



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110772479 A

(43)申请公布日 2020.02.11

(21)申请号 201911143917.6

A61P 31/02(2006.01)

(22)申请日 2019.11.20

(71)申请人 湖北人福成田药业有限公司

地址 431700 湖北省天门经济开发区天仙
路1号

(72)发明人 罗光明 刘长国 张甫

(74)专利代理机构 武汉蓝宝石专利代理事务所

(特殊普通合伙) 42242

代理人 王振宇

(51) Int. Cl.

A61K 9/06(2006.01)

A61K 31/351(2006.01)

A61K 47/10(2006.01)

A61P 17/00(2006.01)

A61P 31/04(2006.01)

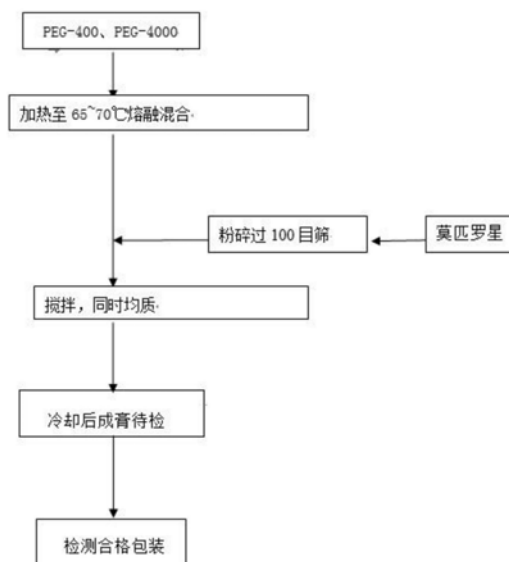
权利要求书1页 说明书10页 附图1页

(54)发明名称

一种莫匹罗星软膏及制备方法

(57)摘要

本发明提供一种莫匹罗星软膏及制备方法,莫匹罗星软膏包括以下重量百分比的组分:聚乙二醇-400:70%~85%,聚乙二醇-4000:10%~28%及莫匹罗星:1%~4%。与现有技术相比,本发明的有益效果在于:(1)以聚乙二醇-4000替代聚乙二醇-3350,医用级别的聚乙二醇-4000更加易得,降低制备原料的成本;(2)本发明莫匹罗星软膏杂质含量低,释放度优于市面产品。



1. 一种莫匹罗星软膏,其特征在于,所述莫匹罗星软膏包括以下重量百分比的组分:
聚乙二醇-400:70%~85%,聚乙二醇-4000:10%~28%及莫匹罗星:1%~4%。
2. 根据权利要求1所述一种莫匹罗星软膏,其特征在于,所述莫匹罗星软膏包括以下重量百分比的组分:
聚乙二醇-400:75%~82%,聚乙二醇-4000:12%~25%及莫匹罗星:1.5%~3%。
3. 根据权利要求1所述一种莫匹罗星软膏,其特征在于,所述莫匹罗星软膏包括以下重量百分比的组分:
聚乙二醇-400:76%~80%,聚乙二醇-4000:18%~20%及莫匹罗星:1.5%~2.5%。
4. 根据权利要求1所述一种莫匹罗星软膏,其特征在于,所述莫匹罗星软膏包括以下重量百分比的组分:
聚乙二醇-400:78.4%,聚乙二醇-4000:19.6%及莫匹罗星:2%。
5. 权利要求1~4任一项所述一种莫匹罗星软膏的制备方法,其特征在于,所述莫匹罗星软膏的制备方法包括以下步骤:
步骤S1:将所述聚乙二醇-400及所述聚乙二醇-4000熔融后得到混合空白基质;
步骤S2:将莫匹罗星加入所述混合空白基质后混合均匀,得到软膏前体;
步骤S3:将所述软膏前体进行冷却得到所述莫匹罗星软膏。
6. 根据权利要求5所述一种莫匹罗星软膏的制备方法,其特征在于,所述步骤S1中,所述聚乙二醇-400及所述聚乙二醇-4000的熔融温度为65℃~70℃。
7. 根据权利要求5所述一种莫匹罗星软膏的制备方法,其特征在于,所述步骤S2中,将莫匹罗星粉末加入所述混合空白基质后,采用搅拌同时研磨的方式进行混合。
8. 根据权利要求5所述一种莫匹罗星软膏的制备方法,其特征在于,所述步骤S3中,所述软膏前体的冷却温度为35℃~42℃。
9. 根据权利要求5所述一种莫匹罗星软膏的制备方法,其特征在于,所述聚乙二醇-400、所述聚乙二醇-4000及所述莫匹罗星的重量百分比如下所示:
聚乙二醇-400:70%~85%,聚乙二醇-4000:10%~28%及莫匹罗星:1%~4%。

一种莫匹罗星软膏及制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物制造领域,具体涉及一种莫匹罗星软膏及制备方法。

背景技术

[0002] 根据莫匹罗星软膏的质量标准,本品为水溶性基质的软膏,其基质为聚乙二醇,参考已上市药品中美天津史克制药有限公司的使用说明书,其基质为聚乙二醇-400和聚乙二醇-3350。聚乙二醇为环氧乙烷与水缩合合成的高分子聚合物,因聚合度不同分为液体、半固体、固体状的PEG,取不同分子量的PEG以适当比例混合,可制得稠度适宜的基质。此类基质无水而有强烈的亲水性,易溶于水并极易洗除,且能吸收皮肤病灶面上的水性分泌液,故可用于湿润皮肤的表面,但是目前其制备原料聚乙二醇-3350由于在国内尚无药用级别,需从国外进口,因此造成制备原料成本高,因此选择替代其聚乙二醇-3350的原料制备各性能优异的莫匹罗星软膏很有必要。

发明内容

[0003] 为解决现有技术中莫匹罗星软膏原料成本高的技术问题,本发明提供一种莫匹罗星软膏及制备方法。

[0004] 具体技术方案如下:

[0005] 一种莫匹罗星软膏,其不同之处在于,所述莫匹罗星软膏包括以下重量百分比的组分:

[0006] 聚乙二醇-400:70%~85%,聚乙二醇-4000:10%~28%及莫匹罗星:1%~4%。

[0007] 进一步,所述莫匹罗星软膏包括以下重量百分比的组分:

[0008] 聚乙二醇-400:75%~82%,聚乙二醇-4000:12%~25%及莫匹罗星:1.5%~3%。

[0009] 进一步,所述莫匹罗星软膏包括以下重量百分比的组分:

[0010] 聚乙二醇-400:76%~80%,聚乙二醇-4000:18%~20%及莫匹罗星:1.5%~2.5%。

[0011] 进一步,所述莫匹罗星软膏包括以下重量百分比的组分:

[0012] 聚乙二醇-400:78.4%,聚乙二醇-4000:19.6%及莫匹罗星:2%。

[0013] 与现有技术相比,本发明的有益效果在于:(1)以聚乙二醇-4000替代聚乙二醇-3350,医用级别的聚乙二醇-4000更加易得,降低制备原料的成本;(2)本发明莫匹罗星软膏杂质含量低,释放度优于市面产品。

[0014] 上述莫匹罗星软膏的制备方法,其不同之处在于,所述莫匹罗星软膏的制备方法包括以下步骤:

[0015] 步骤S1:将所述聚乙二醇-400及所述聚乙二醇-4000熔融后得到混合空白基质;

[0016] 步骤S2:将莫匹罗星加入所述混合空白基质后混合均匀,得到软膏前体;

[0017] 步骤S3:将所述软膏前体进行冷却得到所述莫匹罗星软膏。

[0018] 进一步,所述步骤S1中,所述聚乙二醇-400及所述聚乙二醇-4000的熔融温度为65℃~70℃。

[0019] 进一步,所述步骤S2中,将莫匹罗星粉末加入所述混合空白基质后,采用先搅拌后用研磨进行混合。

[0020] 进一步,所述步骤S3中,所述步骤S3中,所述软膏前体的冷却温度为35℃~40℃。

[0021] 进一步,所述聚乙二醇-400、所述聚乙二醇-4000及所述莫匹罗星的重量百分比如下所示:

[0022] 聚乙二醇-400:70%~85%,聚乙二醇-4000:10%~28%及莫匹罗星:1%~4%。

[0023] 与现有技术相比,本发明的制备方法的有益效果在于:(1)释放度高,莫匹罗星含量稳定;(2)黏度合理,易涂展且均匀细腻。

附图说明

[0024] 图1为实施例工艺流程图。

具体实施方式

[0025] 以下结合附图对本发明的原理和特征进行描述,所举实例只用于解释本发明,并非用于限定本发明的范围。

[0026] 术语所述“莫匹罗星”又名假单胞酸A,是一种天然产生的广谱抗生素,由荧光假单胞菌浸没发酵后产生。

[0027] 术语所述“聚乙二醇-400 (PEG-400)”、“聚乙二醇-4000 (PEG-4000)”及“聚乙二醇-3350 (PEG-3350)”分别指平均分子量为400的聚乙二醇,平均分子量为4000的聚乙二醇及平均分子量为3350的聚乙二醇,在“莫匹罗星”软膏中起基质及赋形剂的作用。

[0028] 实施例及对比例各原料来源及规格

[0029] 莫匹罗星:TEVA Pharmaceutical works Private Ltd.Company,药用;

[0030] 聚乙二醇-400:南京威尔化工有限公司,药用;

[0031] 聚乙二醇-4000:南京威尔化工有限公司,药用。

[0032] 实施例一

[0033] 称取下列重量百分比称取莫匹罗星软膏的原料:

[0034] 聚乙二醇-400:78.4%,聚乙二醇-4000:19.6%,莫匹罗星:2%。

[0035] 莫匹罗星软膏的制备方法包括以下步骤:

[0036] 步骤S1:将聚乙二醇-400及聚乙二醇-4000在为65℃~70℃温度熔融后得到混合空白基质;

[0037] 步骤S2:将莫匹罗星粉碎后过100目筛加入所述混合空白基质后搅拌20分钟,同时开启均质机研磨5min,搅拌速度为60r/min,得到软膏前体;

[0038] 步骤S3:将所述软膏前体在40℃冷却后进行检测包装得到所述莫匹罗星软膏。

[0039] 实施例二

[0040] 称取下列重量百分比称取莫匹罗星软膏的原料:

[0041] 聚乙二醇-400:77.2%,聚乙二醇-4000:20.8%,莫匹罗星:2%。

[0042] 莫匹罗星软膏的制备方法包括以下步骤:

[0043] 步骤S1:将聚乙二醇-400及聚乙二醇-4000在为65℃~70℃温度熔融后得到混合空白基质;

[0044] 步骤S2:将莫匹罗星粉碎后过100目筛加入所述混合空白基质后搅拌30分钟,同时开启均质机研磨8min,搅拌速度为60r/min,得到软膏前体;

[0045] 步骤S3:将所述软膏前体在38℃冷却后进行检测包装得到所述莫匹罗星软膏。

[0046] 实施例三

[0047] 称取下列重量百分比称取莫匹罗星软膏的原料:

[0048] 聚乙二醇-400:76%,聚乙二醇-4000:22%,莫匹罗星:2%。

[0049] 莫匹罗星软膏的制备方法包括以下步骤:

[0050] 步骤S1:将聚乙二醇-400及聚乙二醇-4000在为65℃~70℃温度熔融后得到混合空白基质;

[0051] 步骤S2:将莫匹罗星粉碎后过100目筛加入所述混合空白基质后搅拌30分钟,同时开启均质机研磨8min,搅拌速度为60r/min,得到软膏前体;

[0052] 步骤S3:将所述软膏前体在42℃冷却后进行检测包装得到所述莫匹罗星软膏。

[0053] 实施例四

[0054] 称取下列重量百分比称取莫匹罗星软膏的原料:

[0055] 聚乙二醇-400:78%,聚乙二醇-4000:20%,莫匹罗星:2%。

[0056] 莫匹罗星软膏的制备方法包括以下步骤:

[0057] 步骤S1:将聚乙二醇-400及聚乙二醇-4000在为65℃~70℃温度熔融后得到混合空白基质;

[0058] 步骤S2:将莫匹罗星粉碎后过100目筛加入所述混合空白基质后搅拌20分钟,同时开启均质机研磨5min,搅拌速度为60r/min,得到软膏前体;

[0059] 步骤S3:将所述软膏前体在40℃冷却后进行检测包装得到所述莫匹罗星软膏。

[0060] 对比例一

[0061] 称取下列重量百分比称取莫匹罗星软膏的原料:

[0062] 聚乙二醇-400:58.8%,聚乙二醇-4000:39.2%,莫匹罗星:2%。

[0063] 莫匹罗星软膏的制备方法包括以下步骤:

[0064] 步骤S1:将聚乙二醇-400及聚乙二醇-4000在为65℃~70℃温度熔融后得到混合空白基质;

[0065] 步骤S2:将莫匹罗星粉碎后过100目筛加入所述混合空白基质后搅拌20分钟,同时开启均质机研磨5min,搅拌速度为60r/min,得到软膏前体;

[0066] 步骤S3:将所述软膏前体在40℃冷却后进行检测包装得到所述莫匹罗星软膏。

[0067] 对比例二

[0068] 称取下列重量百分比称取莫匹罗星软膏的原料:

[0069] 聚乙二醇-400:68.6%,聚乙二醇-4000:29.4%,莫匹罗星:2%。

[0070] 莫匹罗星软膏的制备方法包括以下步骤:

[0071] 步骤S1:将聚乙二醇-400及聚乙二醇-4000在为65℃~70℃温度熔融后得到混合空白基质;

[0072] 步骤S2:将莫匹罗星粉碎后过100目筛加入所述混合空白基质后搅拌20分钟,同时

开启均质机研磨5min,搅拌速度为60r/min,得到软膏前体;

[0073] 步骤S3:将所述软膏前体在40℃冷却后进行检测包装得到所述莫匹罗星软膏。

[0074] 对比例三

[0075] 称取下列重量百分比称取莫匹罗星软膏的原料:

[0076] 聚乙二醇-400:88.2%,聚乙二醇-4000:9.8%,莫匹罗星:2%。

[0077] 莫匹罗星软膏的制备方法包括以下步骤:

[0078] 步骤S1:将聚乙二醇-400及聚乙二醇-4000在为65℃~70℃温度熔融后得到混合空白基质;

[0079] 步骤S2:将莫匹罗星粉碎后过100目筛加入所述混合空白基质后搅拌20分钟,同时开启均质机研磨5min,搅拌速度为60r/min,得到软膏前体;

[0080] 步骤S3:将所述软膏前体在40℃冷却后进行检测包装得到所述莫匹罗星软膏。

[0081] 对比例四

[0082] 称取下列重量百分比称取莫匹罗星软膏的原料:

[0083] 聚乙二醇-400:78.4%,聚乙二醇-4000:19.6%,莫匹罗星:2%。

[0084] 莫匹罗星软膏的制备方法包括以下步骤:

[0085] 步骤S1:将聚乙二醇-400及聚乙二醇-4000在为65℃~70℃温度熔融后在40℃条件下冷却得到混合空白基质;

[0086] 步骤S2:将莫匹罗星粉碎后过100目筛加入所述混合空白基质后搅拌20分钟,同时开启均质机研磨5min,搅拌速度为60r/min,混合均匀检测后进行包装。

[0087] 对比例五

[0088] 称取下列重量百分比称取莫匹罗星软膏的原料:

[0089] 聚乙二醇-400:78.4%,聚乙二醇-4000:19.6%,莫匹罗星:2%。

[0090] 莫匹罗星软膏的制备方法包括以下步骤:

[0091] 步骤S1:将聚乙二醇-400及聚乙二醇-4000在65℃~70℃温度熔融冷却后得到混合空白基质,将混合空白基质分成若干份;

[0092] 步骤S2:将莫匹罗星粉碎后过100目筛加入其中一份混合空白基质后搅拌,同时开启均质机研磨;

[0093] 步骤S3:按等量递增法逐次加入剩余混合空白基质中继续研磨中,研磨混合均匀即可。

[0094] 实施例五

[0095] 测试实施例一、对比例一、对比例二、对比例三及市面上某知名品牌的莫匹罗星软膏的物理性状及黏度测试物理性状结果如表1所示,释放度测试结果如表2所示。

[0096] 测试方法及标准如下所示:

[0097] 性状:本品应为类白色软膏。

[0098] 均匀性:涂抹在皮肤表面,软膏应均匀、细腻、易涂展。

[0099] 黏度:采用NDJ-1型旋转式黏度计,以4号转子,转速为每分钟6转,按中国药典2005年版二部附录VIG黏度测定法第二法测定。本品黏度应为30~50Pa·S。

[0100] 粒度:取本品适量,涂成薄层,薄层面积相当于盖玻片面积,共涂三片,照粒度和粒度分布测定法(中国药典2005年版二部附录IXE第一法)检查,均不得检出大于180μm的粒

子。

[0101] 表1物理性状考察试验结果

| 样品 | 实施例一 | 对比例一 | 对比例二 | 对比例三 |
|------------|---------------|----------------|----------------|---------------|
| 性状 | 类白色软膏 | 类白色软膏 | 类白色软膏 | 类白色软膏 |
| [0102] 均匀性 | 均匀、细腻、 易涂展 | 均匀、细腻、 不易涂展 | 均匀、细腻、 不易涂展 | 均匀、细腻、 易涂展 |
| 黏度(Pa·S) | 35.5 | 69.4 | 55.4 | 18.5 |
| 粒度 | ≤180μm | ≥180μm | ≥180μm | ≤180μm |

[0103] 表2释放度考察试验结果

| 时间 | 样品 | | | | |
|----------|-------|-------|-------|-------|---------|
| (hrs) | 实施例一 | 对比例一 | 对比例二 | 对比例三 | 市面某知名品牌 |
| [0104] 2 | 0.73% | 1.04% | 1.21% | 0.58% | 0.78% |
| [0105] 4 | 1.90% | 2.18% | 1.84% | 2.71% | 2.14% |
| 8 | 5.32% | 5.61% | 5.25% | 5.97% | 5.30% |
| 12 | 9.18% | 9.89% | 8.16% | 9.88% | 7.93% |

[0106] 从表1及表2可以看出,按对比例一及对比例二制备的样品黏度较大,不易涂展,药物在基质中不易被研细,样品中检出有大于180μm的粒子,释放度略高于已上市品,提示基质中的固体成份PEG-4000比例过大,液体成份PEG-400比例过小;实施例一、对比例三逐渐减小PEG-4000比例,增大PEG-400比例,但按对比例三制得的样品黏度过低,按实施例一制得的样品黏度适中,易涂展,药物在基质易被研细,样品中药物粒度小于180μm,体外释放度较上市品好,符合规定。

[0107] 实施例六

[0108] 测试实施例一、对比例四及对比例五个产品性能参数。

[0109] 有关物质检测说明:莫匹罗星又名假单胞酸A,是一种天然产生的广谱抗生素,由荧光假单孢菌浸没发酵后产生。由荧光假单孢菌产生的代谢产物包括有假单孢菌酸A、B、C、D。假单孢菌酸A,代表其活性的主要部分,占90%~95%,其他代谢产物无生物活性。在欧洲药典和TEVA公司拟在中国注册的原料药标准中将这无生物活性的代谢产物作为杂质控制,其中杂质C(莫匹罗星D)不得过4%,其他任一杂质不得过1%,总杂不得过6%。莫匹罗星软膏在英国药典中也将这无生物活性的代谢产物作为杂质控制,其中杂质C(莫匹罗星D)不得过4%,杂质D(莫匹罗星I)不得过5%,杂质E(莫匹罗星II)不得过10%,其他任一杂质不得过1.5%,总杂不得过20%。参考英国药典莫匹罗星软膏制剂标准。杂质A、B、C、D、E采用高效液相色谱进行检测。

[0110] 其余物理性状及释放度检测方法及标准如实施例五所示。

[0111] 含量测定:参考WS1-(X-114)-2000Z莫匹罗星软膏质量标准,依据实施例一、对比例四及对比例五连续三批样品的含量测定结果,将本品含量限度确定为含莫匹罗星($C_{26}H_{44}O_9$)为标示量的90.0%~115.0%。

[0112] 每次含量采用高效液相色谱测定三次。

[0113] 测试结果如表3所示。

[0114] 表3产品性能参数

| | | | | |
|--------|-------|--|--|--|
| [0115] | 样品 | 实施例一 | 对比例四 | 对比例五 |
| | 性状 | 类白色软膏 | 类白色软膏 | 类白色软膏 |
| [0116] | 均匀性 | 均匀、细腻、易涂展 | 均匀、细腻、易涂展 | 均匀、细腻、易涂展 |
| | 黏度 | 36.6 Pa·S | 36.6 Pa·S | 36.6 Pa·S |
| | 粒度 | $\leq 180\mu\text{m}$ | $\leq 180\mu\text{m}$ | $\leq 180\mu\text{m}$ |
| | 有关物质 | 杂质 C: 1.6% 杂质 D: 0.7% 杂质 E: 1.4% 其他最大单杂: 0.4% 总杂: 4.1% | 杂质 C: 1.6% 杂质 D: 0.7% 杂质 E: 1.4% 其他最大单杂: 0.4% 总杂: 4.0% | 杂质 C: 1.7% 杂质 D: 0.8% 杂质 E: 1.4% 其他最大单杂: 0.4% 总杂: 4.3% |
| | 释 放 度 | 2hrs: 0.73% 4hrs: 1.60% 8hrs: 5.37% 12hrs: 7.90% | 2hrs: 0.80% 4hrs: 1.95% 8hrs: 4.99% 12hrs: 8.41% | 2hrs: 0.63% 4hrs: 1.69% 8hrs: 4.38% 12hrs: 7.80% |
| | 含 量 | 100.2% | 101.6% | 101.3% |
| | | 100.1% | 96.3% | 101.0% |
| 100.4% | | 94.0% | 101.1% | |

[0117] 实施例七

[0118] 根据中国药典2005年版附录XIX C药物稳定性指导原则,对实施例一软膏进行高温、高湿、光照试验,从而考察处方和工艺合理性。试验结果见表4。

[0119] 测试方法如下:

[0120] 1、高温试验：取实施例一样品20份分别置于60℃、40℃恒温箱中，放置10天，于第5天、10天取样，按考察项目检测。

[0121] 2、高湿试验：取实施例一样品20份置洁净烧杯中，置于相对湿度92.5%的环境中，放置10天，分别于第5天、10天取样，按考察项目检测。

[0122] 3、光照试验：取实施例一样品20份置洁净烧杯中，置于4500lx±500lx条件下，放置10天，分别于第5天、10天取样，按考察项目检测。

[0123] 性状、均匀性、粒度测试方法如实施例五所示；

[0124] 有关物质及含量测试说明如实施例六所示。

[0125] 表4影响因素试验结果

[0126]

| 条件 | 时间 | 性状 | 均匀性 | 粒度 | 有关物质 | 含量 |
|----|----|----|-----|----|------|----|
|----|----|----|-----|----|------|----|

[0127]

| | | | | | | |
|------------|------|-------|-----------|-----------------------|---|-------|
| | 0 天 | 类白色软膏 | 均匀、细腻、易涂展 | $\leq 180\mu\text{m}$ | 杂质 C: 1.6% 杂质 D: 0.7% 杂质 E: 1.4% 其他最大单杂: 0.4% 总杂: 4.1% | 99.3% |
| 高温 60°C | 5 天 | 类白色液体 | 均匀、细腻、易涂展 | $\leq 180\mu\text{m}$ | 杂质 C: 1.6% 杂质 D: 1.4% 杂质 E: 2.3% 其他最大单杂: 0.4% 总杂: 5.7% | 95.8% |
| | 10 天 | 类白色液体 | 均匀、细腻、易涂展 | $\leq 180\mu\text{m}$ | 杂质 C: 1.8% 杂质 D: 5.4% 杂质 E: 8.4% 其他最大单杂: 0.4% 总杂: 16.4% | 86.6% |
| 高温 40°C | 5 天 | 类白色软膏 | 均匀、细腻、易涂展 | $\leq 180\mu\text{m}$ | 杂质 C: 1.6% 杂质 D: 0.8% 杂质 E: 1.5% 其他最大单杂: 0.4% 总杂: 4.2% | 97.8% |
| | 10 天 | 类白色软膏 | 均匀、细腻、易涂展 | $\leq 180\mu\text{m}$ | 杂质 C: 1.8% 杂质 D: 4.2% 杂质 E: 6.9% 其他最大单杂: 0.5% 总杂: 13.8% | 89.5% |
| 高湿 | 5 天 | 类白色软膏 | 均匀、细腻、易涂展 | $\leq 180\mu\text{m}$ | 杂质 C: 1.5% 杂质 D: 0.7% 杂质 E: 1.4% 其他最大单杂: 0.4% 总杂: 4.1% | 97.1% |

| | | | | | | | |
|--------|----|------|-------|-----------|-----------------------|--|-------|
| [0128] | | 10 天 | 类白色软膏 | 均匀、细腻、易涂展 | $\leq 180\mu\text{m}$ | 杂质 C: 1.8% 杂质 D: 3.9% 杂质 E: 6.8% 其他最大单杂: 0.04% 总杂: 13.4% | 90.5% |
| | 光照 | 5 天 | 类白色软膏 | 均匀、细腻、易涂展 | $\leq 180\mu\text{m}$ | 杂质 C: 1.6% 杂质 D: 0.8% 杂质 E: 1.6% 其他最大单杂: 0.4% 总杂: 4.5% | 92.2% |
| | | 10 天 | 类白色软膏 | 均匀、细腻、易涂展 | $\leq 180\mu\text{m}$ | 杂质 C: 1.6% 杂质 D: 3.7% 杂质 E: 6.2% 其他最大单杂: 0.5% 总杂: 13.2% | 90.0% |

[0129] 实施例八

[0130] 对实施一样品进行生产稳定性检测。

[0131] 按实施例一样品及生产过程,进行三批放大试验,每批按5000g产品进行投料,每批进行性状、均匀性、粒度、有关物质、释放度、含量、微生物检查,试验结果见表5。

[0132] 微生物检测:

[0133] 本品为软膏剂,根据中国药典2005年版二部附录XI J微生物限度检查法的要求,其限度为细菌数 ≤ 100 个/g;霉菌、酵母菌数 ≤ 100 个/g;金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌不得检出。为此对本品的微生物限度检查方法进行了验证。

[0134] 根据验证结果可知:莫匹罗星是一个广谱抗细菌药物,抗细菌活性强,对霉菌无活性,对革兰氏阳性菌有强大的抗菌活性,对大多数革兰氏阴性菌不敏感。莫匹罗星软膏细菌计数可用薄膜过滤法;霉菌及酵母菌计数可用平皿法;控制菌检查可用薄膜过滤法。试验结果显示,三批样品的微生物限度均符合规定。

[0135] 表5三批放大样品质量检查结果

| | | | | | | | |
|--------|----|----|-----|----|------|-----|----|
| [0136] | 批号 | 性状 | 均匀性 | 粒度 | 有关物质 | 释放度 | 含量 |
|--------|----|----|-----|----|------|-----|----|

| | | | | | | | |
|--------|-----|-------|-----------|-----------------------|--|--|-------|
| | 第一批 | 类白色软膏 | 均匀、细腻、易涂展 | $\leq 180\mu\text{m}$ | 杂质 C: 1.6% 杂质 D: 0.7% 杂质 E: 1.4% 其他最大单杂: 0.4% 总杂: 4.1% | 2hrs: 1.11% 4hrs: 2.72% 8hrs: 6.07% 12hrs: 9.97% | 99.3% |
| [0137] | 第二批 | 类白色软膏 | 均匀、细腻、易涂展 | $\leq 180\mu\text{m}$ | 杂质 C: 1.7% 杂质 D: 0.7% 杂质 E: 1.5% 其他最大单杂: 0.4% 总杂: 4.3% | 2hrs: 1.48% 4hrs: 2.93% 8hrs: 7.36% 12hrs: 10.12% | 99.8% |
| | 第三批 | 类白色软膏 | 均匀、细腻、易涂展 | $\leq 180\mu\text{m}$ | 杂质 C: 1.6% 杂质 D: 0.7% 杂质 E: 1.4% 其他最大单杂: 0.4% 总杂: 4.1% | 2hrs: 1.12% 4hrs: 2.67% 8hrs: 6.51% 12hrs: 10.32% | 98.4% |

[0138] 试验结论:以上结果表明,三批放大样品批与批之间重现性好,含量略高,有关物质略低,体外释放度略高,说明本品的组方合理、工艺稳定,可用于批量生产。

[0139] 以上所述仅为本发明的较佳实施例,并不用以限制本发明,凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

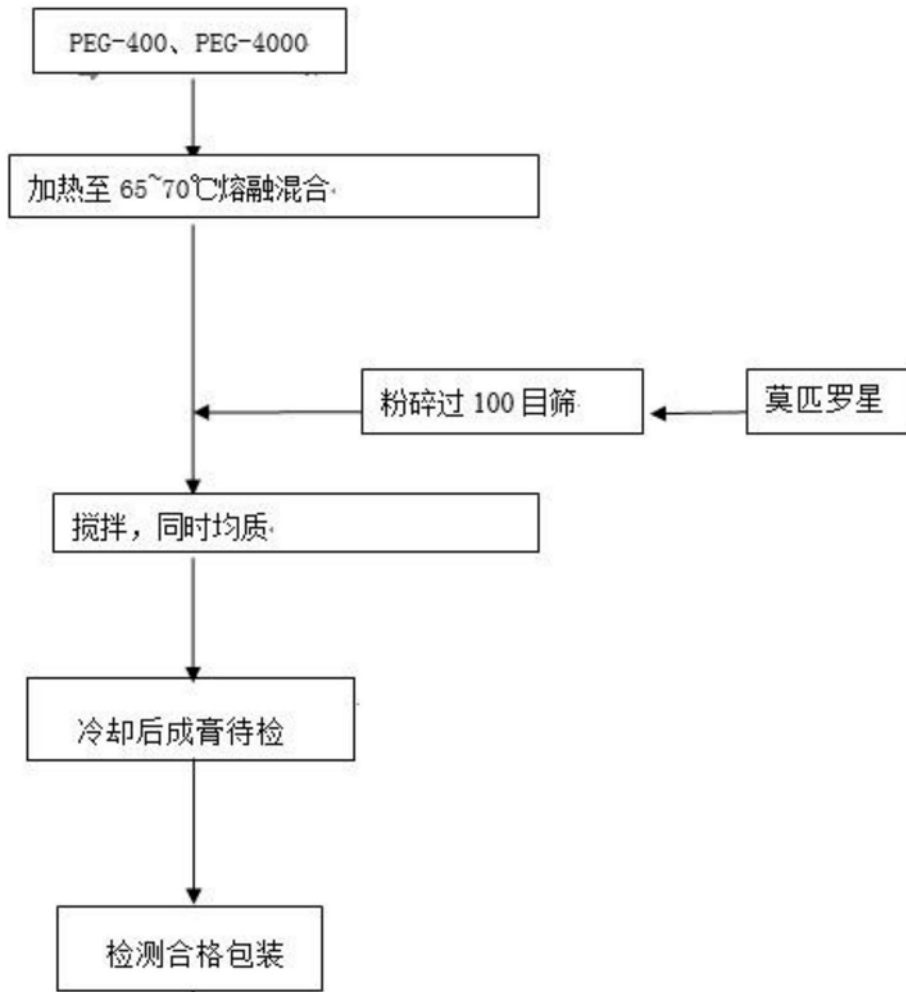


图1