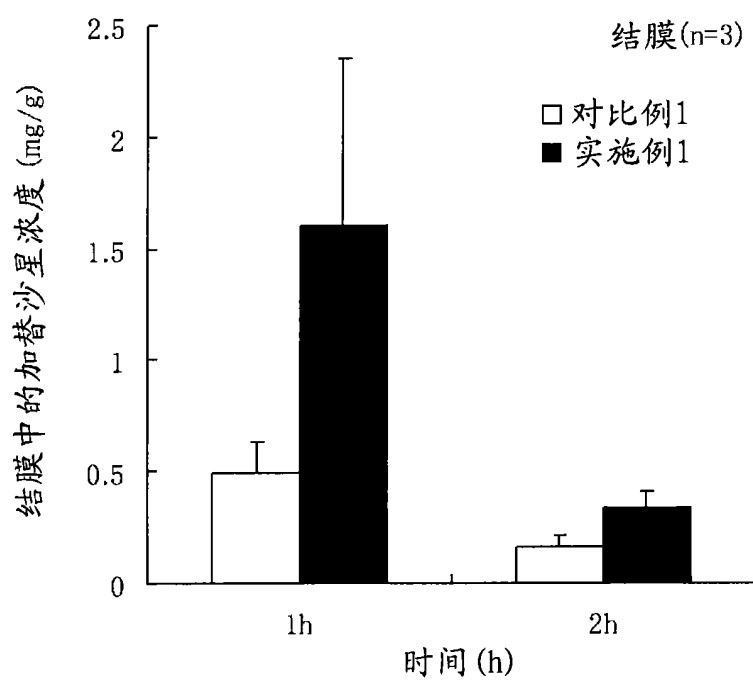


图 3