

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810229962.9

A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/7052 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 5 月 20 日

[11] 公开号 CN 101433519A

[22] 申请日 2008.12.19
[21] 申请号 200810229962.9
[71] 申请人 沈阳药科大学
地址 110016 辽宁省沈阳市沈河区文化路 103 号
[72] 发明人 何仲贵 孙 进 徐士钊 刘晓红
王永军 孙英华

[74] 专利代理机构 沈阳杰克知识产权代理有限公司
代理人 李宇彤

权利要求书 2 页 说明书 5 页 附图 1 页

[54] 发明名称

阿奇霉素滴眼剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明属于医药技术领域，公开了阿奇霉素滴眼剂及其制备方法。该滴眼剂包括阿奇霉素冻干粉和与其配套的等渗缓冲液，阿奇霉素冻干粉的组成如下(质量百分比)：阿奇霉素 30~60，酸 1~10，冻干支撑剂 5~30，冻干保护剂 4~40；与其配套的等渗缓冲液各辅料重量比例组成如下：pH 调节剂 10~50 份，等渗调节剂 1~10 份，金属离子络合剂 1~5 份，防腐剂 1~5 份，粘度调节剂 1~10 份，纯化水加至适量。本发明具有用量少，全身副作用小，直接在眼部吸收，快速到达有效抑菌浓度，迅速发挥治疗作用的优点；将阿奇霉素冻干粉和其溶液分别配制，其在贮藏过程中保持化学和物理性质的稳定，避免降解产物的产生，以解决阿奇霉素液体制剂的稳定性问题。

1. 阿奇霉素滴眼剂, 其特征在于: 包含阿奇霉素冻干粉和与其配套的等渗缓冲液, 其中阿奇霉素冻干粉含有阿奇霉素可溶性盐、酸、冻干支撑剂、冻干保护剂, 其特征在于: 各成分的组成如下: (质量百分比)

阿奇霉素 30~60

酸 1~10

冻干支撑剂 5~30

冻干保护剂 4~40;

与其配套的等渗缓冲液包括注射用水、pH 调节剂、等渗调节剂、金属离子络合剂、防腐剂、粘度调节剂, 各组分的配比为: (各辅料的质量比例)

pH 调节剂 10~50 份

等渗调节剂 1~10 份

金属离子络合剂 1~5 份

防腐剂 1~5 份

粘度调节剂 1~10 份

纯化水 加至适量。

2. 根据权利要求 1 所述的阿奇霉素滴眼剂, 其特征在于: 所述的酸为磷酸、硫酸、盐酸、乳糖酸、门冬氨酸、天冬氨酸、马来酸、富马酸、苹果酸, 任选其中的一种; 冻干支撑剂优选于明胶, 海藻糖, 普鲁兰; 冻干保护剂优选于甘露醇、右旋糖酐、麦芽糖、蔗糖;

所述的 pH 调节剂优选自磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钾、磷酸氢二钾、硼酸、硼砂; 等渗调节剂优选自甘露醇、氯化钠、硼酸, 葡萄糖、氯化钾; 金属离子络合剂优选自依地酸二钠; 防腐剂优选自尼泊金酯类、苯扎溴铵、苯扎氯铵、柳硫汞、山梨酸、苯甲酸钠; 粘度调节剂优选自 PVP、甲基纤维素、HPMC、卡波姆、透明质酸钠、泊洛沙姆、海藻酸钠、壳聚糖。

3. 阿奇霉素滴眼剂的制备方法, 其特征在于:

冻干粉的制备方法: 将阿奇霉素与 10 % 酸溶液混合, 加入全量 70 % 的注射用水, 并加入冻干保护剂, 搅拌使溶解, 使用 0.22 μm 滤膜过滤除菌, 作为相 A; 取处方量的冻干支撑剂, 加入全量 10 % 的注射用水, 100 $^{\circ}\text{C}$ 水浴加热 30min, 作为相 B, 混合 A 相和 B 相, 加入足量的注射用水并将 2 相混合均匀。用移液枪将上述混合液定量转移至专用冻干模具中, -80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱预冻 5 小时, 然后转入真空冷冻干燥机冻干即得;

等渗缓冲液的制备方法: 将处方量的防腐剂加入注射用水中水浴加热使其溶解, 然后依次加入处方量的缓冲盐、等渗调节剂, 防腐剂、金属离子络合剂, 补注射用水至足量, 121 $^{\circ}\text{C}$ 热压灭菌 20 min, 分装即得。

4、根据权利要求 1 所述的阿奇霉素滴眼剂, 其特征在于: 阿奇霉素冻干粉可以以粉末形式使用, 也可以以片剂形式使用。

5、根据权利要求 4 所述的阿奇霉素滴眼剂, 其特征在于: 当阿奇霉素冻干粉以粉末形式使用时, 临用前将配套缓冲液倒入含阿奇霉素冻干粉

的瓶子中，摇晃后使用；当阿奇霉素以片剂形式使用时，临用前，将片剂投入到配套的等渗缓冲液当中，片剂应迅速崩解。

阿奇霉素滴眼剂及其制备方法

技术领域

本发明属于医药技术领域,涉及一种阿奇霉素滴眼剂及其制备方法。具体的说是阿奇霉素与适宜辅料的冻干粉和其配套的等渗缓冲液组成的滴眼液及其制备方法。

背景技术

许多眼部疾病如青光眼,结膜炎,角膜炎等,如果得不到及时控制和有效治疗最终将导致失明的严重后果。使用适宜的药物能够有效控制病情,缓解或根除症状。

阿奇霉素(Azithromycin $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, 分子量 748.99)是一种半合成的杂氮十五元环的大环内酯类抗生素。与母体原料红霉素相比,阿奇霉素具有对酸比较稳定,在机体组织中浓度高,作用持续时间长,抗菌谱广,副作用低等优点。阿奇霉素对常见致病菌中的革兰氏阳性球菌具有强抗菌活性,对金黄色葡萄球菌,溶血性链球菌,肺炎链球菌,草绿色链球菌,奈瑟氏链球菌,嗜血流感杆菌等 $MIC \leq 0.06 \mu g/L$,与罗红霉素,红霉素相似或稍强。革兰氏阴性菌中的大肠杆菌,产气杆菌,枸橼酸杆菌,不动杆菌及消化链球菌等,阿奇霉素的抗菌作用强于罗红霉素与红霉素。

据文献报道,阿奇霉素口服制剂适宜治疗衣原体和其它易感病原体引起的结膜炎症等眼部感染,而现在人群中结膜炎的发病率很高,尤其是由沙眼衣原体导致的沙眼更是普遍,我国有10%以上的盲人是患沙眼致盲的。目前临床上治疗沙眼尚无特别好的眼用制剂。现有的阿奇霉素各剂型治疗眼部感染时,需要至少口服0.5-1.0 g剂量的阿奇霉素,才能使人房水,泪液及结膜组织中阿奇霉素含量达到最小抑菌浓度,这样造成很大浪费。而且为治疗眼睛局部感染却导致全身各组织中均有较高的血药浓度,会造成副作用,肝脏负担重等不良后果。同时口服大剂量阿奇霉素时可能干扰胃肠道内正常菌群。

然而阿奇霉素水溶性很差,无法直接制备成滴眼液,在现有的技术中,阿奇霉素的液体制剂的制备大多采用将阿奇霉素与适当的酸成盐的方法,以提高其溶解度。成盐后阿奇霉素在水中的溶解度得到了很大的提高,但是其水溶液稳定性却很差,使得制备其滴眼液面临巨大的难题。

发明内容

本发明的目的在于制备一种稳定的,易于工业化生产的阿奇霉素眼用制剂。提供一种阿奇霉素眼用冻干产品以及滴眼液,使其在贮藏过程中保持其化学和物理性质的稳定,避免降解产物的产生,以解决阿奇霉素液体制剂的稳定性问题。

70年代末,英国 weyth 公司首先将注射剂的冷冻干燥技术应用在口服制剂上,开始研究口服冻干组合物,80年代谢勒公司参与研发,重点研究高效低耗的工业化生产。口服冻干组合物是采用真空冷冻干燥的方法生产,通常包括三步:1 冻结:将药液置于模具中,冷冻至完全凝固、成型;2 升

华干燥：用减压升温等方法将水分和溶质分离；3 包装。

目前，在国内外的研究中，对于冷冻干燥粉针，以及冷冻干燥口腔速溶片的研究已经日趋成熟，本发明拟将冷冻干燥技术用于滴眼剂的制备，用以提高在水溶液中不稳定的药物的稳定性，如阿奇霉素。具体方式为，首先将阿奇霉素与适宜辅料冷冻干燥成片剂，然后制备含有适当防腐剂的等渗缓冲液，患者临用之前将片剂投入到配套的专用液当中，片剂应迅速崩解。该片剂应具有如下要求：1 成型性良好，以便有利于产品的生产、包装、运输以及使用。2 崩解速度快，以便于患者的使用。

另外一种实施方式为将冻干前的药液装入专用的塑料滴眼液瓶中，直接进行冻干，患者在临用前将配套缓冲液倒入前述含药的瓶子中，摇晃后即可使用。

本发明是通过如下技术方案来实现的：

本发明包括阿奇霉素冻干粉或片剂和等渗缓冲液两部分：其中

- 1、阿奇霉素粉或片剂中含有阿奇霉素可溶性盐，还含有冻干支撑剂，冻干保护剂，每个单计量包装中各组分的重量份配比为：（重量百分比）

阿奇霉素 30 ~ 60

酸 1 ~ 10

冻干支撑剂 5 ~ 50

冻干保护剂 4 ~ 40

其中酸为磷酸、硫酸、盐酸、乳糖酸、门冬氨酸、天冬氨酸、马来酸、富马酸、苹果酸，任选其中的一种。

冻干支撑剂优选于明胶，海藻糖，普鲁兰。

冻干保护剂优选于甘露醇、右旋糖酐、麦芽糖、蔗糖。

具体制备方式如图 1 所示。

- 2、与上述眼用冻干产品使用的配套等渗缓冲液中，含有注射用水，还含有 pH 调节剂、等渗调节剂、金属离子络合剂、防腐剂、粘度调节剂。每个单计量包装中各组分的配比为：（各辅料的质量比例）

pH 调节剂 10 ~ 50 份

等渗调节剂 1 ~ 10 份

金属离子络合剂 1 ~ 5 份

防腐剂 1 ~ 5 份

粘度调节剂 1 ~ 10 份

纯化水 加至适量

其中 pH 调节剂优选自磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钾、磷酸氢二钾、硼酸、硼砂。

等渗调节剂优选自甘露醇、氯化钠、硼酸，葡萄糖、氯化钾。

金属离子络合剂优选自依地酸二钠。

防腐剂优选自尼泊金酯类、苯扎溴铵、苯扎氯铵、柳硫汞、山梨酸、苯甲酸钠。

粘度调节剂优选自 PVP、甲基纤维素、HPMC、卡波姆、透明质酸钠、泊

洛沙姆、海藻酸钠、壳聚糖。

患者使用前,将片剂投入到配套的专用液当中,片剂应迅速崩解;或将冻干前的药液装入专用的塑料滴眼液中,直接进行冻干,患者在临用前将配套缓冲液倒入前述含药的瓶子中,摇晃后即可使用。

本发明将奇霉素冻干粉和其溶液分别配制,其在贮藏过程中保持其化学和物理性质的稳定,避免降解产物的产生,以解决阿奇霉素液体制剂的稳定性问题。

附图说明:

图1为冻干产品的制备方法

具体实施方式

在以下实施例中进一步举例说明本发明,这些实施例仅用于说明本发明,而对本发明没有限制。

实施例 1

冻干产品:

阿奇霉素	5g
明胶	2.1g
HPMC	0.35g
甘露醇	1.4g
10%磷酸	12ml
纯水	至 70 ml
制成 100 片 (瓶)	

等渗缓冲液:

$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	3.313g
$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	6.3575g
透明质酸钠	0.5g
氯化钠	0.95g
羟苯乙酯	0.15 g
依地酸二钠	0.5 g
纯水加至	500 ml
制成 100 瓶	

实施例 2

冻干产品:

阿奇霉素	5g
明胶	2.1g
甘露醇	1.8g
10%磷酸	12ml
纯水	至 70 ml
制成 100 片 (瓶)	

等渗缓冲液:

$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	3.313g
$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	6.3575g
透明质酸钠	0.5g
氯化钠	0.95g
羟苯乙酯	0.15 g
依地酸二钠	0.5 g
纯水加至	500 ml

制成 100 瓶

实施例 3

冻干产品:

阿奇霉素	5g
明胶	1.8g
HPMC	0.35g
甘露醇	2g
10%磷酸	12ml
纯水	至 70 ml

制成 100 片 (瓶)

等渗缓冲液:

$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	3.313g
$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	6.3575g
透明质酸钠	1g
羟苯乙酯	0.15 g
依地酸二钠	0.5 g
纯水加至	500 ml

制成 100 瓶

实施例 4

冻干产品:

阿奇霉素	5g
明胶	1.5g
HPMC	0.5g
甘露醇	1.4g
10%磷酸	12ml
纯水	至 70 ml

制成 100 片 (瓶)

等渗缓冲液:

$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	3.313g
$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	6.3575g
透明质酸钠	1g
氯化钠	0.95g
苯扎氯铵	0.2 g
依地酸二钠	0.5 g
纯水加至	500 ml

制成 100 瓶

冻干产品的制备方法: 冻干产品的制备方法为将阿奇霉素与 10% 磷酸溶液混合, 加入全量 70 % 的注射用水, 并加入 HPMC、甘露醇, 搅拌使溶解, 使用 $0.22 \mu\text{m}$ 滤膜过滤除菌, 作为相 A; 取处方量的明胶, 加入全量 10 % 的注射用水, 100°C 水浴加热 30min, 作为相 B, 混合 A 相和 B 相, 加入足量的注射用水并将 2 相混合均匀。用移液枪将上述混合液定量转移至专用冻干模具中, -80°C 冰箱预冻 5 小时, 然后转入真空冷冻干燥机冻干即得。

等渗缓冲液的制备方法: 将处方量的尼泊金乙酯加入注射用水中水浴加热使其溶解, 然后依次加入处方量的缓冲盐、等渗调节剂, 防腐剂、金属离子络合剂, 补注射用水至足量, 121°C 热压灭菌 20 min, 分装即得。

通过稳定性考察试验, 该滴眼剂性状、鉴别、pH 值、微生物含量限度、含量测定等均符合规定。

动物急性毒性试验显示, 对兔角膜应用阿奇霉素滴眼剂之后, 角膜完整、光滑。结果表明多次给药, 对角膜上皮无影响。

对兔眼刺激性试验, 参照中华人民共和国卫生部《新药审批办法》中关于临床前研究的有关规定, 采用一次滴药法进行兔眼的刺激性试验。用生理盐水作对照, 在

给药后 1、2、4、24、48 和 72 小时, 观察角膜、结膜、虹膜及分泌物情况。根据刺激性试验积分和判定标准, 结果表明阿奇霉素冻干滴眼剂对兔眼无刺激性。

家兔眼内消除动力学试验结果表明, 阿奇霉素冻干滴眼剂的 AUC_{0-t} 、MRT 分别是对照组 (阿奇霉素普通滴眼液) 的 4.07 倍和 1.78 倍, 显著提高了生物利用度和眼内滞留时间。

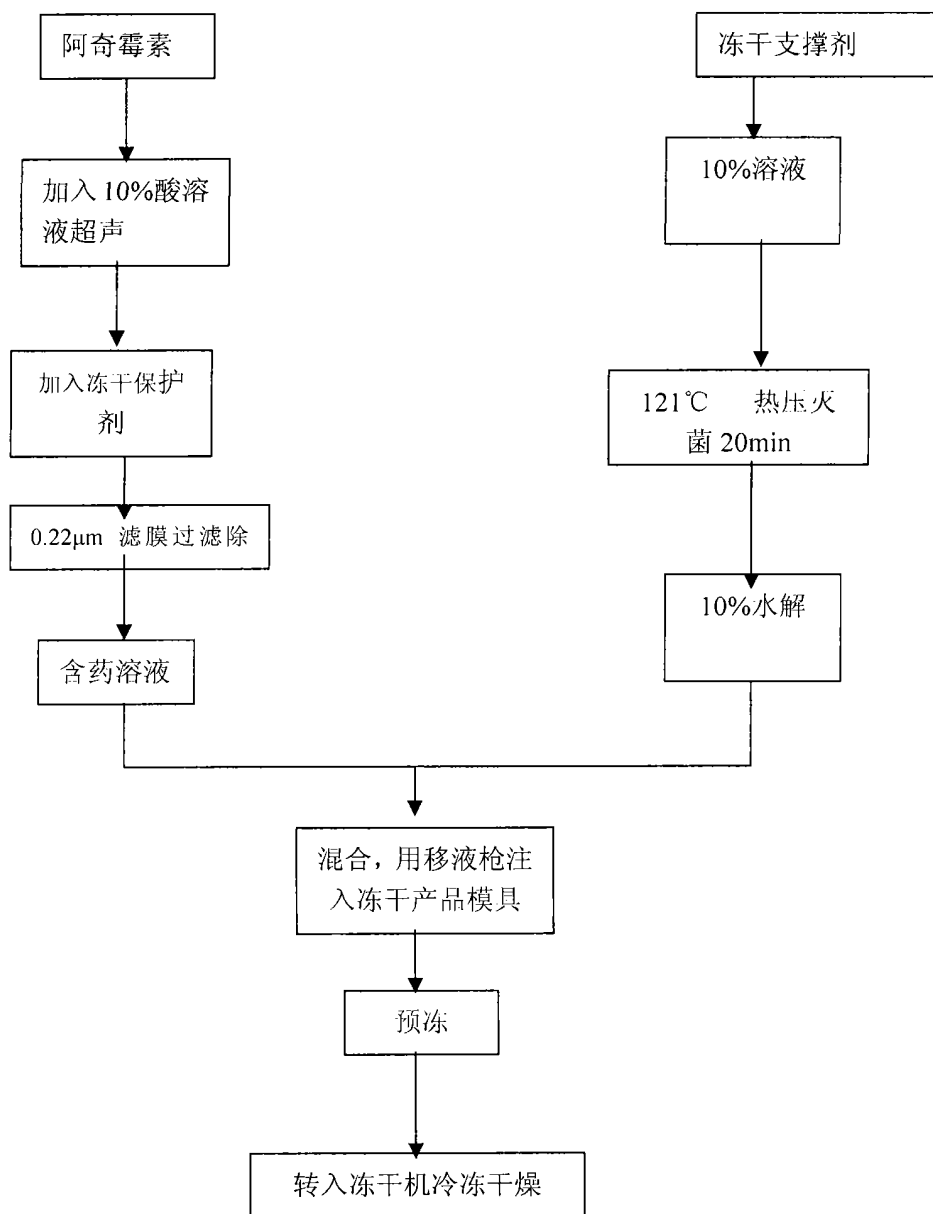


图 1