



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107595772 B

(45)授权公告日 2020.09.18

(21)申请号 201710883884.3

A61P 37/06(2006.01)

(22)申请日 2017.09.26

A61P 27/02(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107595772 A

(56)对比文件

CN 104382848A ,2015.03.04

CN 1668280A ,2005.09.14

(43)申请公布日 2018.01.19

CN 1061907A ,1992.06.17

(73)专利权人 山东省药学院

CN 106727298A ,2017.05.31

地址 250101 山东省济南市高新区新泺大街989号

JP H0449232A ,1992.02.18

WO 2012/026896A1 ,2012.03.01

(72)发明人 李大伟 祝美华 刘正平 张岱州

陈倩倩 张建强 汤漩 张菊红

孙慧娟

Yuan et al..Preparation of 0.05% FK506 Suspension Eyedrops and Its Pharmacokinetics After Topical Ocular Administration.《JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS》.2009,第25卷(第4期),第345-350页.

(51)Int.Cl.

A61K 9/10(2006.01)

A61K 47/18(2006.01)

A61K 31/436(2006.01)

审查员 于彦民

权利要求书1页 说明书6页

(54)发明名称

一种他克莫司纳米混悬滴眼液的制备方法

(57)摘要

本发明涉及一种他克莫司纳米混悬滴眼液的制备方法,该方法将他克莫司溶于适量有机溶剂中,采用反溶剂重结晶法制备纳米微粒,然后与辅料溶液混合后得到混悬滴眼液。该制备方法有机溶剂使用量少,并有利于得到粒径小且稳定存在的他克莫司纳米微粒,提高制备效率,适合工业化生产。

1. 一种他克莫司纳米混悬滴眼液的制备方法,其特征在于每1000瓶中各组分用量如下:

他克莫司	5g
无水乙醇	20g
聚乙烯醇	35 g
氯化钠	40 g
苯扎氯铵	0.5g
磷酸氢二钠	0.25 g
磷酸二氢钠	3.8 g
磷酸	调节 PH 为 4.0~6.0
氢氧化钠	调节 PH 为 4.0~6.0
注射用水	加至 5000ml

制备过程为:

(1) 将他克莫司溶解于无水乙醇中,加10% (w/v) 苯扎氯铵水溶液20g,搅拌均匀,过滤除菌,制得他克莫司溶液;将他克莫司溶液在高速搅拌下加入800g灭菌注射用水中,析出他克莫司纳米微粒,继续搅拌6小时,使他克莫司纳米微粒固化;

(2) 透明质酸加入适量注射用水中,搅拌2h以上使溶胀完全,依次加入聚乙烯醇、氯化钠、苯扎氯铵、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠,搅拌溶解,加磷酸和氢氧化钠调pH为4.0~6.0,加注射用水至全量,搅拌均匀,121℃灭菌15min,制得分散剂;

(3) 在无菌条件下,将(1)中所得微粒溶液离心除去乙醇和苯扎氯铵,收集固体,加入与离心前等量的灭菌注射用水,使固体微粒悬浮,再次离心,收集固体,制得他克莫司纳米微粒;

(4) 将他克莫司纳米微粒加入分散剂中,搅拌均匀,制得他克莫司纳米混悬滴眼液;

(5) 无菌灌装。

## 一种他克莫司纳米混悬滴眼液的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一种他克莫司纳米混悬滴眼液的制备方法。

### 背景技术

[0002] 他克莫司是强力的新型免疫抑制剂,与环孢素A作用机制相似,但是作用更强,其免疫抑制作用是环孢素A的10~100倍,且临床副作用少,对顽固性春季角结膜炎有良好的治疗效果。

[0003] 他克莫司是高亲脂疏水性化合物,其大分子量和不溶于水的特点使其不易透过角膜、结膜、巩膜等眼组织产生有效的药物浓度,不适合制成普通眼用制剂,将其制成纳米混悬剂是比较好的选择。纳米混悬剂无需载体材料即可将纳米尺度的药物粒子分散在水中形成稳定的体系。由于纳米混悬剂的特性,其在各种给药途径中都体现出独特的优势如处方简单、制备快速、有利于降低活性化合物的筛选成本、提高药物溶解度和生物利用度、摒除附加成分造成的刺激性和毒副作用以及较低的给药体积等。将他克莫司制成纳米级混悬滴眼液,因其具有纳米级的粒度,易吸收,0.1%的给药浓度即可实现他克莫司的局部有效给药,提高药效,减少药物剂量,减少刺激性,降低毒副作用。

[0004] 中国专利CN104382848B公布了一种他克莫司混悬型滴眼液的制备方法,其先将他克莫司溶于5~30质量倍的有机溶剂中,再将有机相加入水中使析出他克莫司微粒,除去有机溶剂后加其余辅料制备成他克莫司混悬滴眼液。该方法的缺点为使用有机溶剂量较大,大生产规模可能对环境造成一定污染,其除去有机溶剂的方法为切向流超滤,我们研究发现,由于他克莫司微粒粒度很细且具有一定的黏度,使用切向流超滤除去有机溶剂的操作耗时长、收率很低。我们通过研究摸索出一种能够大大降低有机溶剂使用量,且制得微粒粒径更小、收率更高的他克莫司纳米混悬滴眼剂制备方法。

### 发明内容

[0005] 本发明提供了一种他克莫司纳米混悬滴眼剂的制备方法,该制备方法减少有机溶剂使用量,提高制备效率,适合工业化生产。

[0006] 本发明技术方案如下:

[0007] 将他克莫司溶解于2~4重量倍的无水乙醇中,然后加一定量苯扎氯铵水溶液,搅拌均匀,过滤除菌,制得他克莫司溶液;在无菌环境下,将他克莫司溶液在高速搅拌下加入无水乙醇31-50重量倍的灭菌注射用水中,析出他克莫司纳米微粒,继续搅拌6小时,使他克莫司纳米微粒固化。

[0008] 在无菌环境中,离心除去溶剂制得他克莫司纳米微粒,加入含有其他辅料的分散剂中,搅拌均匀,制得他克莫司纳米混悬滴眼液。

[0009] 优选的,一种他克莫司纳米混悬滴眼液的制备方法,步骤如下:

[0010] (1) 将他克莫司溶解于2~4重量倍的无水乙醇中,加他克莫司4重量倍(w/w)的10% (w/v) 苯扎氯铵水溶液,搅拌均匀,过滤除菌,制得他克莫司溶液;将他克莫司溶液在高

速搅拌(900~1500rpm)下加入无水乙醇31~50重量倍的灭菌注射用水中,析出他克莫司纳米微粒,继续搅拌6小时,使他克莫司纳米微粒固化。

[0011] (2)透明质酸加入适量注射用水中,搅拌2h以上使溶胀完全,依次加入聚乙烯醇、氯化钠、苯扎氯铵、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠,搅拌溶解,加磷酸和氢氧化钠调pH为4.0~6.0,加注射用水至全量,搅拌均匀,121℃灭菌15min,制得分散剂。

[0012] (3)在无菌条件下,将(1)中所得微粒溶液离心,收集固体,加入与离心前等量的灭菌注射用水,使固体微粒悬浮,再次离心,收集固体,制得他克莫司纳米微粒。

[0013] (4)将他克莫司纳米微粒加入分散剂中,搅拌均匀,制得他克莫司纳米混悬滴眼液。

[0014] (5)无菌灌装。

[0015] 根据本发明的方法,优选的,将过滤除菌后的他克莫司乙醇溶液加入注射用水中,高速搅拌下析出粒径D90小于1.5μm的他克莫司微粒,更优选为0.2-0.8μm。

[0016] 混悬型滴眼液需要加入一定量的助悬剂,助悬剂可以是一种或几种组合使用,根据本发明的方法,助悬剂为聚乙烯醇和透明质酸。

[0017] 根据本发明所述的他克莫司纳米混悬滴眼液的制备方法,磷酸二氢钠和磷酸氢二钠为缓冲体系,磷酸和(或)氢氧化钠为pH调节剂。

[0018] 根据本发明所述的他克莫司纳米混悬滴眼液的制备方法,苯扎氯铵作为防腐剂。

[0019] 根据本发明所述的他克莫司纳米混悬滴眼液的制备方法,终产品中乙醇残留量<0.05%。

[0020] 本发明中,更优选的技术方案为:

[0021] 一种无菌他克莫司纳米混悬滴眼剂的制备方法,其特征在于每1000瓶中各组分用量如下:

[0022]	他克莫司	5g
	无水乙醇	20g
	聚乙烯醇	35 g
	透明质酸	6g
	氯化钠	40 g
	苯扎氯铵	0.5g
[0023]	磷酸氢二钠	0.25 g
	磷酸二氢钠	3.8 g
	磷酸	适量
	氢氧化钠	适量
	注射用水	加至 5000ml

[0024] 制备过程为:

[0025] (1)将他克莫司溶解于无水乙醇中,加10% (w/v) 苯扎氯铵水溶液20g,搅拌均匀,过滤除菌,制得他克莫司溶液;将他克莫司溶液在高速搅拌(1200rpm)下加入800g灭菌注射

用水中,析出他克莫司纳米微粒,继续搅拌6小时,得他克莫司纳米微粒。

[0026] (2) 将透明质酸加入适量注射用水中,搅拌2h以上使溶胀完全,依次加入聚乙烯醇、氯化钠、苯扎氯铵、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠,搅拌溶解,加磷酸和氢氧化钠调pH为4.0~6.0,加注射用水至全量,搅拌均匀,121℃灭菌15min,制得分散剂。

[0027] (3) 在无菌条件下,将(1)中所得微粒溶液离心,收集固体,加入与离心前等量的灭菌注射用水,使固体微粒悬浮,再次离心,收集固体,制得他克莫司纳米微粒。

[0028] (4) 将他克莫司纳米微粒加入分散剂中,搅拌均匀,制得他克莫司纳米混悬滴眼液。

[0029] (5) 无菌灌装。

[0030] 本发明的技术关键点在于:采用反溶剂重结晶法制备他克莫司纳米混悬滴眼剂中的纳米微粒时,在有机溶液中加入一定量的苯扎氯铵溶液。纳米体系的形成通常需要加入表面活性剂,而表面活性剂在终产品中的残留会产生毒副作用,本发明将苯扎氯铵作为分散体系的稳定剂,在苯扎氯铵的存在下,将药物溶液高度分散在水相中,从而减少有机溶剂使用量,并有利于得到粒径小且稳定存在的他克莫司纳米微粒。由于苯扎氯铵同时作为本品的防腐剂存在,最终通过控制苯扎氯铵的含量即可保证产品质量,并不会引入新的表面活性剂杂质。

### 具体实施方式

[0031] 下面结合实施例对本发明做进一步的详细说明,但本发明的范围非仅限于这些实施例的范围。

[0032] 实施例1

他克莫司	5g
无水乙醇	20g
聚乙烯醇	35g
透明质酸	6g
氯化钠	40 g
[0033] 苯扎氯铵	0.5g
磷酸氢二钠	0.25 g
磷酸二氢钠	3.8 g
磷酸	适量
氢氧化钠	适量
注射用水	加至 5000ml

[0034] 制备过程为:

[0035] (1) 将他克莫司溶解于20g无水乙醇中,加10%苯扎氯铵水溶液20g,搅拌均匀,过滤除菌,制得他克莫司溶液;无菌环境中将他克莫司溶液在1200rpm搅拌下加入800g灭菌注射用水中,析出他克莫司纳米微粒,继续搅拌6小时,使他克莫司纳米微粒固化。

[0036] (2) 透明质酸加入4000ml注射用水中,搅拌2h使溶胀完全,依次加入聚乙烯醇、氯化钠、苯扎氯铵、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠,搅拌溶解,加磷酸和氢氧化钠调pH为4.5~5.3,加注射用水至全量,搅拌均匀,121℃灭菌15min,制得分散剂。

[0037] (3) 在无菌条件下,将(1)中所得微粒溶液离心,收集固体,加入与离心前等量的灭菌注射用水,使固体微粒悬浮,再次离心,收集固体,制得他克莫司纳米微粒。

[0038] (4) 无菌操作将他克莫司纳米微粒加入分散剂中,搅拌均匀,制得他克莫司纳米混悬滴眼液。

[0039] (5) 无菌灌装,装量为5ml/瓶。

[0040] 实施例2

[0041]	他克莫司	5g
	无水乙醇	10g
	聚乙烯醇	35g
	透明质酸	6g
	氯化钠	40 g
	苯扎氯铵	0.5g
[0042]	磷酸氢二钠	0.25 g
	磷酸二氢钠	3.8 g
	磷酸	适量
	氢氧化钠	适量
	注射用水	加至 5000ml

[0043] 制备过程为:

[0044] (1) 将他克莫司溶解于10g无水乙醇中,加10%苯扎氯铵水溶液20g,搅拌均匀,过滤除菌,制得他克莫司溶液;无菌环境中将他克莫司溶液在高速搅拌(1500rpm)下加入310g注射用水中,析出他克莫司纳米微粒,继续搅拌6小时,使他克莫司纳米微粒固化。

[0045] (2) 透明质酸加入4000ml注射用水中,搅拌2h使溶胀完全,依次加入聚乙烯醇、氯化钠、苯扎氯铵、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠,搅拌溶解,加磷酸和氢氧化钠调pH为4.5~5.3,加注射用水至全量,搅拌均匀,121℃灭菌15min,制得分散剂。

[0046] (3) 在无菌条件下,将(1)中所得微粒溶液离心,收集固体,加入与离心前等量的灭菌注射用水,使固体微粒悬浮,再次离心,收集固体,制得他克莫司纳米微粒。

[0047] (4) 无菌操作将他克莫司纳米微粒加入分散剂中,搅拌均匀,制得他克莫司纳米混悬滴眼液。

[0048] (5) 无菌灌装,装量为5ml/瓶。

[0049] 实施例3

	他克莫司	5g
	无水乙醇	20g
[0050]	聚乙烯醇	35g
	透明质酸	6g
	氯化钠	40 g
	苯扎氯铵	0.5g
	磷酸氢二钠	0.25 g
	磷酸二氢钠	3.8 g
[0051]	磷酸	适量
	氢氧化钠	适量
	注射用水	加至 5000ml

[0052] 制备过程为:

[0053] (1) 将他克莫司溶解于20g无水乙醇中,加10%苯扎氯铵水溶液20g,搅拌均匀,过滤除菌,制得他克莫司溶液;无菌环境中将他克莫司溶液在高速搅拌(900rpm)下加入1000g注射用水中,析出他克莫司纳米微粒,继续搅拌6小时,使他克莫司纳米微粒固化。

[0054] (2) 透明质酸加入4000ml注射用水中,搅拌2h使溶胀完全,依次加入聚乙烯醇、氯化钠、苯扎氯铵、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠,搅拌溶解,加磷酸和氢氧化钠调pH为4.5~5.3,加注射用水至全量,搅拌均匀,121℃灭菌15min,制得分散剂。

[0055] (3) 在无菌条件下,将(1)中所得微粒溶液离心,收集固体,加入与离心前等量的灭菌注射用水,使固体微粒悬浮,再次离心,收集固体,制得他克莫司纳米微粒。

[0056] (4) 无菌操作将他克莫司纳米微粒加入分散剂中,搅拌均匀,制得他克莫司纳米混悬滴眼液。

[0057] (5) 无菌灌装,装量为5ml/瓶。

[0058] 稳定性对比试验研究

[0059] 将实施例1~3制得样品置加速试验(40℃±2℃、相对湿度25%±5%)条件下考察3个月,检测重点质量指标,结果如下:

样品	性状	pH 值	渗透压摩尔浓度	粒度 D <sub>90</sub> (μm)	再分散性	沉降体积比	有关物质 (%)	苯扎氯铵 (%)	他克莫司 (%)	
[0060] 0 月	实施例 1	白色悬浊液	5.1	1.00	0.430	符合规定	1.0	0.23	98.1	99.5
	实施例 2	白色悬浊液	5.1	1.01	0.623	符合规定	1.0	0.22	97.5	101.0
	实施例 3	白色悬浊液	5.2	0.99	0.489	符合规定	1.0	0.22	99.5	100.2
[0060] 1 月	实施例 1	白色悬浊液	5.1	1.01	0.452	符合规定	1.0	0.35	98.5	99.7
	实施例 2	白色悬浊液	5.1	1.00	0.631	符合规定	1.0	0.34	97.8	101.4
	实施例 3	白色悬浊液	5.2	0.99	0.493	符合规定	1.0	0.36	99.6	100.1
[0060] 2 月	实施例 1	白色悬浊液	5.1	1.01	0.455	符合规定	1.0	0.48	98.6	100.1
	实施例 2	白色悬浊液	5.0	1.02	0.658	符合规定	1.0	0.45	97.8	101.5
	实施例 3	白色悬浊液	5.1	1.00	0.501	符合规定	1.0	0.44	99.8	100.5
[0060] 3 月	实施例 1	白色悬浊液	5.0	1.02	0.463	符合规定	1.0	0.52	98.9	100.3
[0061] 月	实施例 2	白色悬浊液	5.0	1.02	0.674	符合规定	1.0	0.53	98.1	101.9
	实施例 3	白色悬浊液	5.1	1.01	0.508	符合规定	1.0	0.55	100.0	100.8

[0062] 试验结果表明,本发明制备的他克莫司纳米混悬滴眼剂主要质量指标均符合要求,经加速试验3个月后除有关物质略有增加外,其他指标基本保持稳定,尤其粒度变化不大,制剂稳定性较好。