



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103610688 A

(43) 申请公布日 2014. 03. 05

(21) 申请号 201310606186. 0

(22) 申请日 2013. 11. 25

(71) 申请人 浙江万马药业有限公司

地址 311305 浙江省杭州市临安市青山湖街  
道王家山路 1 号

(72) 发明人 桂盼 单瑞平 杜军 金璐

张松林 戴爽

(74) 专利代理机构 浙江杭州金通专利事务所有

限公司 33100

代理人 向庆宁

(51) Int. Cl.

A61K 31/7056(2006. 01)

A61K 9/06(2006. 01)

A61P 17/10(2006. 01)

A61K 31/203(2006. 01)

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

一种凝胶试剂药物组合物及制备方法

(57) 摘要

本发明提供一种制备凝胶剂药物组合物的方法,该方法包括:卡波姆分散于纯化水中;将克林霉素磷酸酯、对羟基苯甲酸乙酯、依地酸二钠、枸橼酸溶解于纯化水中;避光处,将维 A 酸溶解于乙醇中,再加入聚山梨酯 80、二丁基羟基甲苯,形成黄色透明溶液;然后在搅拌下合并三种溶液;再加入预先配好的氨基丁三醇溶液,使形成无色透明胶状液定量,脱气,灌装。这样的配方配置过程简单,成本低,性质稳定,保存期长。

1. 一种凝胶剂的药物组合物,其特征在于,该组合物由下列组分组成:克林霉素磷酸酯、维 A 酸、卡波姆 980、对羟基苯甲酸乙酯、依地酸二钠、枸橼酸、二丁基羟基甲苯 (BHT)、甘油、聚山梨酯 80、氨基丁三醇、乙醇、纯化水;其中,制备 1000 克的组合物所需要的各个组分的含量如下:克林霉素磷酸酯 12.00g、维 A 酸 0.25g、卡波姆 (980) 10.00g、对羟基苯甲酸乙酯 1.50g、依地酸二钠 0.50 g、枸橼酸 0.30 g、二丁基羟基甲苯 (BHT) 0.20 g、甘油 100.00 g、聚山梨酯 80 3.00 g、氨基丁三醇 12.00 g、乙醇 20.00 g、纯化水 840.00 g。

2. 一种制备凝胶剂的药物组合物的方法,该方法包括: 步骤(1)、提供如下组分物质:克林霉素磷酸酯、维 A 酸、卡波姆 980、对羟基苯甲酸乙酯、依地酸二钠、枸橼酸、二丁基羟基甲苯 (BHT)、甘油、聚山梨酯 80、氨基丁三醇、乙醇、纯化水; 步骤(2)、将卡波姆分散于纯化水中配置成溶液 1;将克林霉素磷酸酯、对羟基苯甲酸乙酯、依地酸二钠、枸橼酸溶解于纯化水中配置成溶液 2;避光环境下,先将维 A 酸溶解于乙醇中形成溶液 3,再在溶液 3 中加入聚山梨酯 80、二丁基羟基甲苯,形成黄色透明溶液; 步骤(3)、然后在搅拌下合并溶液 1、2 和 3;再加入预先配好的氨基丁三醇溶液,使形成无色透明胶状液。

3. 据权利要求 2 所述的方法,其中,按凝胶重量 1000 克计算,在步骤(1)中,克林霉素磷酸酯 12.00g、维 A 酸 0.25g、卡波姆 (980) 10.00g、对羟基苯甲酸乙酯 1.50g、依地酸二钠 0.50 g、枸橼酸 0.30 g、二丁基羟基甲苯 (BHT) 0.20 g、甘油 100.00 g、聚山梨酯 80 3.00 g、氨基丁三醇 12.00 g、乙醇 20.00 g、纯化水 840.00 g。

4. 据权利要求 3 所述的方法,其中,所述的氨基丁三醇溶液的配制包括: 将氨基丁三醇溶于一定量纯化水中,其中氨基丁三醇:纯化水的比例为 12: 100 w/w,制成 12% 氨基丁三醇水溶液。

5. 据权利要求 3 所述的方法,其中,卡波姆分散液的制备包括: 称取卡波姆,并放置配料罐内,加入约 500g 的纯化水,搅拌 10 分钟,静置约 12 小时。

6. 据权利要求 3 所述的方法,其中,所述的克林霉素磷酸酯溶液的制备包括:称取处方量的克林霉素磷酸酯、枸橼酸、依地酸二钠、羟苯甲酯、羟苯丙酯放置配料罐内,加入 200g、60℃左右的纯化水,搅拌使溶解。

7. 据权利要求 2-6 之一所述的方法,其中,所述的羟基苯甲酸乙酯被羟苯甲酯或羟苯丙酯之一代替,或被羟苯甲酯和羟苯丙酯的混合物代替。

## 一种凝胶试剂药物组合物及制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于药物制备技术领域,具体涉及一种制备克林霉素磷酸酯维 A 酸凝胶剂的方法。

### 背景技术

[0002] 痤疮属皮脂腺慢性疾病,可分为炎性及非炎性痤疮两类,是皮肤科第二大常见病,发病率约占皮肤病 7 ~ 10%,患病年龄覆盖 11-30 岁间。美国的调查显示,9 ~ 11 岁小学生的痤疮发病率为 50%,14 ~ 15 岁中学生发病率高达 90%。东方人痤疮发病率低于西方,但山东的一项调查显示 14 ~ 23 岁的青少年中,男性和女性的发病率也分别达到了 38.24% 和 23.06%。因此抗痤疮药的目标人群是庞大的。同时,有专家认为痤疮与西方饮食因素有关,随着东方人的饮食习惯部分西化,痤疮的发病率有可能继续上升。

[0003] 痤疮的发病与多种因素相关,而现有治疗痤疮的药物多为单方,作用比较单一。维 A 酸类是目前单一治疗痤疮疗效最好的药物,但存在疗程长、控制感染能力较弱,对于以感染为主的痤疮疗效较差的缺点。并且局部使用维 A 酸类药物常引起局部刺激反应。克林霉素是治疗痤疮最常用的抗生素。本复方制剂将维 A 酸和克林霉素有机地结合起来,它充分利用了维 A 酸能有效抑制皮脂腺的分泌功能,改善皮肤角化过程,又利用了克林霉素对痤疮棒状杆菌的高效杀灭作用,既可抗菌消炎,又可抗粉刺形成,对痤疮患者的炎症性皮损和非炎症性皮损均有良好疗效。同时,在增加疗效的基础上,两药合用还可减少药物对皮肤的刺激性,增加用药耐受性。

### 发明内容

[0004] 为了提供不同处方的药物组合物,一方面,本发明提供一种克林霉素磷酸酯维 A 酸凝胶剂的药物组合物,其特征在于,该组合物包括:克林霉素磷酸酯、维 A 酸、卡波姆 980、对羟基苯甲酸乙酯、依地酸二钠、枸橼酸、二丁基羟基甲苯 (BHT)、甘油、聚山梨酯 80、氨基丁三醇、乙醇、纯化水;其中,制备 1000 克的组合物所需要的各个组分的含量如下:克林霉素磷酸酯 12.00g、维 A 酸 0.25g、卡波姆 (980) 10.00g、对羟基苯甲酸乙酯 1.50g、依地酸二钠 0.50、枸橼酸 0.30、二丁基羟基甲苯 (BHT) 0.20、甘油 100.00、聚山梨酯 80 3.00、氨基丁三醇 12.00、乙醇 20.00、纯化水 840.00。优选的,克林霉素磷酸酯、维 A 酸、卡波姆 980、对羟基苯甲酸乙酯、依地酸二钠、枸橼酸、二丁基羟基甲苯 (BHT)、甘油、聚山梨酯 80、氨基丁三醇、乙醇、纯化水之间的重量比例为 12:0.25:10:1.50:0.50:0.30:0.20:100:3:21:20:840。

[0005] 另一方面,本发明提供一种制备含有林霉素磷酸酯、维 A 酸凝胶剂的药物组合物的方法,该方法包括:步骤(1)、提供如下组分物质:克林霉素磷酸酯、维 A 酸、卡波姆 980、对羟基苯甲酸乙酯、依地酸二钠、枸橼酸、二丁基羟基甲苯 (BHT)、甘油、聚山梨酯 80、氨基丁三醇、乙醇、纯化水;步骤(2)、将卡波姆分散于纯化水中配置成溶液 1;将克林霉素磷酸酯、对羟基苯甲酸乙酯、依地酸二钠、枸橼酸溶解于纯化水中配置成溶液 2;避光环境下,先将维 A 酸溶解于乙醇中形成溶液 3,再在溶液 3 中加入聚山梨酯 80、二丁基羟基甲苯,形成黄

色透明溶液；步骤(3)、然后在搅拌下合并溶液 1、2 和 3；再加入预先配好的氨基丁三醇溶液，使形成无色透明胶状液。

[0006] 优选的，按凝胶重量 1000 克计算，在步骤(1)中，克林霉素磷酸酯 12.00g、维 A 酸 0.25g、卡波姆 (980) 10.00g、对羟基苯甲酸乙酯 1.50g、依地酸二钠 0.50、枸橼酸 0.30、二丁基羟基甲苯 (BHT) 0.20、甘油 100.00、聚山梨酯 803.00、氨基丁三醇 12.00、乙醇 20.00、纯化水约 840.00。或者优选的，优选的，克林霉素磷酸酯、维 A 酸、卡波姆 980、对羟基苯甲酸乙酯、依地酸二钠、枸橼酸、二丁基羟基甲苯 (BHT)、甘油、聚山梨酯 80、氨基丁三醇、乙醇、纯化水之间的重量比例为 12:0.25:10:1.50:0.50:0.30:0.20:100:3:21:20:840。

[0007] 优选的，所述的氨基丁三醇溶液的配制包括：将氨基丁三醇溶于一定量纯化水中，其中氨基丁三醇：纯化水的比例为 12:100w/w，制成 12% 氨基丁三醇水溶液。

[0008] 优选的，对羟基苯甲酸乙酯可以被羟苯甲酯或羟苯丙酯代替，羟苯甲酯或羟苯丙酯之一或者他们混合物之间的量可以任意调节，但是占整个试剂组分的量与对羟基苯甲酸乙酯占整个组分的量相等或相当。例如，当用羟苯甲酯和羟苯丙酯的混合物代替对羟基苯甲酸乙酯的时候，他们之间的比例可以是 1:9-9:1。优选的比例为 1:1。

[0009] 优选的，卡波姆分散液的制备包括：称取卡波姆，并放置配料罐内，加入约 500g 的纯化水，搅拌 10 分钟，静置约 12 小时。

[0010] 优选的，据所述的克林霉素磷酸酯溶液的制备包括：称取处方量的克林霉素磷酸酯、枸橼酸、依地酸二钠、羟苯甲酯、羟苯丙酯放置配料罐内，加入 200g、60℃左右的纯化水，搅拌使溶解。

[0011] 优选的，在避光环境下，称取处方量的维 A 酸置配料罐内，加入处方量的乙醇，在 50℃水浴上，搅拌使溶解、再加入处方量的聚山梨酯 80、二丁基羟基甲苯，搅拌使溶解，形成浅黄色透明的维 A 酸溶液。优选的，然后在搅拌下先合并卡波姆分散液及克林霉素磷酸酯溶液，再在避光处，将上述维 A 酸溶液边搅拌边加入上述混合溶液中，同时用甘油分三次清洗盛维 A 酸溶液的配料罐，甘油清洗液边搅拌边加入混合溶液中，充分搅拌均匀；再加入预先配好的氨基丁三醇溶液，使形成无色透明胶状液即克林霉素磷酸酯维 A 酸凝胶，定量，脱气，灌装。

[0012] 有益效果

[0013] 本发明提供中配方完全不同的药物组合物，该组合物配方与传统的产品不同，但是储藏性和稳定性得到了提高，而且成本更低，配置更简单。

## 具体实施方式

[0014] 本实施方式只是在本发明的发明精髓下具体实施例子的一个演示，并不是发明的全部，也不是对本发明的进一步限制。

[0015] 实施例子 1

[0016] 一、处方 1：

[0017] 规格：每克凝胶含有克林霉素磷酸酯 12 毫克和维 A 酸 0.25 毫克克林霉素磷酸酯维 A 酸凝胶的处方组成。

[0018]

原、辅料名称	1000 克凝胶处方用量(克)	在处方中的作用
克林霉素磷酸酯	12.00	主药(抗生素类)
维 A 酸	0.25	主药(角质溶解剂)
卡波姆 980	10.00	凝胶剂
对羟基苯甲酸乙酯	1.50	防腐剂
依地酸二钠	0.50	螯合剂
枸橼酸	0.30	抗氧化剂
二丁基羟基甲苯 (BHT)	0.20	抗氧增效剂
甘油	100.00	保湿剂
聚山梨酯 80	3.00	乳化剂
氨基丁三醇	12.00	pH 调节剂
乙醇	20.00	溶媒
纯化水	约 840.00	溶媒

[0019] 全量 1000.00 (克)

[0020] 二、制备方法 (按凝胶重量 000 克计算)

[0021] 1. 准备工作: 所有容器、工具消毒后备用。

[0022] 2. 调节 pH 溶液的配制: 氨基丁三醇溶于一定量纯化水中 (氨基丁三醇: 纯化水 =  
[0023] 12:100w/w), 制成 12% 氨基丁三醇水溶液, 备用。

[0024] 3. 卡波姆分散液的制备: 称取处方量的卡波姆, 放置配料罐内, 加入一定量 (约 500g) 纯化水, 搅拌 10 分钟, 静置约 12 小时, 备用。

[0025] 4. 克林霉素磷酸酯溶液的制备: 称取处方量的克林霉素磷酸酯、枸橼酸、依地酸二钠、对羟基苯甲酸乙酯、放置配料罐内, 加入一定量 (约 200g) 60℃左右的纯化水, 搅拌使溶解。

[0026] 5. 维 A 酸溶液的制备: 在避光处, 称取处方量的维 A 酸置配料罐内, 加入处方量的乙醇, 在 50℃水浴上, 搅拌使溶解、再加入处方量的聚山梨酯 80、二丁基羟基甲苯, 搅拌使溶解, 形成浅黄色透明的维 A 酸溶液。

[0027] 6. 克林霉素磷酸酯维 A 酸凝胶的制备: 在搅拌下先合并卡波姆分散液及克林霉素磷酸酯溶液, 再在避光处, 将上述维 A 酸溶液边搅拌边加入上述混合溶液中, 同时用甘油分三次清洗盛维 A 酸溶液的配料罐, 甘油清洗液边搅拌边加入混合溶液中, 充分搅拌均匀; 再加入预先配好的氨基丁三醇溶液, 使形成无色透明胶状液即克林霉素磷酸酯维 A 酸凝胶。

[0028] 7. 半成品化验: 测定凝胶含量和 pH 值。

- [0029] 8. 定量 :根据凝胶的含量测定结果 , 补加纯化水至凝胶全量, 然后继续搅拌 30 分钟, 充分混匀。
- [0030] 9. 灌装 :装量 10g, 内包材为铝质药用软膏管。
- [0031] 10. 检验 : 本品按质量标准进行全检。
- [0032] 11. 包装、贮存 :成品符合规定后进行包装, 遮光、密闭, 在阴凉处保存。
- [0033] 三、影响因素试验
- [0034] 3.1 高温试验
- [0035] 取本品(批号 090501), 按市售包装, 在 60℃ 的温度下放置 10 天, 于第 5 天和第 10 天取样, 对其性状、均匀性、含量、有关物质进行检测, 并与 0 天比较, 结果见表 14-1。
- [0036] 表 14-1 高温(60℃) 试验结果
- [0037]

时间 (天)	性状	均匀性	克林霉素磷酸酯有关物质 单个杂质/总杂质	异维 A 酸	含量(%) 克林霉素磷酸酯/维 A 酸
0	黄绿色凝胶	均匀细腻	0.35/0.77	0.49	100.6/99.4
5	黄绿色凝胶	均匀细腻	2.81/5.21	1.16	95.4/98.8
10	黄绿色凝胶	均匀细腻	6.31/10.65	1.62	90.9/98.2

- [0038] 结果表明, 本品按市售包装, 在 60℃ 的温度下放置 10 天, 两主成分的有关物质均增加, 含量均降低 ;但性状和均匀性没有变化, 说明本品对高温不稳定, 应在阴凉处保存。
- [0039] 3.2 强光照射试验
- [0040] 取本品(批号 090501), 置于具塞玻璃瓶中, 于照度为 4500lx±500lx 的条件下放置 10 天, 于第 5 天和第 10 天取样, 对其性状、均匀性、含量、有关物质进行检测, 并与 0 天比较, 结果见表 14-2。
- [0041] 表 14-2 强光照射试验结果
- [0042]

时间 (天)	性状	均匀性	克林霉素磷酸酯有关物质 单个杂质/总杂质	异维 A 酸	含量(%) 克林霉素磷酸酯/维 A 酸
0	黄绿色凝胶	均匀细腻	0.35/0.77	0.49	100.6/99.4
5	浅黄绿色凝胶	均匀细腻	0.13/0.61	10.1	100.1/26.2
10	无色凝胶	均匀细腻	0.22/0.87	0	100.5/0

- [0043]
- [0044] 结果表明, 本品于照度为 4500lx±500lx 的条件下放置 10 天, 克林霉素磷酸酯有关物质和含量变化不大 ;5 天时, 维 A 酸含量降低, 异维 A 酸增加, 10 天时, 维 A 酸与异维 A 酸均为 0 ;性状从黄绿色变成浅黄绿色, 再变成无色 ;说明本品中维 A 酸对光极不稳定, 应遮光保存。
- [0045] 3.3 加速试验
- [0046] 取 3 批样品, 按市售包装, 在温度 30℃ ±2℃、相对湿度 65%±5% 的条件下放置 6

个月,在试验期间第1个月、2个月、3个月、6个月末分别取样一次,对其性状、均匀性、含量、有关物质进行检测,并与0个月比较,结果见表14-3。

[0047] 表14-4 加速试验结果

[0048]

批号	时间 (月)	性状	均匀性	克林霉素磷酸酯 有关物质(%) 单个杂质/总杂质	异维A酸	含量(%) 克林霉素磷酸酯/维A酸
090501	0	黄绿色凝胶	均匀细腻	0.35/0.77	0.49	100.6/99.4
	1	黄绿色凝胶	均匀细腻	0.58/0.91	0.49	100.2/99.2
	2	黄绿色凝胶	均匀细腻	0.59/0.86	0.52	99.6/99.5
	3	黄绿色凝胶	均匀细腻	1.02/1.37	0.58	98.8/99.0
	6	黄绿色凝胶	均匀细腻	2.25/4.38	0.48	96.4/99.8
090502	0	黄绿色凝胶	均匀细腻	0.43/1.08	0.57	99.3/100.7
	1	黄绿色凝胶	均匀细腻	0.57/1.12	0.50	99.4/100.4
	2	黄绿色凝胶	均匀细腻	0.61/1.30	0.58	99.1/100.9
	3	黄绿色凝胶	均匀细腻	0.91/1.20	0.51	98.3/100.6
	6	黄绿色凝胶	均匀细腻	2.25/4.43	0.22	95.5/101.0
090503	0	黄绿色凝胶	均匀细腻	0.45/0.94	0.51	99.8/100.2
	1	黄绿色凝胶	均匀细腻	0.56/1.08	0.50	99.6/100.5
	2	黄绿色凝胶	均匀细腻	0.53/0.91	0.57	99.2/100.1
	3	黄绿色凝胶	均匀细腻	0.93/1.27	0.55	98.5/99.7
	6	黄绿色凝胶	均匀细腻	2.19/4.22	0.24	95.9/100.4

[0049] 从以上加速度可以看出,虽然随着时间的推移,本发明的配方获得的药物组合物的杂质含量少,符合药品规定,同时稳定性得到了极大的提高,而配置的成本低,过程简单。

[0050] 实施例子2

[0051] 与实施例子1相比,除了用羟苯甲酯或羟苯丙酯之一或两个按照1:1比例混合物替代对羟基苯甲酸乙酯之外,其他的配置方法与实施例子1相同。经过与实施例子1相同的影响实验因素实验,发现羟苯甲酯和羟苯丙酯,按照质量比例为1:1的比例混合物代替羟基苯甲酸乙酯后,在60℃的温度下放置10天,两主成分的有关物质均无明显变化;性状和均匀性也没有变化,说明本品对高温表现较稳定。强光照射实验表明,4500lx±500lx的条件下放置10天,克林霉素磷酸酯有关物质和含量变化不大;5天时,维A酸含量不变,异维A酸几乎为0,10天时,维A酸与异维A酸均为0;性状从黄绿色变成浅黄绿色,再变成无色;说明本品中维A酸对光表现较稳定。