



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102526738 A

(43) 申请公布日 2012. 07. 04

(21) 申请号 201010607366. 7

(22) 申请日 2010. 12. 27

(71) 申请人 沈阳兴齐眼药股份有限公司

地址 110027 辽宁省沈阳经济技术开发区三
号街 12 甲 4 号

(72) 发明人 刘继东 杨宇春 艾立诚 宫晓光

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038

代理人 程泳

(51) Int. Cl.

A61K 45/06(2006. 01)

A61K 31/7036(2006. 01)

A61P 27/02(2006. 01)

A61P 31/04(2006. 01)

A61K 31/196(2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 18 页

(54) 发明名称

一种复方眼用制剂、其制备方法和用途

(57) 摘要

本发明涉及一种复方眼用制剂,特别是一种包含氨基糖苷类抗生素和非甾体类抗炎药物的复方眼用制剂,例如为庆大霉素双氯芬酸钠滴眼液,所述眼用制剂的 pH 值为 7.0 ~ 10.0,优选为 7.5 ~ 9.5,更优选为 8.0 ~ 9.0,更优选为 8.6 ~ 8.8。本发明还涉及所述复方眼用制剂的制备方法及用途。通过调节 pH 值,本发明的眼用制剂具有刺激性小、稳定性好的优点。

1. 一种眼用制剂,其包含氨基糖苷类抗生素和非甾体类抗炎药物,其特征在于所述眼用制剂的 pH 为 7.0 ~ 10.0 ;具体地,pH 为 7.5 ~ 9.5 ;更具体地,pH 为 8.0 ~ 9.0 ;更具体地,为 8.6 ~ 8.8。

2. 权利要求 1 的眼用制剂,其还包含保湿增稠剂、渗透压调节剂、稳定剂和 pH 调节剂中的一种或数种。

3. 权利要求 1 的眼用制剂,其中所述氨基糖苷类抗生素为硫酸庆大霉素 ;所述硫酸庆大霉素的含量为 100 万 ~ 500 万庆大霉素单位 / 升 ;具体地,为 200 万 ~ 400 万庆大霉素单位 / 升 ;更具体地,为 250 万 ~ 350 万庆大霉素单位 / 升。

4. 权利要求 1 的眼用制剂,其中所述非甾体类抗炎药物为双氯芬酸钠 ;所述双氯芬酸钠的含量以重量百分比计为 0.01 ~ 0.3% ;具体地,为 0.05 ~ 0.2% ;更具体地,为 0.08 ~ 0.12%。

5. 权利要求 2 的眼用制剂,其中所述保湿增稠剂选自泊洛沙姆、玻璃酸钠、聚乙烯醇、羧甲基纤维素钠及羟丙甲基纤维素中的一种或数种,例如为泊洛沙姆 ;所述保湿增稠剂的含量以重量百分比计为 0.1 ~ 10% ;具体地,为 1 ~ 5% ;更具体地,为 3.5 ~ 4.5%。

6. 权利要求 2 的眼用制剂,其中所述渗透压调节剂选自丙二醇、甘油、氯化钠、甘露醇和山梨醇中的一种或数种,例如为氯化钠 ;所述渗透压调节剂的含量以重量百分比计为 0.01 ~ 20.0g/1 ;具体地,为 0.02 ~ 10.0g/1 ;更具体地,为 0.3 ~ 5.0g/1。

7. 权利要求 2 的眼用制剂,其中所述稳定剂选自氯化钙、氯化钾、氯化镁、氯化锌、依地酸二钠和依地酸钙钠中的一种或数种,例如为氯化钙 ;所述稳定剂的含量以重量百分比计为 0.01 ~ 10.0g/1 ;具体地,为 0.02 ~ 2.0g/1 ;更具体地,为 0.3 ~ 1.0g/1。

8. 权利要求 2 的眼用制剂,其中所述 pH 调节剂选自硼酸及其盐、磷酸及其盐、醋酸及其盐、枸橼酸及其盐中的一种或数种,例如为硼酸及其盐。

9. 权利要求 1 或 2 所述的眼用制剂,其剂型为液体、膏体、凝胶、脂质体、微球或眼用植入剂。

10. 权利要求 1 或 2 所述眼用制剂的制备方法,其包括以下步骤 :

1) 将非甾体类抗炎药物,例如双氯芬酸钠溶解在药学上可接受的载体中,得到均匀溶液 ;

2) 再加入 pH 调节剂、渗透压调节剂、稳定剂,得到均匀溶液 ;

3) 加入保湿增稠剂,得到均匀溶液 ;

4) 加入氨基糖苷类抗生素,例如硫酸庆大霉素,得到均匀溶液。

11. 权利要求 1-8 任一项所述的眼用制剂用于制备治疗眼前节炎症及预防手术后眼部细菌感染的药物的用途。

一种复方眼用制剂、其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明涉及一种复方眼用制剂,特别是一种包含氨基糖苷类抗生素和非甾体类抗炎药物的复方眼用制剂及其制备方法和用途,所述眼用制剂刺激性小、稳定性好。

背景技术

[0002] 目前常用的眼部抗菌药物有头孢菌素类、大环内酯类、氨基糖苷类、氟喹诺酮类、利福平、氯霉素、林可霉素和克林霉素等。氨基糖苷类药物为有杀菌作用的抗生素,其作用机制为抑制敏感细菌的蛋白质合成,对引起眼前节感染的大多数细菌有良好的抑杀作用,在对于外眼感染及手术后感染的防治中占有重要的地位。

[0003] 其中硫酸庆大霉素为较常使用的氨基糖苷类药物之一。硫酸庆大霉素的抗菌谱很广,包括革兰氏阴性/阳性需氧病原菌,如结膜炎杆菌、大肠杆菌、变形杆菌属、痢疾杆菌、铜绿假单胞菌、葡萄球菌、流感杆菌、肠杆菌属、克雷伯杆菌属、沙门氏菌属、志贺杆菌属等。其优点是抗菌活性高,并且水溶液性质稳定,虽然细菌对硫酸庆大霉素也可以产生抗药性,但发生率很低。同时硫酸庆大霉素的治疗指数也比较低,一般要求血清药峰浓度维持在 $4 \sim 12 \mu\text{g/ml}$ 之间即可达到有效治疗浓度。

[0004] 非甾体类抗炎药物兼具抗炎、抗过敏和止痛等作用,且无皮质类固醇的不良反应,因此在眼科中的应用日益普遍。目前常用的非甾体类抗炎类滴眼液有吲哚美辛滴眼液、双氯芬酸钠滴眼液、酮咯酸氨丁三醇滴眼液、氟比洛芬钠滴眼液及普拉洛芬滴眼液。

[0005] 其中双氯芬酸钠可明显抑制炎症介质的释放,降低毛细血管通透性,减少炎症细胞浸润,表现出显著的抗炎作用。其消炎机理是可抑制环氧化酶的产生,从而抑制前列腺素的合成,同时通过脂氧化酶的反应而影响白三烯的生成。由于双氯芬酸钠对角膜上皮、内皮的透过性高,因此双氯芬酸钠滴眼液在滴眼后会迅速向房水中转移,浓度可达峰值,房水中较高的药物浓度保证了虹膜—睫状体中的药物水平,也保证了双氯芬酸钠的药效浓度。双氯芬酸钠滴眼液具有抗炎效果好,副作用小等特点。

[0006] 如果将氨基糖苷类抗生素和非甾体类抗炎药物联合使用,制成复方眼用制剂,则既具有广谱杀灭革兰氏阳性菌/革兰氏阴性菌活性的作用,又具有抗炎镇痛作用,适合于有细菌感染危险的眼前段炎症,尤其是在眼部手术后使用。例如已市售的诺华制药的复美新滴眼液,疗效较好。但其缺陷是对眼部刺激较大,影响患者的依从性和耐受性。

[0007] 一个制剂,即要有好的安全性及有效性,又要使患者具有较好的依从性和耐受性,因此包含氨基糖苷类抗生素和非甾体类抗炎药物的复方眼用制剂的眼刺激性问题亟待解决。

发明内容

[0008] 为了解决上述问题,发明人通过大量实验找到一种将氨基糖苷类抗生素和非甾体类抗炎药物联合应用于眼部制剂的方法,所述眼用制剂稳定性好,对眼部刺激小,由此完成了本发明。

[0009] 本发明的一个方面涉及一种眼用制剂,其包含氨基糖苷类抗生素和非甾体类抗炎药物,其特征在于所述眼用制剂的 pH 为 7.0 ~ 10.0,具体地,pH 为 7.5 ~ 9.5;在本发明的实施方案中,pH 为 8.0 ~ 9.0;例如,为 8.6 ~ 8.8。

[0010] 在本发明中,所述的氨基糖苷类抗生素包括但不限于妥布霉素、硫酸庆大霉素、新霉素、丁胺卡那霉素、萘替米星和卡那霉素的一种或数种,在本发明的一个实施方案中,为硫酸庆大霉素。

[0011] 在本发明中,所述的非甾体类抗炎药物包括但不限于吲哚美辛、双氯芬酸钠、酮咯酸氨丁三醇、氟比洛芬钠和普拉洛芬中的一种或数种,在本发明的一个实施方案中,为双氯芬酸钠。

[0012] 本发明的另一方面涉及一种眼用制剂,其除了氨基糖苷类抗生素和非甾体类抗炎药物外,还包含保湿增稠剂、渗透压调节剂、稳定剂和 pH 调节剂中的一种或数种。

[0013] 其中当氨基糖苷类抗生素为硫酸庆大霉素时,所述硫酸庆大霉素的含量为 100 万 ~ 500 万庆大霉素单位 / 升;具体地,为 200 万 ~ 400 万庆大霉素单位 / 升;更具体地,为 250 万 ~ 350 万庆大霉素单位 / 升。

[0014] 其中当非甾体类抗炎药物为双氯芬酸钠时,所述双氯芬酸钠的含量以重量百分比计为 0.01% ~ 0.3%;具体地,为 0.05% ~ 0.2%;更具体地,为 0.08% ~ 0.12%。

[0015] 在本发明中,所述保湿增稠剂的成分和处方量均为本领域常规选择,其包括但不限于泊洛沙姆、玻璃酸钠、聚乙烯醇、羧甲基纤维素钠及羟丙甲基纤维素中的一种或数种,例如为泊洛沙姆;所述增稠剂的含量以重量百分比计为 0.1% ~ 10.0%;具体地,为 1.0% ~ 5.0%;更具体地,为 3.5% ~ 4.5%。

[0016] 保湿增稠剂是为了增加药物在结膜囊内的滞留时间,通常滴眼液中需要加入适量的赋形剂,以增加滴眼液的粘稠度,同时该类物质又具有保湿性,可增加角膜通透性,减轻药物对眼部的刺激性。

[0017] 在本发明中,所述渗透压调节剂的成分和处方量均为本领域常规选择,其包括但不限于丙二醇、甘油、氯化钠、甘露醇和山梨醇中的一种或数种,例如为氯化钠;所述渗透压调节剂的含量以重量百分比计为 0.01% ~ 5.0%;具体地,为 0.02% ~ 3.0%;更具体地,为 0.03% ~ 1.0%。

[0018] 本领域技术人员能够理解,泪液的渗透压与血清相等,相当于 0.9% 氯化钠 (286mOsm) 的渗透压,眼睛可耐受相当于 0.6 ~ 1.5% 氯化钠的渗透压范围 (约 200 ~ 450mOsm),最佳渗透压范围为 260 ~ 310mOsm,滴眼液的渗透压对角膜通透性有一定影响,当滴眼液与生理盐水渗透压相差很大时,由于刺激的作用促使泪液分泌稀释药物,降低角膜通透性,因此滴眼液应配成与泪液渗透压相等或相近的溶液。高渗的滴眼液可使外眼组织失去水份,使组织干燥而产生不适之感,低渗的滴眼液能使外眼组织细胞胀大,而产生刺激感,因此滴眼液应配成等渗溶液。在本发明中,优选将渗透压控制在 260 ~ 310mOsm 之间。

[0019] 在本发明中,所述稳定剂的成分和处方量均为本领域常规选择,其包括但不限于氯化钙、氯化钾、氯化镁、氯化锌、依地酸二钠和依地酸钙钠中的一种或数种,例如为氯化钙;所述稳定剂的含量以重量百分比计为 0.01% ~ 1.0%;具体地,为 0.02% ~ 0.2%;更具体地,为 0.03% ~ 0.1%。

[0020] 稳定剂是具有能增强滴眼液稳定性的一类物质,包括抗氧化剂、络合剂等等。该类

物质加在滴眼液中,可使滴眼液在有效期内具有可信的安全性及有效性。

[0021] 在本发明中,所述 pH 调节剂的成分和处方量均为本领域常规选择,其包括但不限于硼酸及其盐、磷酸及其盐、醋酸及其盐、枸橼酸及其盐中的一种或数种,例如为硼酸及其盐。所述 pH 值为 7.0 ~ 10.0,具体地, pH 为 7.5 ~ 9.5;在本发明的实施方案中, pH 为 8.0 ~ 9.0;例如,为 8.6 ~ 8.8。

[0022] 本领域技术人员能够理解, pH 值是非常重要的技术控制指标,关系到本发明所述眼用制剂的稳定性、有效性及眼刺激性。滴入结膜囊内的滴眼液,其吸收受药液中药物的分子型和离子型的比例影响,这种比例关系还会影响到角膜的通透性,现已证实药液中的分子型和离子型的比例与该药液的 pH 值有关,因此 pH 值是影响滴眼液的重要指标,滴眼液 pH 值的确定也是本发明设计的一个重要环节。

[0023] 在本发明中,所述眼用制剂的剂型可以为液体、膏体、凝胶、脂质体、微球或眼用植入剂。

[0024] 本发明的另一方面涉及本发明所述眼用制剂的制备方法,其包括以下步骤:

[0025] 1) 将保湿增稠剂用水浸泡、溶解,得到均匀溶液;

[0026] 2) 将非甾体类抗炎药物,例如双氯芬酸钠,溶解在注射用水中,得到均匀溶液;

[0027] 3) 再依次加入 pH 调节剂、渗透压调节剂、稳定剂,得到均匀溶液;

[0028] 4) 加入保湿增稠剂,得到均匀溶液;

[0029] 5) 加入氨基糖苷类抗生素,例如硫酸庆大霉素,得到均匀溶液。

[0030] 本发明的还一方面涉及本发明所述的眼用制剂用于制备治疗眼前节炎症及预防手术后眼部细菌感染的药物的用途。

[0031] 发明的有益效果

[0032] (1) 将氨基糖苷类抗生素和非甾体类抗炎药物联合应用,既具有广谱杀灭革兰氏阳性菌/革兰氏阴性菌活性的作用,又具有抗炎镇痛作用,呈现出显著地双重作用及协同作用。

[0033] (2) 通过调节 pH 值,克服了以往氨基糖苷类抗生素和非甾体类抗炎药物联合应用时呈现对眼部强大的刺激性,提高了患者的依从性和耐受性;

[0034] (3) 本发明的复方眼用制剂能够稳定保存 24 个月,较现有同类产品稳定性更好。

具体实施方式

[0035] 下面将结合实施例对本发明的实施方案进行详细描述,但是本领域技术人员将会理解,下列实施例仅用于说明本发明,而不应视为限定本发明的范围。实施例中未注明具体条件者,按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可以通过市购获得的常规产品。

[0036] 实施例 1 庆大霉素双氯芬酸钠滴眼液 1 及其制备

[0037] 1) 处方:

[0038] 硫酸庆大霉素 100 万庆大霉素单位

[0039] 双氯芬酸钠 0.5g

[0040] 玻璃酸钠 0.5g

[0041] 聚乙烯醇 1.4g

[0042]	甘油	2.2g
[0043]	氯化钙	0.5g
[0044]	醋酸	3.7g
[0045]	醋酸钠	12.8g

[0046]

[0047]	加水至	1000ml
--------	-----	--------

[0048] 2) 制备方法：

- [0049] (1) 将玻璃酸钠、聚乙烯醇分别用水浸泡, 备用；
- [0050] (2) 将双氯芬酸钠加入水中溶解；
- [0051] (3) 再依次加入醋酸、醋酸钠、甘油、氯化钙, 至全部溶解；
- [0052] (4) 再将玻璃酸钠、聚乙烯醇分别加入；
- [0053] (5) 再将硫酸庆大霉素加入至溶解；
- [0054] (6) 加水至全量, 用 0.22 μ m 滤芯过滤即得。

[0055] 实施例 2 庆大霉素双氯芬酸钠滴眼液 2 及其制备

[0056] 1) 处方：

[0057]	硫酸庆大霉素	150 万庆大霉素单位
[0058]	双氯芬酸钠	0.1g
[0059]	羟丙甲基纤维素	4.0g
[0060]	丙二醇	2.6g
[0061]	氯化镁	0.7g
[0062]	硼酸	3.1g
[0063]	硼砂	14.2g

[0064]

[0065]	加水至	1000ml
--------	-----	--------

[0066] 2) 制备方法：

- [0067] (1) 将羟丙甲基纤维素用水浸泡溶胀, 备用；
- [0068] (2) 将双氯芬酸钠加入水中溶解；
- [0069] (3) 再依次加入硼砂、硼酸、丙二醇、氯化镁, 至全部溶解；
- [0070] (4) 再将羟丙甲基纤维素加入；
- [0071] (5) 再将硫酸庆大霉素加入至溶解；
- [0072] (6) 加水至全量, 用 0.22 μ m 滤芯过滤即得。

[0073] 实施例 3 庆大霉素双氯芬酸钠滴眼液 3 及其制备

[0074] 1) 处方：

[0075]	硫酸庆大霉素	200 万庆大霉素单位
[0076]	双氯芬酸钠	1.5g
[0077]	羧甲基纤维素钠	3.0g
[0078]	氯化钠	0.6g
[0079]	依地酸二钠	0.1g
[0080]	磷酸二氢钠	5.4g

[0081] 磷酸氢二钠 13.5g

[0082]

[0083] 加水至 1000ml

[0084] 2) 制备方法：

[0085] (1) 将羟丙甲基纤维素用水浸泡溶胀，备用；

[0086] (2) 将双氯芬酸钠加入水中溶解；

[0087] (3) 再依次加入磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、氯化钠、依地酸二钠，至全部溶解；

[0088] (4) 再将羟丙甲基纤维素加入；

[0089] (5) 再将硫酸庆大霉素加入至溶解；

[0090] (6) 加水至全量，用 0.22 μm 滤芯过滤即得。

[0091] 实施例 4 庆大霉素双氯芬酸钠滴眼液 4 及其制备

[0092] 1) 处方：

[0093] 硫酸庆大霉素 250 万庆大霉素单位

[0094] 双氯芬酸钠 1.0g

[0095] 泊洛沙姆 40.0g

[0096] 山梨醇 2.5g

[0097] 氯化钾 0.5g

[0098] 硼酸 3.1g

[0099] 硼砂 13.9g

[0100]

[0101] 加水至 1000ml

[0102] 2) 制备方法：

[0103] (1) 将泊洛沙姆用水浸泡、溶解，得到均匀溶液；

[0104] (2) 将双氯芬酸钠加入水中溶解；

[0105] (3) 再依次加入硼砂、硼酸、山梨醇、氯化钾，至全部溶解；

[0106] (4) 再将泊洛沙姆加入至溶解；

[0107] (5) 再将硫酸庆大霉素加入至溶解；

[0108] (6) 加水至全量，用 0.22 μm 滤芯过滤即得。

[0109] 实施例 5 庆大霉素双氯芬酸钠滴眼液 5 及其制备

[0110] 1) 处方：

[0111] 硫酸庆大霉素 300 万庆大霉素单位

[0112] 双氯芬酸钠 1.0g

[0113] 泊洛沙姆 40.0g

[0114] 甘油 1.6g

[0115] 丙二醇 1.0g

[0116] 氯化钙 0.5g

[0117] 醋酸 2.8g

[0118] 醋酸钠 14.5g

[0119]

- [0120] 加水至 1000ml
- [0121] 2) 制备方法：
- [0122] (1) 将泊洛沙姆用水浸泡、溶解，得到均匀溶液；
- [0123] (2) 将双氯芬酸钠加入水中溶解；
- [0124] (3) 再依次加入醋酸钠、醋酸、丙二醇、甘油、氯化钙，至全部溶解；
- [0125] (4) 再将泊洛沙姆加入至溶解；
- [0126] (5) 再将硫酸庆大霉素加入至溶解；
- [0127] (6) 加水至全量，用 0.22 μm 滤芯过滤即得。
- [0128] 实施例 6 庆大霉素双氯芬酸钠滴眼液 6 及其制备
- [0129] 1) 处方：
- [0130] 硫酸庆大霉素 300 万庆大霉素单位
- [0131] 双氯芬酸钠 1.0g
- [0132] 泊洛沙姆 42.0g
- [0133] 氯化钠 1.1g
- [0134] 氯化钙 0.8g
- [0135] 硼酸 4.5g
- [0136] 硼砂 11.4g
- [0137] _____
- [0138] 加水补充至 1000ml
- [0139] 2) 制备方法：
- [0140] (1) 将泊洛沙姆用水浸泡、溶解，得到均匀溶液；
- [0141] (2) 将双氯芬酸钠加入水中溶解；
- [0142] (3) 再依次加入硼砂、硼酸、氯化钠、氯化钙，至全部溶解；
- [0143] (4) 再将泊洛沙姆加入至溶解；
- [0144] (5) 再将硫酸庆大霉素加入至溶解；
- [0145] (6) 加水至全量，用 0.22 μm 滤芯过滤即得。
- [0146] 实施例 7 庆大霉素双氯芬酸钠滴眼液 7 及其制备
- [0147] 1) 处方：
- [0148] 硫酸庆大霉素 300 万庆大霉素单位
- [0149] 双氯芬酸钠 1.8g
- [0150] 泊洛沙姆 42.0g
- [0151] 氯化钠 1.1g
- [0152] 依地酸钙钠 0.8g
- [0153] 磷酸二氢钠 5.4g
- [0154] 磷酸氢二钠 13.5g
- [0155] _____
- [0156] 加水至 1000ml
- [0157] 2) 制备方法：
- [0158] (1) 将泊洛沙姆用水浸泡、溶解，得到均匀溶液；

- [0159] (2) 将双氯芬酸钠加入水中溶解；
[0160] (3) 再依次加入磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、氯化钠、依地酸钙钠，至全部溶解；
[0161] (4) 再将泊洛沙姆加入至溶解；
[0162] (5) 再将硫酸庆大霉素加入至溶解；
[0163] (6) 加水至全量，用 0.22 μm 滤芯过滤即得。

[0164] 实施例 8 庆大霉素双氯芬酸钠滴眼液 8 及其制备

[0165] 1) 处方：

[0166]	硫酸庆大霉素	300 万庆大霉素单位
[0167]	双氯芬酸钠	2.0g
[0168]	泊洛沙姆	42.0g
[0169]	氯化钠	1.0g
[0170]	氯化钙	0.8g
[0171]	醋酸	3.2g
[0172]	醋酸钠	14.2g

[0173]

[0174] 加水至 1000ml

[0175] 2) 制备方法：

- [0176] (1) 将泊洛沙姆用水浸泡、溶解，得到均匀溶液；
[0177] (2) 将双氯芬酸钠加入水中溶解；
[0178] (3) 再依次加入醋酸钠、醋酸、氯化钠、氯化钙，至全部溶解；
[0179] (4) 再将泊洛沙姆加入至溶解；
[0180] (5) 再将硫酸庆大霉素加入至溶解；
[0181] (6) 加水至全量，用 0.22 μm 滤芯过滤即得。

[0182] 实施例 9 庆大霉素双氯芬酸钠滴眼液 9 及其制备

[0183] 1) 处方：

[0184]	硫酸庆大霉素	350 万庆大霉素单位
[0185]	双氯芬酸钠	3.0g
[0186]	玻璃酸钠	0.5g
[0187]	聚乙烯醇	1.4g
[0188]	氯化钠	0.6g
[0189]	氯化镁	0.7g
[0190]	硼酸	2.8g
[0191]	硼砂	14.2g

[0192]

[0193] 加水至 1000ml

[0194] 2) 制备方法：

- [0195] (1) 将玻璃酸钠、聚乙烯醇分别浸泡，备用；
[0196] (2) 将双氯芬酸钠加入水中溶解；
[0197] (3) 再依次加入硼砂、硼酸、氯化钠、氯化镁，至全部溶解；

- [0198] (4) 再将玻璃酸钠、聚乙烯醇分别加入；
- [0199] (5) 再将硫酸庆大霉素加入至溶解；
- [0200] (6) 加水至全量，用 0.22 μm 滤芯过滤即得。
- [0201] 实施例 10 庆大霉素双氯芬酸钠滴眼液 10 及其制备
- [0202] 1) 处方：
- | | | |
|--------|---------|-------------|
| [0203] | 硫酸庆大霉素 | 400 万庆大霉素单位 |
| [0204] | 双氯芬酸钠 | 1.2g |
| [0205] | 羟丙甲基纤维素 | 4.0g |
| [0206] | 氯化钠 | 0.6g |
| [0207] | 氯化钙 | 0.5g |
| [0208] | 磷酸二氢钠 | 5.0g |
| [0209] | 磷酸氢二钠 | 14.6g |
- [0210]
-
- [0211] 加水至 1000ml
- [0212] 2) 制备方法：
- [0213] (1) 将羟丙甲基纤维素用水浸泡溶胀，备用；
- [0214] (2) 将双氯芬酸钠加入水中溶解；
- [0215] (3) 再依次加入磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、氯化钠、氯化钙，至全部溶解；
- [0216] (4) 再将羟丙甲基纤维素加入；
- [0217] (5) 再将硫酸庆大霉素加入至溶解；
- [0218] (6) 加水至全量，用 0.22 μm 滤芯过滤即得。
- [0219] 实施例 11 庆大霉素双氯芬酸钠滴眼液 11 及其制备
- [0220] 1) 处方：
- | | | |
|--------|--------|-------------|
| [0221] | 硫酸庆大霉素 | 450 万庆大霉素单位 |
| [0222] | 双氯芬酸钠 | 2.0g |
| [0223] | 泊洛沙姆 | 40.0g |
| [0224] | 甘油 | 1.6g |
| [0225] | 依地酸二钠 | 0.5g |
| [0226] | 硼酸 | 2.2g |
| [0227] | 硼砂 | 15.8g |
- [0228]
-
- [0229] 加水至 1000ml
- [0230] 2) 制备方法：
- [0231] (1) 将泊洛沙姆用水浸泡、溶解，得到均匀溶液；
- [0232] (2) 将双氯芬酸钠加入水中溶解；
- [0233] (3) 再依次加入硼砂、硼酸、甘油、依地酸二钠，至全部溶解；
- [0234] (4) 再将泊洛沙姆加入至溶解；
- [0235] (5) 再将硫酸庆大霉素加入至溶解；
- [0236] (6) 加水至全量，用 0.22 μm 滤芯过滤即得。

[0237] 实施例 12 庆大霉素双氯芬酸钠滴眼液 12 及其制备

[0238] 1) 处方：

[0239] 硫酸庆大霉素 500 万庆大霉素单位

[0240] 双氯芬酸钠 3.0g

[0241] 泊洛沙姆 40.0g

[0242] 甘露醇 1.8g

[0243] 氯化钙 0.5g

[0244] 硼酸 3.3g

[0245] 硼砂 13.7g

[0246]

[0247] 加水至 1000ml

[0248] 2) 制备方法：

[0249] (1) 将泊洛沙姆用水浸泡、溶解，得到均匀溶液；

[0250] (2) 将双氯芬酸钠加入水中溶解；

[0251] (2) 再依次加入硼砂、硼酸、甘露醇、氯化钙，至全部溶解；

[0252] (4) 再将泊洛沙姆加入至溶解；

[0253] (5) 再将硫酸庆大霉素加入至溶解；

[0254] (6) 加水至全量，用 0.22 μm 滤芯过滤即得。

[0255] 实验例 1 不同 pH 值的庆大霉素双氯芬酸钠滴眼液对眼部的刺激性

[0256] 1. 受试药物：

[0257] (1) 不同 pH 值的庆大霉素双氯芬酸钠滴眼液：按实施例 6 处方工艺制备，用缓冲盐硼酸、硼砂调节至不同的 pH。

[0258] (2) 空白对照：不含庆大霉素和双氯芬酸钠，其余组分与 (1) 中所述滴眼液相同。

[0259] 2. 受试动物：家兔，日本大耳白种，体重 2.3 ~ 2.5kg，雌雄兼用。

[0260] 3. 试验方法：采用单次给药眼刺激试验法。取健康家兔 32 只，每组 4 只，试验前 24 小时用手持式裂隙灯对每只动物的双眼进行检查，经检查选无眼刺激症状、无角膜缺陷、无角膜损伤的家兔进行试验。每只家兔一侧眼结膜囊内给以庆大霉素双氯芬酸钠滴眼液 1 滴，另一侧给相应空白对照 1 滴 (20-25 滴 /ml)，使眼睑被动闭合约 10 秒。用手持式裂隙灯观察给药后 1、2、4、8 小时眼的局部反应情况。依据表 1 评分标准进行计分，再根据表 2 的结果判定标准，来判定滴眼液的刺激等级。

[0261] 5. 眼刺激反应评分标准：

[0262] 表 1 眼刺激反应评分标准

[0263]

项目	眼刺激反应	分值
角膜混浊	无混浊	0
	散在或弥漫性混浊，虹膜清晰可见	1
	半透明区易分辨，虹膜模糊不清	2
	出现灰白色透明区，虹膜细节不清，瞳孔大小勉强可见	3
	角膜不透明，由于混浊，虹膜无法辨认	4
虹膜	正常	0
	皱褶明显加深，充血、肿胀、角膜周围有轻度充血，瞳孔对光仍有反应	1
	出血、肉眼可见坏死、对光无反应（或其中一种）	2
结膜 A 充血	血管正常	0
	血管充血呈鲜红色	1
	血管充血呈深红色，血管不易分辨	2
	弥漫性充血呈紫红色	3
结膜 B 水肿	无水肿	0
	轻微水肿（包括瞬膜）	1
	明显水肿伴有部分睑外翻	2
	水肿至眼睑近半闭合	3
	水肿至眼睑超过半闭合	4
结膜 C 分泌物	无分泌物	0
	少量分泌物	1
	分泌物使眼睑和睫毛潮湿或粘着	2
	分泌物使整个眼区潮湿或粘着	3
总分		满分 16

[0264] 表 2 结果判定标准

[0265]

刺激等级	总分	判定标准
------	----	------

1	0-3 分	无刺激性
2	4-8 分	轻度刺激
3	9-12 分	中度刺激
4	13-16 分	强度刺激

[0266] 6. 试验结果：

[0267] 每 1 例有轻度以上（包括轻度）眼刺激的试验动物计为 1 分，无刺激性计为 0 分。试验中所有空白对照组的刺激性得分均为 0 分。以 No3 组为例，给药组试验结果见表 3。

[0268] 表 3 No3 组眼刺激试验结果

[0269]

兔号	1hr	2hr	4hr	8hr	合计
1	0	0	0	0	0
2	1	1	0	0	2
3	1	1	1	0	3
4	0	0	0	0	0
得分	2	2	1	0	5

[0270] No1 ~ 8 组结果见表 4。

[0271] 表 4 单次给药对兔眼的刺激性观察结果

[0272]

No	pH 范围	样品 pH	动物数 (只)	不同时间刺激得分				
				1hr	2hr	4hr	8hr	总分
1	6.0~6.5	6.2	4	4	3	3	1	11
2	6.5~7.0	6.8	4	3	3	2	1	9
3	7.0~7.5	7.3	4	2	2	1	0	5
4	7.5~8.0	7.7	4	1	1	0	0	2
5	8.0~8.5	8.4	4	0	1	0	0	1
6	8.5~9.0	8.8	4	0	0	0	0	0
7	9.0~9.5	9.3	4	0	1	1	0	2
8	9.5~10.0	9.7	4	1	2	1	0	4

[0273] 7. 结果：从上述试验结果可看出，对眼部刺激性较小的最佳范围为 pH8.5 ~ 9.0，其次为 pH 8.0 ~ 9.0，再其次为 pH7.5 ~ 9.5。

[0274] 实验例 2 本发明的庆大霉素双氯芬酸钠滴眼液的眼刺激性试验受试药物：

[0275] 庆大霉素双氯芬酸钠滴眼液：按实施例 1-12 处方工艺制备。

[0276] 空白对照：不含庆大霉素和双氯芬酸钠、其余组分按实施例 1-12 处方工艺制备。

[0277] 2. 受试动物：家兔，日本大耳白种，体重 2.3 ~ 2.5kg，雌雄兼用

[0278] 3. 试验方法：

[0279] (1) 采用单次给药眼刺激试验法

[0280] (2) 采用多次给药眼刺激试验法

[0281] 4. 试验评分标准和方法：同实验例 1

[0282] 5. 试验过程：

[0283] (1) 单次给药眼刺激试验

[0284] 取健康家兔 4 只，雌雄兼用，体重 2.2 ~ 2.8kg，每兔左眼滴加庆大霉素双氯芬酸钠滴眼液 0.1ml，右眼给相应空白对照 0.1ml，均滴加至结膜囊内，上下眼睑被动闭合 10 秒左右，观察给药后 6、24、48、72 小时兔眼角膜、虹膜、结膜的局部反应情况，计算总分。空白对照的刺激得分均为 0 分，给药组得分结果见表 5。

[0285] (2) 多次给药眼刺激试验

[0286] 试验：取健康家兔 4 只，雌雄兼用，体重 2.2 ~ 2.8kg，按单次给药方法和剂量给药，每天给药 4 次，连续给药 7 天，观察 7 天内及末次给药后 24、48、72、168 小时兔眼角膜、虹膜、结膜的局部反应情况，计算总分。空白对照的刺激得分均为 0 分，给药组得分结果见表 5。

[0287] 表 5 各实施例单次、多次给药组眼刺激试验结果

[0288]

处方	pH 范围	实测 pH	单次给药总分	多次给药总分	结果
实施例 1	8.3 ~ 8.5	8.42	0	0	无刺激
实施例 2	8.0 ~ 8.2	8.12	0	0	无刺激
实施例 3	8.7 ~ 8.9	8.77	0	0	无刺激
实施例 4	8.6 ~ 8.8	8.69	0	0	无刺激
实施例 5	8.4 ~ 8.6	8.54	0	0	无刺激
实施例 6	8.6 ~ 8.8	8.75	0	0	无刺激
实施例 7	8.8 ~ 9.0	8.87	0	0	无刺激
实施例 8	8.5 ~ 8.8	8.67	0	0	无刺激
实施例 9	8.8 ~ 9.0	8.91	0	0	无刺激
实施例 10	8.1 ~ 8.3	8.22	0	0	无刺激
实施例 11	8.2 ~ 8.4	8.38	0	0	无刺激

实施例 12	8.7 ~ 8.9	8.73	0	0	无刺激
--------	-----------	------	---	---	-----

[0289] 6 试验结果：

[0290] 经观察，表明本发明实施例 1-12 的庆大霉素双氯芬酸钠滴眼液一次及给多次给药对兔眼无明显刺激作用。

[0291] 实验例 3 本发明的庆大霉素双氯芬酸钠滴眼液的临床试验

[0292] 1. 试验目的

[0293] 评价本发明的庆大霉素双氯芬酸钠滴眼液和复美新滴眼液治疗眼前节炎症反应的有效性安全性。

[0294] 2. 分组与用药

[0295] (1) 试验组用药：按实施例 6 处方工艺制备的庆大霉素双氯芬酸钠滴眼液，pH 为 8.75。

[0296] (2) 对照组用药：瑞士诺华公司生产的复美新滴眼液，pH 约为 6.82。

[0297] (3) 用法用量：试验组与对照组用法相同，都是手术后第 1 天 - 第 3 天每日 6 次，每次 1 滴，以后每日 4 次，每次 1 滴，滴入结膜囊内，疗程共 14 天。注：滴眼液为 20-25 滴 / ml。

[0298] 3. 试验设计

[0299] 采用多中心、随机、双盲单模拟、阳性药物平行对照临床研究；

[0300] 病例总数为 240 例，其中试验组 120 例，对照组 120 例，病例分组情况见表 6-8。

[0301] 表 6 病例的入组分布情况

[0302]

	白内障术后的受试者	青光眼术后的受试者	角膜移植术后受试者	合计
试验组	94(78.33%)	17(14.17%)	9(7.50%)	120
对照组	84(70.00%)	21(17.50%)	15(12.50%)	120
Pearson $\chi^2=2.4829, df=2, P=0.289$, 两组差异无统计学意义				

[0303] 表 7 病例的 FAS 集分布情况

[0304]

	白内障术后的受试者	青光眼术后的受试者	角膜移植术后受试者	合计
试验组	89 (79.46%)	15 (13.39%)	8 (7.14%)	112
对照组	78 (70.91%)	19 (17.27%)	13 (11.82%)	110
Pearson $\chi^2=2.3678, df=2, P=0.306$, 两组差异无统计学意义				

[0305] 表 8 病例的 PP 集分布情况

[0306]

	白内障术后的受试者	青光眼术后的受试者	角膜移植术后受试者	合计
试验组	87(79.09%)	15(13.64%)	8(7.27%)	110
对照组	70(70.71%)	16(16.16%)	13(13.13%)	99
Pearson $\chi^2=2.3678, df=2, P=0.306$, 两组差异无统计学意义				

[0307] 4. 评价指标

[0308] 4.1 疗效观察指标

[0309] 疗效观察指标包括症状（眼痛、畏光）及体征（结膜充血、角膜水肿、角膜后沉着物、前房闪辉、前房细胞），分别于术后第一天给药前及给药后第3天、第7天、第14天观察。

[0310] 4.2 安全性观察指标

[0311] (1) 生命体征

[0312] (2) 眼局部检查（视力、荧光素角膜上皮点染）

[0313] 视力：均采用国际标准视力表检查；

[0314] 角膜上皮点染：（荧光条由天津晶明新技术开发有限公司提供）

[0315] 0：染色点＜5个； 1：散在的染色点5-20个；

[0316] 2：密集的染色点21-30个； 3：弥漫成片状的染色点＞30个。

[0317] (3) 局部耐受性观察：滴药10min内引起的烧灼感

[0318] 0分：无；

[0319] 1分－轻度：存在，但可以忍受；

[0320] 2分－中度：明显，尚可忍受，但不影响日常生活；

[0321] 3分－严重：难以忍受，又影响日常生活。

[0322] 5. 实验结果

[0323] (1) 有效性评价

[0324] 全分析集(FAS)试验组和对照组的总有效率（临床痊愈率+显效率）分别为86.61%和80.00%，其差异无统计学意义($P>0.05$)。基于符合方案集(PP集)对照组有效率的10%作为容许误差($\Delta=0.087$)，作非劣性检验的结果显示，试验药的有效率非劣于对照药，差异有统计学意义。PP集试验组和对照组的总有效率分别为88.18%和86.87%，其差异无统计学意义($P>0.05$)。说明试验药和对照药对治疗有细菌感染危险的眼前节炎症有较好的疗效，试验药的疗效非劣于对照药。

[0325] (2) 安全性评价

[0326] 统计分析结果显示，安全性观察指标中，生命体征、视力、角膜荧光素染色试验组与对照组比较，两者差异无统计学意义。但局部用药后耐受性观察，试验组中有轻度烧灼感的为38.66% (46/119)，对照组为49.17% (59/120)，试验组中有中重度烧灼感的为4.2% (5/119)，对照组为10.83% (13/120)，试验组明显低于对照组，差别有统计学意义($P<0.05$)。

[0327] 整个试验过程中未发生严重不良事件，12例患者发生了不良事件，其中10例与药物有关，用药后致结膜充血、结膜炎，其中试验组1例，对照组9例，不良反应发生率试验组0.83% (1/120)，对照组7.5% (9/120)，试验组明显低于对照组，差异有统计学意义(P

< 0.05)。以上结果表明试验药物的安全性良好,不良反应轻微,与对照药比较有更好的耐受性。

[0328] 6. 结论

[0329] 本发明的庆大霉素双氯芬酸钠滴眼液治疗手术后有细菌感染危险的眼前节炎症反应有较好的疗效,非劣于对照药复美新滴眼液,并且有更好的安全性、耐受性和用药依从性。

[0330] 实验例 4 本发明的庆大霉素双氯芬酸钠滴眼液的稳定性试验

[0331] 按实施例 6 处方工艺制备样品(批号 080401 ~ 03),进行稳定性试验。本试验研究依据《中国药典》2010 年版二部附录 I G 眼用制剂通则,以及《中国药典》2010 年版二部附录 XI X C 原料药与药物制剂稳定性试验指导原则的要求,对该处方进行加速试验(6 个月)及长期试验(12 个月)的考察,结果见表 9、10。

[0332] 测定指标及方法为:

[0333] (1)pH:依照中国药典 2005 年版二部附录 VI H pH 测定法。

[0334] (2) 有关物质:参照高效液相色谱法(中国药典 2005 年版二部附录 V D)测定。

[0335] 色谱柱:用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;

[0336] 流动相:水溶液(用冰醋酸调节 pH 为 3.0 ± 0.1):甲醇(30 : 70),检测波长 284nm;

[0337] 流速:1.0ml/min;

[0338] 柱温:室温 25℃。

[0339] 测定:制备含双氯芬酸钠分别为 0.1mg/ml 和 1 μ g/ml 的溶液,作为供试品溶液及对照溶液,分别取 20 μ l 注入液相色谱仪,记录色谱图,各杂质峰面积的和不得大于对照溶液的主峰面积(1.0%)

[0340] (3) 含量测定:

[0341] 双氯芬酸钠:参照(2)有关物质检查项下的色谱条件,及高效液相色谱法(中国药典 2005 年版二部附录 V D)测定。

[0342] 制备含双氯芬酸钠分别为 0.1mg/ml 溶液,滤过,精密量取续滤液 20 μ l,注入液相色谱仪,记录色谱图;另精密称取双氯芬酸钠对照品适量,加水制成每 1ml 中含 1mg 的溶液,摇匀,精密量取 2ml,置 100ml 量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀,同法测定。按外标法以峰面积计算,即得(参见何学军等. 双氯芬酸钠凝胶的处方改进及其含量测定. 药学进展[J],2003,27(1):41 ~ 43)。

[0343] 硫酸庆大霉素:精密称取本品适量,加灭菌水制成每 1ml 中含 1000 单位的溶液,照抗生素微生物检定法(中国药典 2005 年版二部附录 XI A)测定,可信限率不得大于 7%。1000 庆大霉素单位相当于 1mg 庆大霉素。

[0344] 表 9 庆大霉素双氯芬酸钠滴眼液的加速试验结果

[0345] 考察条件:温度 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 相对湿度 $25\% \pm 5\%$

[0346]

项目 批号	时间 (月)	性 状	pH 值	可见 异物	有关物质 %	含量 (%)	
						庆大 霉素	双氯芬 酸钠
080401	0	无色澄明液体	8.75	合格	0	100.8	100.3
	1	无色澄明液体	8.74	合格	0.1%	101.6	99.0
	2	无色澄明液体	8.79	合格	0.09%	99.2	99.8
	3	无色澄明液体	8.71	合格	0	98.5	98.2
	6	微黄色澄明液体	8.73	合格	0.2%	99.7	98.4
080402	0	无色澄明液体	8.74	合格	0	101.2	100.6
	1	无色澄明液体	8.78	合格	0.08%	100.8	101.0
	2	无色澄明液体	8.73	合格	0.02%	100.8	99.7
	3	无色澄明液体	8.77	合格	0.08%	99.1	100.0
	6	微黄色澄明液体	8.72	合格	0	98.6	99.4
080403	0	无色澄明液体	8.78	合格	0.08%	100.6	101.3
	1	无色澄明液体	8.76	合格	0.05%	101.1	100.6
	2	无色澄明液体	8.79	合格	0	99.5	99.6
	3	无色澄明液体	8.72	合格	0.1%	100.3	98.8
	6	微黄色澄明液体	8.75	合格	0.06%	97.8	98.0

[0347] 表 10 庆大霉素双氯芬酸钠滴眼液的长期试验结果

[0348] 考察条件:温度 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 相对湿度 $65\% \pm 10\%$

[0349]

项目 批号	时间 (月)	性 状	pH 值	可见 异物	有关物 质 %	含量 (%)	
						庆大 霉素	双氯芬 酸钠
080401	0	无色澄明液体	8.75	合格	0	100.8	100.3
	3	无色澄明液体	8.72	合格	0.1%	101.9	101.4
	6	无色澄明液体	8.78	合格	0.3%	100.1	100.0
	9	无色澄明液体	8.75	合格	0.2%	100.9	100.5
	12	无色澄明液体	8.73	合格	0.08%	99.4	100.6
	18	微黄色澄明液体	8.74	合格	0.05%	100.7	100.2
	24	微黄色澄明液体	8.72	合格	0.07%	99.8	100.0
080402	0	无色澄明液体	8.74	合格	0	101.2	100.6
	3	无色澄明液体	8.81	合格	0.09%	99.3	100.6
	6	无色澄明液体	8.76	合格	0	100.6	100.4
	9	无色澄明液体	8.76	合格	0.3%	98.5	100.9
	12	无色澄明液体	8.76	合格	0.1%	101.1	100.7
	18	微黄色澄明液体	8.73	合格	0.05%	99.5	101.2
	24	微黄色澄明液体	8.71	合格	0.06%	97.8	100.0
080403	0	无色澄明液体	8.78	合格	0.08%	100.6	101.3
	3	无色澄明液体	8.73	合格	0.08%	99.3	101.4
	6	无色澄明液体	8.75	合格	0	98.7	100.1
	9	无色澄明液体	8.74	合格	0.3%	97.6	100.4
	12	无色澄明液体	8.75	合格	0.1%	101.6	100.3
	18	微黄色澄明液体	8.75	合格	0.06%	100.9	98.2
	24	微黄色澄明液体	8.72	合格	0.06%	98.1	100.0

[0350] 结论：

[0351] 结果显示各项指标 24 个月与 0 月比较均无显著变化，证明该滴眼液处方合理、工艺稳定，能够稳定保存 24 个月。

[0352] 尽管本发明的具体实施方式已经得到详细的描述，本领域技术人员将会理解。根

据已经公开的所有教导,可以对那些细节进行各种修改和替换,这些改变均在本发明的保护范围之内。本发明的全部范围由所附权利要求及其任何等同物给出。