



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109833291 B

(45) 授权公告日 2022.08.26

(21) 申请号 201910263268.7 *A61K 31/573* (2006.01)
(22) 申请日 2019.04.03 *A61K 47/12* (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号 *A61K 47/32* (2006.01)
申请公布号 CN 109833291 A *A61P 17/00* (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01)
(43) 申请公布日 2019.06.04 审查员 肖西祥
(73) 专利权人 普霖贝利生物医药研发(上海)有
限公司
地址 201203 上海市浦东新区张江高科技
园区蔡伦路538号1幢2楼
(72) 发明人 赵大川 姚欣 郭晓迪
(74) 专利代理机构 上海硕力知识产权代理事务
所(普通合伙) 31251
专利代理师 郭桂峰
(51) Int. Cl.
A61K 9/06 (2006.01)

权利要求书1页 说明书7页

(54) 发明名称
一种稳定的丙酸氯倍他索软膏及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种稳定的丙酸氯倍他索软膏及其制备方法,属于药物制剂领域,其包括有以下质量百分比浓度的组分:丙酸氯倍他索0.05%;乳化剂0.475~0.525%;增溶剂4.75~5.25%;稳定剂0.005~0.3%;软膏基质89.73~99.17%。本发明为:向丙酸氯倍他索软膏中加入有机酸可以增加丙酸氯倍他索软膏的化学稳定性,降低杂质A的含量。

1. 一种稳定的丙酸氯倍他索软膏,其特征在于,包括有以下质量百分比浓度的组分:

丙酸氯倍他索0.05%;乳化剂司盘83 0.475~0.525%;增溶剂丙二醇4.75~5.25%;稳定剂酸0.005~0.3%;软膏基质白凡士林89.73~99.17%,所述酸为柠檬酸和/或卡波姆和/或EDTA,

所述丙酸氯倍他索软膏的制备方法为:

S1、将乳化剂和增溶剂在磁力搅拌器的作用下混合成为均匀的乳液;

S2、向所述乳液中加入丙酸氯倍他索颗粒搅拌至颗粒完全溶解或混合均匀后,得到混合物A;

S3、向所述混合物A中加入酸进行搅拌,溶解完全或混合均匀后,得到混合物B;

S4、将所述混合物B与预处理后的软膏基质进行混合、均质,均质完成后不断搅拌并冷却至室温即得丙酸氯倍他索软膏。

2. 如权利要求1所述的一种稳定的丙酸氯倍他索软膏,其特征在于,包括:

所述柠檬酸的质量百分比浓度为0.005~0.015%,所述卡波姆的质量百分比浓度为0.02~0.3%,所述EDTA的质量百分比浓度为0.025~0.075%。

3. 如权利要求2所述的一种稳定的丙酸氯倍他索软膏,其特征在于,包括:

所述柠檬酸的质量百分比浓度为0.005~0.01%,所述卡波姆的质量百分比浓度为0.05~0.1%,所述EDTA的质量百分比浓度为0.05~0.075%。

4. 一种稳定的丙酸氯倍他索软膏的制备方法,其特征在于包括以下步骤:

S1、将乳化剂和增溶剂在磁力搅拌器的作用下混合成为均匀的乳液;

S2、向所述乳液中加入丙酸氯倍他索颗粒搅拌至颗粒完全溶解或混合均匀后,得到混合物A;

S3、向所述混合物A中加入酸进行搅拌,溶解完全或混合均匀后,得到混合物B;

S4、将所述混合物B与预处理后的软膏基质进行混合、均质,均质完成后不断搅拌并冷却至室温即得丙酸氯倍他索软膏;

所述乳化剂的质量百分比浓度为0.475~0.525%;所述丙酸氯倍他索的质量百分比浓度为0.05%;所述增溶剂的质量百分比浓度为4.75~5.25%;所述软膏基质的质量百分比浓度为89.73~99.17%,所述酸的质量百分比浓度为0.005~0.3%,所述酸为柠檬酸和/或卡波姆和/或EDTA。

5. 根据权利要求4所述的稳定的丙酸氯倍他索软膏制备方法,其特征在于:

所述步骤S1中,所述的将乳化剂和增溶剂在磁力搅拌器的作用下混合的混合温度为35℃;

所述步骤S3中,所述的向所述混合物A中加入酸进行搅拌的搅拌温度为35℃。

6. 根据权利要求4所述的一种稳定的丙酸氯倍他索软膏的制备方法,其特征在于,所述预处理后的软膏基质由以下步骤制备得到:

将所述软膏基质在烘箱中进行溶解直至成为透明澄清的液体,再自然冷却。

7. 如权利要求6所述的一种稳定的丙酸氯倍他索软膏的制备方法,其特征在于:

所述的将软膏基质在烘箱中进行溶解的温度为80℃,所述的再自然冷却所达的温度为50℃。

一种稳定的丙酸氯倍他索软膏及其制备方法

技术领域

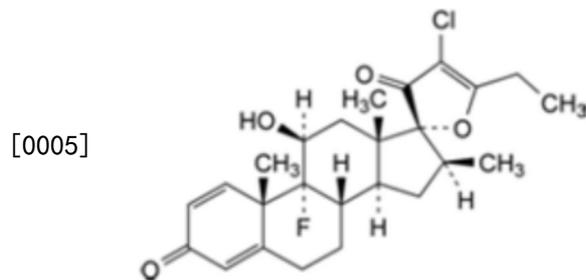
[0001] 本发明属于药物制剂领域,具体涉及一种稳定的丙酸氯倍他索软膏及其制备方法。

背景技术

[0002] 丙酸氯倍他索属于一种外用于皮肤的类固醇类药物,有助于减轻受感染部位的炎症,进而减少由皮肤病引起的红疹和瘙痒。

[0003] 丙酸氯倍他索软膏和乳膏都可以用于治疗对活性较低的类固醇没有反应的炎症性皮肤。丙酸氯倍他索软膏更适用于干燥、有鳞片的皮肤;而丙酸氯倍他索乳膏则适用于湿润、有渗出液的皮肤。

[0004] 丙酸氯倍他索软膏中的主要活性成分为氯倍他索,在货架期间会有杂质生成。其中的主要杂质为欧洲药典中收录的氯倍他索杂质J,亦即美国药典药品专论中的氯倍他索有关物质A。我们将此杂质称为杂质A,杂质A结构式如下:



[0006] 根据《ICH指导原则》Q3B即新药制剂中杂质的接受标准以及丙酸氯倍他索软膏的每日推荐剂量可以确定:丙酸氯倍他索软膏中任何已知杂质不得超过1.0%。

[0007] 将市场上买到的丙酸氯倍他索软膏放到60°C/75%RH稳定性箱中7天后检测结果参见表1:

[0008]

批号	药品生产厂家	杂质A浓度,%
HJ9558	PharmaDerm ^R	2.39
HAAS	Mylan	1.97

[0009] 表1

[0010] 由表1可知,目前市售的丙酸氯倍他索软膏存在不稳定性,在制剂贮藏过程中杂质A的浓度往往超过1.0%,即根据《ICH指导原则》而确定的杂质A浓度标准。(注:60°C/75%RH、7天相当于常温货架条件下保存1到2年)。我们亦从美国市场上购买了由美国Hi-Tech Pharnacal Co.Inc.生产的丙酸氯倍他索软膏(15克规格,批号为346606),其货架期为2年。我们在其货架期结束后一年时(即生产日期3年后)进行检测,其杂质A的浓度为2.94%。鉴于杂质A的生成速度在给定的温度条件下基本上是线性的,用外推法可粗略地推断出这家仿制药厂生产的丙酸氯倍他索软膏在其货架期结束之日时杂质A的浓度约为2.0%,高于ICH指导原则所规定的限度。

发明内容

[0011] 本发明为:向丙酸氯倍他索软膏中加入有机酸可以增加丙酸氯倍他索软膏的化学稳定性,降低杂质A的含量。

[0012] 虽然向氯倍他索软膏中加入微量的无机酸(如盐酸)也能很好地抑制杂质A的生成,但是无机酸有刺激性、腐蚀性,还有难闻的气味,对生产第一线上负责将高浓度的无机酸进行稀释的操作工的健康不利。所以本发明选择向处方中加入一定量的较温和的有机酸(例如柠檬酸、卡波姆等),这些有机酸在半固体制剂中常作为辅料加入。它们对皮肤基本上无刺激性、亦无难闻的气味。

[0013] 向研发处方加入少量有机酸并在60℃/75%RH条件下放置7天后检测,发现杂质A的含量显著降低,即氯倍他索软膏的化学稳定性增加。

[0014] 本发明提供了一种稳定的丙酸氯倍他索软膏,包括有以下质量百分比浓度的组分:

[0015] 丙酸氯倍他索0.05%;乳化剂0.475~0.525%;增溶4.75~5.25%;稳定剂0.005~0.3%;软膏基质89.73~99.17%。

[0016] 优选地,所述乳化剂为司盘83,所述增溶剂为丙二醇,所述稳定剂为酸,所述软膏基质为白凡士林。

[0017] 优选地,所述酸为柠檬酸和/或卡波姆。

[0018] 进一步,所述柠檬酸的质量百分比浓度为0.005~0.015%,优选为0.005~0.01%,所述卡波姆的质量百分比浓度为0.02~0.3%,优选为0.05~0.1%所述EDTA的质量百分比浓度为0.025~0.075%,优选为0.05~0.075%。

[0019] 本发明还提供了一种稳定的丙酸氯倍他索软膏的制备方法步骤详述如下:

[0020] S1、将乳化剂和增溶剂在磁力搅拌器的作用下混合成为均匀的乳液;

[0021] S2、向所述乳液中加入丙酸氯倍他索颗粒搅拌至颗粒完全溶解或混合均匀后,得到混合物A;

[0022] S3、向所述混合物A中加入酸进行搅拌,溶解完全或混合均匀后,得到混合物B;

[0023] S4、将所述混合物B与预处理后的软膏基质进行混合、均质,均质完成后不断搅拌并冷却至室温即得丙酸氯倍他索软膏;

[0024] 所述乳化剂的质量百分比浓度为0.475~0.525%;所述丙酸氯倍他索的质量百分比浓度为0.05%;所述增溶剂的质量百分比浓度为4.75~5.25%;所述软膏基质的质量百分比浓度为89.73~99.17%,所述酸的质量百分比浓度为0.005~0.3%。

[0025] 优选地,所述步骤S1中,所述的将乳化剂和增溶剂在磁力搅拌器的作用下混合的混合温度为35℃;

[0026] 优选地,所述步骤S3中,所述的向所述混合物A中加入酸进行搅拌的搅拌温度为35℃。

[0027] 优选地,所述预处理后的软膏基质由以下步骤制备得到:

[0028] 将所述软膏基质在烘箱中进行溶解直至成为透明澄清的液体,再自然冷却。

[0029] 进一步,优选地,所述的将软膏基质在烘箱中进行溶解的温度为80℃,所述的再自然冷却所达的温度为50℃。

[0030] 有益效果

[0031] 1、向丙酸氯倍他索软膏中加入酸来增加软膏的稳定性，降低该软膏中杂质A的生成速度。

[0032] 2、可以解决市售氯倍他索软膏中杂质A含量较高的问题。

具体实施方式

[0033] 下面将对本发明的技术方案进行清楚、完整地描述，显然，所描述的实施例是本发明一部分实施例，而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例，本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例，都属于本发明保护的范围。

[0034] 在丙酸氯倍他索软膏的研制过程中，对杂质A的形成进行了密切的监测。采用以下方法对试验样品的稳定性进行评估：

[0035] 将每个实验样品放在60℃/75%RH的稳定性箱中7天，然后用HPLC-Agile nt-UV定量测定杂质A。实验样品的稳定性在60℃/75%RH、7天的条件下测定的原因是，杂质A的形成在高温条件下(如：60℃)较快，而在较低温度条件(如：40℃或25℃)下较慢，因此稳定性的效果可以在短时间内进行评估。尽管含有不同批次辅料的不同批次软膏中的杂质A的形成的速率不同，但在60℃/75%RH、7天的条件下，观察到的杂质A含量与在40℃/75%RH、1~3个月左右条件下的含量接近，同时接近于在25℃/60%RH、1~2年左右条件下的杂质A含量。显然在7天内收集稳定性信息，大大提高了稳定性评估和制剂开发的效率。

[0036] 下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。

[0037] 实施例1

[0038] 本实施例中，各物质的质量浓度百分比如表2所示：

处方 1			
柠檬酸 (0.015% w/w)			
[0039]	丙酸氯倍他索	API	0.05
	柠檬酸		0.015
	司盘 83	SS(Sorbitan Sesquioleate)	0.5
	丙二醇	PG(1,2~Propyl glycol)	5
	白凡士林	White Petrolatum	94.435

[0040] 表2

[0041] 其制备方法如下：

[0042] S1、将司盘83和丙二醇在磁力搅拌器的作用下混合成为均匀的乳液，温度控制在35℃；

[0043] S2、向均匀的乳液中加入丙酸氯倍他索颗粒搅拌，直到丙酸氯倍他索颗粒完全溶解；

[0044] S3、向混合物中加入柠檬酸进行搅拌，温度控制在35℃；

[0045] S4、将得到的混合物与白凡士林进行混合、均质，白凡士林提前在80℃的烘箱中进行溶解直至成为透明澄清的液体，再自然冷却到50℃左右。均质完全后将混合物冷却至室温并不断搅拌，得到丙酸氯倍他索软膏。

[0046] 实施例2

[0047] 制备过程与实施例1所述相同,仅是将柠檬酸的质量百分比浓度更改为0.01%,实施例2中各物质的质量浓度百分比如表3所示:

处方 2			
[0048]	柠檬酸 (0.01% w/w)		
	丙酸氯倍他索	API	0.05
	柠檬酸		0.01
[0049]	司盘 83	SS(Sorbitan Sesquioleate)	0.5
	丙二醇	PG(1,2~Propyl glycol)	5
	白凡士林	White Petrolatum	94.44

[0050] 表3

[0051] 实施例3

[0052] 制备过程与实施例1所述相同,仅是将柠檬酸的质量百分比浓度更改为0.005%,实施例3中各物质的质量浓度百分比如表4所示:

处方 3			
	柠檬酸 (0.005% w/w)		
	丙酸氯倍他索	API	0.05
[0053]	柠檬酸		0.005
	司盘 83	SS(Sorbitan Sesquioleate)	0.5
	丙二醇	PG(1,2~Propyl glycol)	5
	白凡士林	White Petrolatum	94.445

[0054] 表4

[0055] 对照组

[0056] 制备过程与实施例1所述相同,但是在制备过程中不加入酸,对照组中各物质的质量浓度百分比如表5所示:

对照组			
[0057]	柠檬酸 (0% w/w)		

	丙酸氯倍他索	API	0.05
	柠檬酸		0
[0058]	司盘 83	SS (Sorbitan Sesquioleate)	0.5
	丙二醇	PG (1, 2~Propyl glycol)	5
	白凡士林	White Petrolatum	94.45

[0059] 表5

[0060] 以下是对上述实施例中三个处方及对照组所制备的丙酸氯倍他索软膏进行稳定性测试:

[0061] 表6为添加柠檬酸对丙酸氯倍他索软膏60℃/75%RH放置7天后观察到的杂质A的浓度影响:

处方	柠檬酸在测试处方中的浓度 (w/w) , %	应力试样中杂质 A 的浓度, %
对照组	none	2.84
[0062] 3	0.005	0.45
2	0.01	0.07
1	0.015	没有检测到

[0063] 表6

[0064] 处方中用到的司盘83是Span83-NV-LQ- (AP) ,批号:0001007441 (Croda US) 。

[0065] 由表6可知,柠檬酸的添加量越大,其对杂质A的抑制生成作用效果越强。

[0066] 实施例4

[0067] 其制备方法与实施例1相同,仅是将不同浓度的柠檬酸更改为不同浓度的EDTA。

[0068] 表7为不同浓度的EDTA对丙酸氯倍他索软膏于60℃/75%RH后观察到的杂质A的浓度影响:

[0069]	EDTA 在测试处方中的浓度 (w/w) , %	应力试样中杂质 A 的浓度, %
		60°C/75%RH
		7 天
	none	2.2
	0.025	1.8
	0.075	0.51

[0070] 表7

[0071] 处方中用到的司盘83是Span83-NV-LQ- (AP) ,批号:0001305375 (Croda US) 。

[0072] 由表7可知,EDTA的添加量越大,其对杂质A的抑制生成作用效果越强。

[0073] 实施例6

[0074] 其制备方法与实施例1相同,仅是将柠檬酸更改为不同浓度的卡波姆980。

[0075] 表8为添加卡波姆980对丙酸氯倍他索软膏60°C/75%RH放置7天后观察到的杂质A的浓度影响:

[0076]	卡波姆 980 在测试处方中的浓度 (w/w) , %	应力试样中杂质 A 的浓度, %
	none	2.31
	0.02	0.56
	0.05	0.12
	0.075	<0.1 (0.05)
	0.1	ND
	0.2	ND
	0.3	ND

[0077] 表8

[0078] 处方中用到的司盘83是Span83-NV-LQ- (AP) ,批号:0001007441 (Croda US) 。

[0079] 由表8可知,在丙酸氯倍他索软膏中添加卡波姆980也能控制杂质A的生成。

[0080] 从上述数据可以看出本发明中作为稳定剂列举的三个化合物(柠檬酸、EDTA、卡波姆)都是羧酸。显然,向氯倍他索软膏中加入任何其它的有机酸应该都能抑制杂质A的生成。

[0081] 以上所述实施例仅表达了本发明的几种实施方式,其描述较为具体和详细,但不能因此而理解为对发明专利范围的限制。应当指出的是,对于本领域的普通技术人员来

说,在不脱离本发明构思的前提下,还可以做出若干变形和改进,这些都属于本发明的保护范围。因此,本发明专利的保护范围应以所附权利要求为准。