



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103705922 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 09

(21) 申请号 201210378729. 3

(22) 申请日 2012. 10. 08

(71) 申请人 天津金耀集团有限公司

地址 300171 天津市河东区八纬路 109 号金
耀大厦 0806 室

(72) 发明人 孙亮 赵琳 陈松

(51) Int. Cl.

A61K 45/00(2006. 01)

A61K 47/18(2006. 01)

A61K 31/198(2006. 01)

A61K 9/06(2006. 01)

A61K 9/08(2006. 01)

A61K 9/10(2006. 01)

A61K 9/12(2006. 01)

A61P 17/00(2006. 01)

权利要求书1页 说明书11页

(54) 发明名称

以糖皮质激素为活性成分的外用药物组合物

(57) 摘要

以糖皮质激素为活性成分的外用药物组合物, 含有作为活性成分的糖皮质激素, 以及一种或多种的药物辅料, 所述药物辅料中含有依地酸二钠或依地酸钙钠。

1. 一种药物组合物,含有作为活性成分的糖皮质激素,以及一种或多种的药物辅料,所述药物辅料中含有依地酸二钠或依地酸钙钠。
2. 如权利要求 1 所述的药物组合物,其特征是依地酸二钠或依地酸钙钠的含量为 0.01-2%。
3. 如权利要求 1 或 2 所述的药物组合物,其特征是所述的药物组合物可以配制成膏剂、凝胶剂、溶液剂、喷雾剂、混悬剂。
4. 如权利要求 3 所述的药物组合物,其特征是所述的药用辅料包括 pH 调节剂、抗菌防腐剂、抗氧化剂、助溶剂、渗透压调节剂、粘度调节剂、表面活性剂、流变调节剂、保湿剂、基质、透皮吸收促进剂、水、常温下为液态的醇中的一种或几种。
5. 如权利要求 4 所述的药物组合物,其特征是所述的药物组合物,制备成膏剂,所述的适用于皮肤用的药物辅料含有保湿剂 1%~15%、油相成分 20%~30%.,所述油相成分包括油相成分中的固体、稠度调节剂、乳化剂中的一种或几种。
6. 如权利要求 5 所述的药物组合物,其特征是所述油相成分中的固体包括十八醇、固体石蜡、蜂蜡、硬脂酸中的一种或几种,所述油相成分固体用量为 1%~15%。
7. 如权利要求 5 所述的药物组合物,其特征是所述的稠度调节剂选自凡士林、羊毛脂、二甲基硅油、液体石蜡中的一种或几种,所述的稠度调节剂的用量为 5%~20%。
8. 如权利要求 5 所述的药物组合物,其特征是所述乳化剂选自十二烷基硫酸钠、平平加 A-20 中的一种或几种,所述乳化剂的用量为 0.5-5%。
9. 如权利要求 5 所述的药物组合物,其特征是所述保湿剂选自甘油、丙二醇中的一种或几种,用量为 3%-10%。
10. 如权利要求 4 所述的药物组合物,其特征是所述药物组合物,制成凝胶剂,所述的辅料含有水和作为流变调节剂为卡波姆,用量为药物组合物重量的 0.1%~1%。

以糖皮质激素为活性成分的外用药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种以糖皮质激素为活性成分的外用药物组合物。

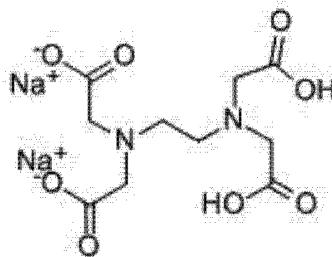
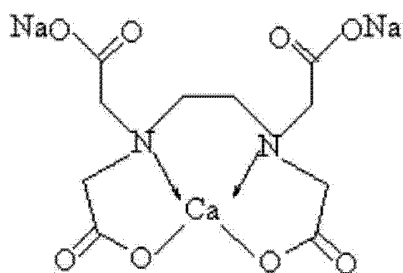
背景技术

[0002] 糖皮质激素类药,外用可使真皮毛细血管收缩,抑制表皮细胞增殖或再生,抑制结缔组织内纤维细胞的新生,稳定细胞内溶酶体膜,防止溶酶体酶释放所引起的组织损伤,具有较强的抗炎及抗过敏作用。用于过敏性皮炎、异位性皮炎、接触性皮炎、脂溢性皮炎、湿疹、皮肤瘙痒症、银屑病、神经性皮炎等。但是长期或大面积应用,可引起皮肤萎缩及毛细血管扩张,发生痤疮样皮炎和毛囊炎,口周皮炎,增加对感染的易感染性等。偶可引起变态反应性接触性皮炎。更为重要的是长期使用还可以造成色素沉着,即皮肤变黑,这种变化往往是不可逆的。李立程等人报道(醋酸氟轻松搽剂治疗神经性皮炎的临床观察,天津药学,2006年4月第18卷第2期,28页)对75名患者用醋酸氟轻松搽剂进行治疗,主要的不良反应就是5名患者出现色素沉着。

[0003] 依地酸钙钠(Disodium Edetate (Ethylenediaminetetra acetic AcidDisodium Calcium Salt,乙二胺四乙酸钙二钠盐,EDTA 钙钠)能与多种金属结合成为稳定而可溶的络合物,由尿中排泄,故主要用于一些金属的中毒,主要用于治疗铅中毒,亦可治疗镉、锰、铬、镍、钴和铜中毒,以及作诊断用的铅移动试验。在药物辅料中极少使用。

[0004] 依地酸二钠(EDTA2Na)作重金属解毒药、络合剂、抗氧增效剂、稳定剂及软化剂等,同时在药物辅料中广泛作为注射剂的螯合剂使用,例如在《药剂学》(第5版,崔德福主编,人民卫生出版社出版,2006年)61页表3-4注射剂常规附加剂中螯合剂一栏仅有依地酸二钠。

[0005]



[0006] 依地酸钙钠

依地酸二钠

[0007] 依地酸二钠与依地酸钙钠两者名称近似,作用也类似,但是由于依地酸钙钠中由于钙离子的存在,其效果产生了较大的差异。

[0008] 依地酸二钠与依地酸钙钠在使用中存在混淆现象,某些人认为两者结构近似,作用近似,可以交换使用。但是《误用依地酸二钠可能致死》(《药物不良反应杂志》2008年01期)中指出2008年1月16日,美国FDA发布关于依地酸二钠的重要安全信息,警示患者和医生误将依地酸二钠替代依地酸钙钠用于螯合疗法及其他未被FDA批准的用法可能致死。依地酸二钠(edetate disodium, Na_2EDTA)和依地酸钙钠(edetate calcium

disodium, CaNa_2EDTA) 药品名称相似, 通常缩写均以 EDTA 表示。因此, 在处方、发药及服药过程中极易弄混。现两药均被用于络合体内重金属或矿物质, 以形成可溶性复合物, 随尿排出体外。实际上, FDA 当初批准这两种药物是出于不同的治疗目的, 且两药的作用极为不同。依地酸二钠因能降低血钙水平, 而被批准用于治疗高钙血症和洋地黄中毒所致心律失常, 为循环系统用药; 依地酸钙钠可与铅离子强力结合, 被批准用于严重铅中毒患者的驱铅治疗, 为重金属解毒剂。随着时间延续, 两药逐渐衍生出许多其他的用法, 如: 驱除体内其他重金属, 或用于治疗冠心病, 而大量在临床中使用。但这种被称为“螯合疗法”的治疗, 其安全性和有效性尚未被 FDA 认可。特别需要指出的是, 应给予依地酸钙钠治疗的铅中毒患者, 特别是儿童, 由于误用依地酸二钠, 可能会导致血钙严重降低引起抽搐甚至死亡。

[0009] 由于糖皮质激素本身的作用和不良反应, 在皮肤外用使用时, 按照国家食品药品监督管理局的规定, 已经不能使用塑料管作为膏剂直接接触的药品包装, 目前在皮肤外用制剂中的与药物制剂直接接触的包装以膏剂为例, 国家批准使用直接接触药品的包材仅为铝管或药用聚乙烯/铝/聚乙烯复合软管(下简称复合铝管), 铝质软管、复合铝管都含有铝, 虽然复合软管内、外壁为塑料, 中间为铝, 但是复合软管不同材料焊接拼接处泄漏的可能性, 管身焊接的纵向焊缝, 管身与管肩两种不同材料的注接, 其中的铝非常有可能与药品直接接触。

[0010] 糖皮质激素分子结构上存在较多的活性基团, 以醋酸氟轻松为例, 即存在酯键、缩酮、酮基、羟基、双键等基团, 所以造成氟轻松及其酯在酸性、碱性中均存在降解的可能, 从而造成含量的下降。尤其是在使用铝管直接进行包装后, 微量金属颗粒如铝颗粒就会成为氟轻松及其酯分解的催化剂, 进行储存就会造成产品含量的下降。

发明内容:

[0011] 在不断地科学研究中, 我们发现, 含有糖皮质激素皮肤外用制剂中加入依地酸二钠或依地酸钙钠, 能够显著的提高制剂稳定性, 并且, 我们意外的发现, 与依地酸二钠相比, 使用依地酸钙钠还能够抑制糖皮质激素造成的色素沉着, 促进皮肤的恢复, 提高治疗效果。

[0012] 本发明提供一种药物组合物, 含有作为活性成分的糖皮质激素, 以及一种或多种的药物辅料, 所述药物辅料中含有依地酸二钠或依地酸钙钠, 药物辅料中优选含有依地酸钙钠而不含有依地酸二钠, 依地酸钙钠的含量优选为 0.025-1%。

[0013] 所述糖皮质激素选自氟轻松、曲安奈德、哈西奈德、布地奈德、可的松、氢化可的松、氟米龙、地塞米松、倍他米松、泼尼松龙、泼尼松、氢化可的松、瑞美松龙(Rimexolone)、氯替泼诺、环索奈德、阿氯米松、倍氯米松、倍他米松、氯泼尼松、氯倍他索、氯倍他松、氯可托龙、氯波尼醇、地夫可特、地奈德、去羟米松、二氟拉松、二氟可龙、二氟泼尼酯、氟氯奈德、氟米松、氟尼缩松、氟可龙、氟培龙、氟泼尼定、氟泼尼松龙、氟氢缩松、哈西奈德、卤倍他索、卤米松、卤泼尼松、氢可他酯、甲羟松、甲泼尼松、甲泼尼龙、莫米松、帕拉米松、泼尼卡酯、泼尼立定、曲安西龙、曲安奈德、安西奈德、氟替卡松、地奈德、马泼尼酮、替可的松及其可药用的盐或酯中的一种或几种。

[0014] 所述的糖皮质激素选自醋酸氟轻松、氟轻松、醋酸曲安奈德、氢化可得松、丁酸氢化可的松、地塞米松、醋酸地塞米松、丙酸倍氯米松、丙酸氯倍他索、泼尼卡酯、曲安奈德、醋酸曲安奈德、丙酸卤倍他索、丙酸氯倍他索、卤米松、丙酸氟替卡松、糠酸莫米松、哈西奈德、

醋丙甲泼尼龙、醋酸泼尼松、醋酸泼尼松龙中的一种或几种。

[0015] 所述药物组合物,依地酸二钠或依地酸钙钠的含量为 0.01-2%,优选 0.025-1%。

[0016] 所述的药物组合物,作为活性成分的糖皮质激素的含量为 0.01%~2%,优选 0.02%~1%。

[0017] 所述的药物组合物可以配制成膏剂、凝胶剂、溶液剂、喷雾剂、混悬剂。

[0018] 所述的药物组合物,所述的药用辅料包括 pH 调节剂、抗菌防腐剂、抗氧化剂、助溶剂、渗透压调节剂、粘度调节剂、表面活性剂、流变调节剂、保湿剂、透皮吸收促进剂、基质、水、常温下为液态的醇中的一种或几种。

[0019] 所述 pH 调节剂为磷酸及其盐、硼酸及其盐、枸橼酸及其盐、醋酸及其盐、酒石酸及其盐、盐酸及其盐、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氨基丁三醇中的一种或几种。优选为磷酸及其盐、枸橼酸及其盐、醋酸及其盐、盐酸及其盐、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾中的一种或几种。

[0020] 所述渗透压调节剂为甘油、丙二醇、氯化钠、氯化钾、山梨糖醇、甘露醇中的一种或几种。

[0021] 所述粘度调节剂为羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯基醇、羧乙烯聚合物、聚乙烯基吡咯烷酮中的一种或几种,用量为 0.1%~2%。

[0022] 所述表面活性剂为非离子表面活性剂或十二烷基硫酸钠。

[0023] 所述非离子表面活性剂为吐温-80,聚氧乙烯氢化蓖麻油-60,聚乙二醇-硬脂酸酯,聚乙二醇-4000,卵磷脂,蔗糖酯,聚氧乙烯烷基醚,聚氧乙烯-聚氧丙烯二醇及其类似物、泊洛沙姆、泰洛沙泊、平平加 A 中的一种或几种,用量为 0.1%~2%。

[0024] 所述的保湿剂为甘油、丙二醇、山梨醇中的一种或几种。优选为丙二醇、甘油中的一种或几种。

[0025] 所述透皮吸收促进剂为薄荷醇、冰片、精油类、肉豆蔻酸异丙酯、油酸、油醇、环十五烷酮、脱水山梨酸糖醇单油酸酯、甘油单油酸酯、丙二醇单月桂酸酯、聚乙二醇单月桂酸酯、2-正壬基-1,3-二氧戊环、2-(N,N-二甲基氨基)-丙酸-十二烷基酯或其盐衍生物、2-乙基己酸-2-乙基己基酯、二甲基异山梨醇、4-癸基恶唑烷-2-酮、3-甲基-4-癸基恶唑烷-2-酮、二甲基-对氨基苯甲酸辛酯、对甲氧基肉桂酸辛酯、水杨酸辛酯中的一种或几种。

[0026] 所述常温下为液态的醇为一元醇、多元醇的一种或几种。优选一元醇与多元醇混合物。所述一元醇为乙醇、异丙醇,多元醇为丙二醇、丙三醇。所述一元醇为乙醇、异丙醇,多元醇为丙三醇。

[0027] 所述的抗氧化剂为维生素 C、焦亚硫酸钠中的一种或几种。

[0028] 所述抗菌防腐剂为苯扎氯铵、苄索氯铵、山梨酸、山梨酸钾、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、氯代丁醇中的一种或几种。

[0029] 所述的基质为凡士林、羊毛脂、二甲基硅油、液体石蜡、蜂蜡、鲸蜡、硬脂酸、植物油、十八醇、十六醇、卡波姆中的一种或几种。

[0030] 所述的流变调节剂为卡波姆。

[0031] 所述的药物组合物,制备成膏剂时,所述的适用于皮肤用的药物辅料含有保湿剂 1%~15%、油相成分 20%~30%.,所述油相成分包括油相成分中的固体、稠度调节剂、乳化

剂中的一种或几种。

[0032] 所述油相成分中的固体包括十八醇、固体石蜡、蜂蜡、硬脂酸中的一种或几种。所述油相成分固体用量为 1%~15%。

[0033] 所述的稠度调节剂选自凡士林、羊毛脂、二甲基硅油、液体石蜡中的一种或几种。所述的稠度调节剂的用量为 5%~20%。所述凡士林优选白凡士林。

[0034] 所述乳化剂选自十二烷基硫酸钠、平平加 A-20 中的一种或几种,所述乳化剂的用量为 0.5-5%。

[0035] 所述保湿剂选自甘油、丙二醇中的一种或几种,用量为 3%-10%。

[0036] 所述药物组合物,制成凝胶剂时,所述的辅料含有水和作为流变调节剂为卡波姆树脂,特别优选为卡波姆 934 和 / 或卡波姆 940 和 / 或卡波姆 941,用量为药物组合物重量的 0.1%~1%,优选 0.2%至 0.5%。

[0037] 以上百分比含量均为所述皮肤用药物组合物的重量百分比。

[0038] 本发明提供的皮肤用药物组合物的 pH 选自 4-7。

[0039] 所述的药物组合物,直接接触药物组合物的包装材料含有金属。优选为铝。

[0040] 所述药用组合物,其特征是直接接触药物组合物的包装材料含有金属。所述金属为铝。

[0041] 所述活性成分在所述皮肤药用组合物中的分散可以采用将活性成分制备成微粉并分散于组合物中,或将活性溶解于有机溶剂中并分散于组合物中的方法,也可以制备成环糊精包合物并分散于组合物中的方法等公知方法,优选活性成分制备成微粉并分散于组合物中,采用的微粉化方法可以采用喷雾干燥法,流化床超音速气流粉碎法,高速研磨法、球磨法、流能磨法、溶剂法等。

[0042] 本发明所述的粒径为质量平均粒径(mass mean diameter)。

具体实施方式

[0043] 所制得的各种药物组合物均需灭菌。糖皮质激素在配制前均须要用机械粉碎或其他形式粉碎成 10 μm 的微粉。

[0044] 实施例 1-1

[0045] 醋酸地塞米松 1g,白凡士林 100g,十八醇 30g,液体石蜡 30g,

[0046] 平平加 A-20 50g,甘油 50g,丙二醇 20g,对羟基苯甲酸乙酯 1g,

[0047] 依地酸二钠 0.1g 注射用水加至 1000g,

[0048] 按以上配比精确称量,乳膏配制过程如下:

[0049] (1)油相配制:取白凡士林,十八醇,液体石蜡,平平加 A-20 置于容器中,加热至熔融,温度保持在 90℃;

[0050] (2)水相配制:将依地酸二钠溶于注射用水中,将主药均匀分散于甘油、丙二醇中,加入依地酸二钠的水溶液,对羟基苯甲酸乙酯,加热,搅拌均匀温度保持在 90℃;

[0051] (3)合相:将步骤(1)配制的油相缓缓加入步骤(2)配制的水相中,搅拌,保持温度在 80℃,搅拌 30min,冷却成膏,得到 1000g 乳膏,含量 0.1%。

[0052] 实施例 1-2

[0053] 按照实施例 1-1 的配方和工艺,将依地酸二钠的量变为 0.25g。

- [0054] 实施例 1-3
- [0055] 按照实施例 1-1 的配方和工艺,将依地酸二钠的量变为 1g。
- [0056] 实施例 1-4
- [0057] 按照实施例 1-1 的配方和工艺,将依地酸二钠的量变为 5g。
- [0058] 实施例 1-5
- [0059] 按照实施例 1-1 的配方和工艺,将依地酸二钠的量变为 10g。
- [0060] 实施例 1-6
- [0061] 按照实施例 1-1 的配方和工艺,将依地酸二钠的量变为 25g。
- [0062] 实施例 1-7
- [0063] 按照实施例 1-1 的配方和工艺,不加入依地酸二钠。
- [0064] 实施例 2-1 至实施例 2-6
- [0065] 按照实施例 1-1 至实施例 1-6 的配方和工艺,将相应的依地酸二钠替换为依地酸钙钠,量不变。
- [0066] 实施例 3-1
- [0067] 醋丙甲泼尼龙 0.5g,白凡士林 30g,十八醇 120g,液体石蜡 50g,
- [0068] 十二烷基硫酸钠 10g,甘油 10g,丙二醇 50g,对羟基苯甲酸乙酯 1g,
- [0069] 依地酸二钠 1g 注射用水 至 1000g
- [0070] 按以上配比精确称量,乳膏配制过程如下:
- [0071] (1)油相配制:取白凡士林,十八醇,液体石蜡,置于容器中,加热至熔融,温度保持在 75℃;
- [0072] (2)水相配制:将、十二烷基硫酸钠、依地酸二钠溶于注射用水中,将主药均匀分散于甘油、丙二醇中,加入依地酸二钠的水溶液,对羟基苯甲酸乙酯,加热,搅拌均匀温度保持在 90℃;
- [0073] (3)合相:将步骤(1)配制的油相缓缓加入步骤(2)配制的水相中,搅拌,保持温度在 90℃,搅拌 30min,冷却成膏,得到 1000g 乳膏,含量 0.05%。
- [0074] 实施例 3-2
- [0075] 按照实施例 3-1 的配方和工艺,将依地酸二钠替换为依地酸钙钠。
- [0076] 实施例 3-3
- [0077] 按照实施例 3-1 的配方和工艺,不加入依地酸二钠。
- [0078] 实施例 4-1
- [0079] 丙酸氟替卡松 0.1g,白凡士林 80g,十八醇 120g,液体石蜡 40g,
- [0080] 平平加 A-20 5g,甘油 40g,对羟基苯甲酸乙酯 0.5g,
- [0081] 依地酸二钠 2g
- [0082] 注射用水 至 1000g
- [0083] 按以上配比精确称量,乳膏配制过程如下:
- [0084] (1)油相配制:取白凡士林,十八醇,液体石蜡,平平加 A-20 置于容器中,加热至熔融,温度保持在 75℃;
- [0085] (2)水相配制:将依地酸二钠溶于处方量的注射用水中,将主药均匀分散于甘油、丙二醇中,加入依地酸二钠的水溶液,对羟基苯甲酸乙酯,加热,搅拌均匀温度保持在 90℃;

[0086] (3)合相:将步骤(1)配制的油相缓缓加入步骤(2)配制的水相中,搅拌,保持温度在 75℃,搅拌 30min,冷却成膏,得到 1000g 乳膏,含量 0.01%。

[0087] 乳膏丙酸氟替卡松含量 0.01%

[0088] 实施例 4-2

[0089] 按照实施例 4-1 的配方和工艺,将依地酸二钠替换为依地酸钙钠。

[0090] 实施例 4-3

[0091] 按照实施例 4-1 的配方和工艺,不加入依地酸二钠。

[0092] 实施例 5-1

[0093] 氢化可的松 10g,白凡士林 100g,十八醇 60g,液体石蜡 100g,

[0094] 平平加 A-20 10g,甘油 10g,丙二醇 10g,对羟基苯甲酸乙酯 1g,柠檬酸 ($C_6H_8O_7 \cdot H_2O$) 3g,柠檬酸钠 ($Na_3C_6H_5O_7 \cdot 2H_2O$) 5g 依地酸二钠 1g

[0095] 注射用水 至 1000g

[0096] 按以上配比精确称量,乳膏配制过程如下:

[0097] (1)油相配制:取白凡士林,十八醇,液体石蜡,平平加 A-20 置于容器中,加热至熔融,温度保持在 75℃;

[0098] (2)水相配制:将依地酸二钠溶于处方量的注射用水中,将主药均匀分散于甘油、丙二醇中,加入依地酸二钠的水溶液,对羟基苯甲酸乙酯,加热,搅拌均匀温度保持在 90℃;

[0099] (3)合相:将步骤(1)配制的油相缓缓加入步骤(2)配制的水相中,搅拌,保持温度在 75℃,搅拌 30min,冷却成膏,得到 1000g 乳膏,含量 1%。

[0100] 实施例 5-2

[0101] 按照实施例 5-1 的配方和工艺,将依地酸二钠替换为依地酸钙钠。

[0102] 实施例 5-3

[0103] 按照实施例 5-1 的配方和工艺,不加入依地酸二钠。

[0104] 实施例 6-1 混悬剂

[0105] 配方如下:糠酸莫米松 0.25g,醋酸钠 1g,羟丙基甲基纤维素 2g,氯化钠 8g,

[0106] 苯索氯铵 0.05g,盐酸调节 pH 至 6.0,依地酸二钠 1g 依地酸二钠 1g 加纯化水至 1000ml。

[0107] 配制方法:

[0108] 将处方量 80% 纯化水加热至约 70℃,再加入羟丙基甲基纤维素。经分散后,将混合物冷却至约 30℃,。然后,加入醋酸钠、依地酸二钠和苯索氯铵并溶解。用盐酸将 pH 调至 5.0,再过滤消毒混合物。加入活性成分使完全悬浮。补足纯化水量,这样便得到悬浮液。活性成分微粉平均粒径为 5.2 μm。含量为 0.025%

[0109] 实施例 6-2

[0110] 按照实施例 6-1 的配方和工艺,将依地酸二钠替换为依地酸钙钠。

[0111] 实施例 6-3

[0112] 按照实施例 6-1 的配方和工艺,不加入依地酸二钠。

[0113] 实施例 7-1 凝胶剂的配制

[0114] 泼尼卡酯 0.5 g 平均粒径 8.9 μm,卡波姆 940 2g,甘油 50g,吐温-80 2g

[0115] 苯扎氯铵 1g 依地酸二钠 1g 蒸馏水 加至 1000ml

- [0116] 0.1M 氢氧化钠溶液,调 pH 至 5.5
- [0117] 将卡波姆与吐温 -80、苯扎氯铵、依地酸二钠 及 300ml 蒸馏水混合,加热至 50-60℃,活性成分微粉用水分散后逐渐加入搅匀,用,0.1M 氢氧化钠溶液,调 pH 至 5.5,补足余量的水搅匀即得透明凝胶。含量为 0.05%
- [0118] 实施例 7-2
- [0119] 按照实施例 7-1 的配方和工艺,将依地酸二钠替换为依地酸钙钠。
- [0120] 实施例 7-3
- [0121] 按照实施例 7-1 的配方和工艺,不加入依地酸二钠。
- [0122] 实施例 8-1 凝胶剂的配制
- [0123] 凝胶剂的制备
- [0124] 丙酸氯倍他索 1g 平均粒径 6.8 μm ,卡波姆 934 5g,甘油 50g,吐温 -80 5g
- [0125] 苯扎氯铵 1g 氢氧化钠 4g 蒸馏水 依地酸二钠 1g 加至 1000g
- [0126] 将卡波姆与吐温 -80、苯扎氯铵、依地酸二钠及 300ml 蒸馏水混合,加热至 50-60℃,活性成分微粉用水分散后逐渐加入搅匀,用,0.1M 氢氧化钠溶液,调 pH 至 5.5,补足余量的水搅匀即得透明凝胶。含量 0.1%
- [0127] 实施例 8-2
- [0128] 按照实施例 8-1 的配方和工艺,将依地酸二钠替换为依地酸钙钠。
- [0129] 实施例 8-3
- [0130] 按照实施例 8-1 的配方和工艺,不加入依地酸二钠。
- [0131] 实施例 9-1
- [0132] 丙酸倍氯米松 0.25g,白凡士林 100g,十八醇 30g,液体石蜡 30g,
- [0133] 平平加 A-20 50g,甘油 50g,丙二醇 20g,对羟基苯甲酸乙酯 1g,
- [0134] 依地酸二钠 1g 注射用水加至 1000g,
- [0135] 按以上配比精确称量,乳膏配制过程如下:
- [0136] (1)油相配制:取白凡士林,十八醇,液体石蜡,平平加 A-20 置于容器中,加热至熔融,温度保持在 90℃;
- [0137] (2)水相配制:将依地酸二钠溶于注射用水中,将主药均匀分散于甘油、丙二醇中,加入依地酸二钠的水溶液,对羟基苯甲酸乙酯,加热,搅拌均匀温度保持在 90℃;
- [0138] (3)合相:将步骤(1)配制的油相缓缓加入步骤(2)配制的水相中,搅拌,保持温度在 80℃,搅拌 30min,冷却成膏,得到 1000g 乳膏,含量 0.025%。
- [0139] 实施例 9-2
- [0140] 按照实施例 9-1 的配方和工艺,将依地酸二钠替换为依地酸钙钠。
- [0141] 实施例 9-3
- [0142] 按照实施例 9-1 的配方和工艺,不加入依地酸二钠。
- [0143] 药理实施例 1 稳定性试验
- [0144] 将上述实施例除了 6-1、6-2 号外保存均采用铝管、复合铝管两种直接接触药品的包装材料,进行包装,而 6-1、6-2 号实施例采取铝管、复合铝管、低硼硅玻璃安瓿保存。铝管采用常州百扬包装有限公司的产品,复合铝管采用上海三樱包装材料有限公司的产品,低硼硅玻璃安瓿采用沧州明洁药用包装有限公司的产品。

[0145] 上述实施例,按照下表的包装材料进行 10g/支(瓶)包装,包装前测定含量,包装后取各取 20 支(瓶)在高温高湿条件下储存,存储条件为相对湿度 75%±5%,温度 40℃±5℃,1 个月后取 10 支(瓶)测定含量,3 个月后再取 10 支(瓶)测定含量,为了便于体现产品状况,将保存后的 1 个月、3 个月的药物含量与包装前药物含量相比(即以包装前药物含量为 100%)得到相应时间的药物保留比,得出结果并进行数学统计。

[0146] 实验结果: ($\bar{X} \pm s$, n=10)

[0147]

实施 例号	包装 材料	药物保留比 (%)		实施 例号	包装 材料	药物保留比 (%)		实施 例号	包装 材料	药物保留比 (%)	
		1 个月	3 个月			1 个月	3 个月			1 个月	3 个月
1-1	铝管	96.0±1.5	91.6±1.4	2-5	复合 铝管	97.5±1.4	94.8±1.3	4-2	复合 铝管	97.3±1.5	94.1±1.3
1-2		96.3±1.6	92.4±1.6	2-6		97.6±1.5	94.8±1.3	4-3		95.5±1.6	91.2±1.4
1-3		96.9±1.6	93.0±1.6	3-1		97.1±1.4	94.4±1.5	5-1		97.7±1.7	95.1±1.5
1-4		97.1±1.3	94.3±1.4	3-2		97.0±1.5	94.0±1.5	5-2		97.5±1.4	94.1±1.6
1-5		97.5±1.5	94.4±1.7	3-3		95.9±1.3	92.0±1.4	5-3		96.1±1.6	92.3±1.5
1-6		97.4±1.1	94.5±1.3	4-1		97.1±1.7	94.4±1.6	7-1		96.8±1.4	93.8±1.3
1-7		95.1±1.6	90.7±1.3	4-2		97.1±1.5	94.4±1.5	7-2		96.6±1.6	93.8±1.6
1-1	复合 铝管	96.2±1.6	91.9±1.5	4-3	铝管	95.5±1.4	92.1±1.4	7-3	复合 铝管	95.1±1.6	91.7±1.5
1-2		96.4±1.4	92.5±1.4	5-1		97.8±1.7	94.7±1.4	8-1		96.8±1.3	94.1±1.3
1-3		96.6±1.7	92.7±1.3	5-2		97.5±1.3	94.3±1.7	8-2		96.9±1.4	94.0±1.6
1-4		97.4±1.5	94.6±1.3	5-3		96.1±1.6	92.5±1.6	8-3		94.7±1.4	90.3±1.4
1-5		97.5±1.4	94.1±1.7	7-1		96.8±1.5	94.0±1.2	9-1		97.8±1.6	96.0±1.3
1-6		97.5±1.4	94.6±1.4	7-2		96.9±1.5	94.2±1.5	9-2		97.6±1.4	93.1±1.5
1-7		95.8±1.4	92.0±1.5	7-3		95.2±1.6	91.3±1.4	9-3		95.1±1.8	91.9±1.3
2-1	铝管	96.1±1.4	91.7±1.5	8-1	复合 铝管	96.7±1.5	94.1±1.2	6-1	复合 铝管	94.8±2.1	90.6±1.9
2-2		96.4±1.3	92.4±1.4	8-2		96.9±1.7	94.2±1.7	6-2		94.9±1.9	90.4±1.8
2-3		96.7±1.7	93.0±1.5	8-3		94.8±1.6	91.0±1.6	6-3		92.8±2.3	88.5±2.4
2-4		97.2±1.4	94.4±1.3	9-1		97.8±1.4	95.8±1.4	6-1		95.1±2.2	90.4±1.8
2-5		97.5±1.4	94.8±1.3	9-2		97.9±1.5	95.2±1.6	6-2		94.6±1.9	90.2±1.7
2-6		97.6±1.5	94.8±1.3	9-3		95.2±1.7	91.5±1.3	6-3		93.2±2.1	88.5±2.2
2-1	复合 铝管	96.1±1.4	91.7±1.5	3-1	复合 铝管	97.3±1.8	94.2±1.7	6-1	安瓿	94.1±2.1	90.2±1.9
2-2		96.4±1.3	92.4±1.4	3-2		96.9±1.5	93.8±1.4	6-2		93.9±1.9	90.1±1.8
2-3		96.7±1.7	93.0±1.5	3-3		95.5±1.6	91.6±1.9	6-3		92.8±2.0	88.1±1.9
2-4		97.2±1.4	94.4±1.3	4-1		97.5±1.5	94.1±1.8				

[0148] 通过上述实验证明,不含有依地酸钠或依地酸钙钠的外用组合物在铝管、复合铝

管、低硼硅玻璃安瓿的包装中降解的速度都快于使用依地酸钠或依地酸钙钠的外用组合物,也就是说使用依地酸钠或依地酸钙钠的外用组合物更加稳定。

[0149] 药理实施例 2 疗效实验

[0150] 实验动物:英国种白色豚鼠,一级,雌雄各半,体重 200-250g

[0151] 感染真菌:须癣毛癣菌(菌号 T_{5c}, *T. men-tagrophyte*, 毛癣菌属),由中国微生物菌种保藏管理委员会医学真菌中心提供,实验前恢复其致病力接种于沙堡琼脂(Sabrouraud dextrose agar SDA)斜面试管,26℃培养,10 d 后小心刮取菌落,用生理盐水制成含孢子数 10⁵/ml 混悬液

[0152] 取豚鼠,用电推在其背部一侧脱毛 3cm×8cm 面积,24h 后,用无菌细砂纸擦破脱毛面中央皮肤,以轻度渗血为度,造成面积为 2cm×6cm 长方形创伤面,再在创伤面上均匀接种上述菌株混悬液,每 1cm² 接种 1ml。室温保持 30℃,10d 后动物接种真菌出皮肤出现皮疹、鳞屑或或痂皮,刮取皮疹、鳞屑或痂皮镜检可见到须癣毛癣菌菌丝和孢子。用“0、1、2、3、4”分级表示病变程度,判断标准为:0 分表示无皮肤损害,1 分为点状红斑,2 分为全范围红斑,3 分为红肿、鳞屑,4 分为超过范围的红斑、结痂。取评分为 3、4 分的豚鼠,随机分组,每组 10 只给予实施例得到的药物,结果见下表:

[0153] 实验方法,各实验组每天给药一次,每次在实验动物患处均匀涂抹实验药物一次,各组每次给药乳膏量相同,于给药后 3d、7d,分别对实验动物患处进行评分

[0154]

评分 实施例	给药前		3d					7d				
	4	3	4	3	2	1	0	4	3	2	1	0
1-1	7	3	3	5	2	0	0	1	4	5	0	0
1-2	7	3	3	5	3	0	0	1	4	5	0	0
1-3	7	3	3	5	2	0	0	1	4	5	0	0
1-4	7	3	3	5	2	0	0	1	4	5	0	0
1-5	7	3	3	4	3	0	0	0	5	5	0	0
1-6	7	3	3	5	2	0	0	1	4	5	0	0
1-7	7	3	3	5	2	0	0	1	4	5	0	0
2-1	7	3	3	5	2	0	0	0	5	5	0	0
2-2	7	3	1	6	3	0	0	0	5	4	1	0
2-3	7	3	1	5	4	0	0	0	4	4	2	0
2-4	7	3	0	5	4	0	0	0	3	6	1	0
2-5	7	3	0	6	3	1	0	0	2	4	4	0
2-6	7	3	0	6	3	1	0	0	2	4	4	0
3-1	7	3	3	5	2	0	0	1	4	5	0	0
3-2	7	3	1	5	4	0	0	0	5	4	1	0
3-3	7	3	3	5	2	0	0	1	4	5	0	0
4-1	7	3	3	5	2	0	0	1	4	5	0	0
4-2	7	3	1	6	3	0	0	0	4	4	2	0
4-3	7	3	3	5	2	0	0	1	4	5	0	0
5-1	7	3	3	5	2	0	0	1	4	5	0	0
5-2	7	3	1	5	4	0	0	0	3	6	1	0

[0155]

5-3	7	3	3	5	2	0	0	1	4	5	0	0
6-1	7	3	3	5	2	0	0	1	4	5	0	0
6-2	7	3	1	5	4	0	0	0	3	5	2	0
6-3	7	3	3	5	2	0	0	1	4	5	0	0
7-1	7	3	2	6	2	0	0	1	3	6	0	0
7-2	7	3	0	6	4	0	0	0	3	4	3	0
7-3	7	3	3	5	2	0	0	1	4	5	0	0
8-1	7	3	3	5	2	0	0	1	4	5	0	0
8-2	7	3	1	4	5	0	0	0	3	4	3	0
8-3	7	3	3	5	2	0	0	1	4	5	0	0
9-1	7	3	3	5	2	0	0	1	4	5	0	0
9-2	7	3	1	5	4	0	0	0	4	4	2	0
9-3	7	3	3	5	2	0	0	1	4	5	0	0

[0156] 通过药理实验表明,以依地酸钠为螯合剂的药物组合物与没采用依地酸钠为螯合剂的药物组合物的疗效近似,而采用依地酸钙钠作为螯合剂的药物组合物的疗效要好于上述药物组合物,尤其是在当依地酸钙钠的含量超过 0.025% 以上时,效果更加明显,而当其含量更低至 0.01% 时,效果一般,并且当含量超过 1% 后,继续增加依地酸钙钠用量,疗效增加并不明显。而不同种类的糖皮质激素制剂,在加入依地酸钙钠后均产生了疗效增强的协同效果。说明依地酸钙钠可以与糖皮质激素产生协同效果,增强其治疗效果。

[0157] 药理实施例 3 色素沉着实验

[0158] 实验材料和方法:取 2.5 月龄的香猪,重量在 $12 \pm 0.3\text{kg}$ 之间,每组 2 只,每只猪取腿、腹部白色皮毛的 6 个部位作为目标部位,取左右对称两侧的前腿、后腿、腹部 $2\text{cm} \times 2\text{cm}$ 剃毛,每天 5 次,每次涂药 0.1g,按照分组左侧部位分别给予实施例 1-1 至 1-6、3-1、4-1、5-1、6-1、7-1、8-1、9-1 得到的药物,右侧部位给实施例 2-1 至 2-6、3-2、4-2、5-2、6-2、7-2、8-2、9-2 得到的药物,100 天后进行组织病理切片做苏木精-伊红染色 (hematoxylin-eosin staining) 和免疫组化染色。

[0159] 结果:香猪左侧部位皮肤区域均出现黑素细胞增多上移现象,程度近似,而右侧区域黑素细胞增多上移现象不明显,并且与依地酸钙钠含量相关,其中 2-1 组黑素细胞增多上移比例大约是左侧部位皮肤的 90-95%,而 2-2、2-3、2-4、2-5、2-6 黑素细胞增多上移现象约是左侧部位皮肤的 80-90%。而使用 3-2、4-2、5-2、6-2、7-2、8-2、9-2 得到的药物测试黑素细胞增多上移现象均在相应的 3-1、4-1、5-1、6-1、7-1、8-1、9-1 得到的药物实验组的 90% 以下,这证明依地酸钙钠与依地酸钠相比在保证疗效的同时不易产生色素沉着。