



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101778621 B

(45) 授权公告日 2015. 09. 09

(21) 申请号 200880025290. 8

(56) 对比文件

(22) 申请日 2008. 07. 28

WO 0024431A , 2000. 05. 04,

(30) 优先权数据

审查员 楼杜鹃

60/952, 035 2007. 07. 26 US

60/988, 181 2007. 11. 15 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 01. 19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2008/006193 2008. 07. 28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/013019 EN 2009. 01. 29

(73) 专利权人 AZAD 药物股份公司

地址 瑞士托芬

(72) 发明人 M·巴罗尼安

(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 于巧玲

(51) Int. Cl.

A61K 9/00(2006. 01)

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

含有电化学活化的次氯酸盐溶液的药物制剂

(57) 摘要

本申请涉及包含活性成分和载体的药物制剂, 其中该载体包含水性电化学活化的盐溶液。

1. 含有活性剂和载体的药物制剂,其中该载体包含具有游离氯的量为 1 至 500mg/l 并且氧化还原电位为 +150 至 +1350mV 的水性电化学活化的盐溶液,其中该活性剂存在于与该电化学活化的盐溶液分离的相中,其中该电化学活化的盐溶液为次氯酸盐溶液,其中该活性剂选自拉坦前列素或透明质酸。

2. 权利要求 1 的制剂,其中该游离氯的量为 10 至 400mg/l。

3. 权利要求 1 的制剂,其中该游离氯的量为 100 至 350mg/l。

4. 权利要求 1 或 2 的制剂,其中该氧化还原电位为 +650 至 +950mV。

5. 权利要求 1 或 2 的制剂,其中该氧化还原电位为 +700 至 +900mV。

6. 权利要求 1-3 中任一项的制剂,其中该次氯酸盐溶液的 pH 为 2 至 8。

7. 权利要求 1-3 中任一项的制剂,其中氯酸盐的量和 / 或亚氯酸盐的量低于 10mg/l。

8. 权利要求 1-3 中任一项的制剂,该制剂用于多用途应用。

9. 权利要求 1-3 中任一项的制剂,该制剂用于局部或全身施用。

10. 权利要求 1-3 中任一项的制剂,该制剂用于眼、鼻、耳、局部、肺、粘膜、口服或腹膜内施用。

11. 权利要求 1-3 中任一项的制剂,其中该活性剂存在于固体微粒相、液体疏水相或具有面向该电化学活化的盐溶液的屏障的固相或液相中。

12. 权利要求 1-3 中任一项的制剂,该制剂为乳剂或分散体。

13. 权利要求 1 的制剂,其中该电化学活化的盐溶液为次氯酸钠溶液。

含有电化学活化的次氯酸盐溶液的药物制剂

背景技术

[0001] 本申请涉及包含活性成分和载体的药物制剂,其中该载体包含水性电化学活化的盐溶液。

[0002] **Annolyte[®]**或**Imecalyte[®]**是中性电化学活化盐溶液,该溶液是高效消毒剂。该活化溶液可通过氯化钠溶液电解获得。它可以像表面消毒剂一样在例如工作板、桌子、地板等的施用中使用以用于冷消毒操作,在农业中使用以用于消除微生物生物体,在游泳池中使用以用于洗涤和送洗衣物的施用,并且甚至预防足癣。一种用于制备中性的电化学活化的盐溶液的装置在 EP-A-1728768 中描述,其通过参考被并入本文。但是,申请人不知道这些溶液可作为载体用于药物组合物。

[0003] WO 2004/031077 公开了一种通过水性盐溶液的电解处理生产杀生物溶液的装置。该文献的内容通过参考并入本文。

[0004] WO 2005/065388 公开了一种氧化还原电位的水溶液及其作为消毒剂或用于伤口处理的用途。该文献的内容通过参考并入本文。

[0005] 本发明的主题是水性电化学活化的盐,特别是次氯酸盐的溶液作为载体在药物制剂中的用途。该药物制剂优选包含至少两个分离的相,其中第一相包含活性成分并且第二相包含载体。

[0006] 本发明的第一方面涉及包含活性成分和载体的药物制剂,其中该载体包含具有游离氯的量为 1 至 500mg/l 并且正氧化还原电位为 +150 至 +1350mV 的水性电化学活化的盐溶液。该活性成分优选从载体上物理分离,例如该活性成分存在于从电化学活化的盐溶液中分离的相中。但是,如果活性成分在电化学活化的盐的存在下足够稳定,那么该药物制剂也可以由单相,例如水性溶液组成。

[0007] 本发明的另一方面涉及具有游离氯的量为 1 至 500mg/l 并且正氧化还原电位为 +150 至 +1350mV 的水性电化学活化的盐作为载体用于制备药物制剂的用途。

[0008] 该水性电化学活化的溶液含有一定量的游离氯(根据美国 4,278,507 通过电流计检测方法(DPD)所测定的,其通过参考并入本文),该一定量的游离氯提供了足够的活性,例如消毒剂或抗微生物活性,而不会不利地影响制剂的稳定性。游离氯的量可通过,例如以 1 份(体积)盐溶液对 1 至 250 份(体积)的生理学上可接受的载体,例如水、缓冲液或盐溶液的比例稀释浓缩的电化学活化的盐溶液加以调整。优选地,游离氯的量为 1 至 500mg/l,特别地为 10 至 400mg/l 并且更特别地 100 至 350mg/l。

[0009] 电化学活化的盐溶液的氧化还原电位至少在 +150mV、优选至少在 +200mV、更优选至少在 +300mV、更加优选至少在 +400mV、更加优选至少在 +500mV 且最高至 +1330mV、优选且最高至 +1200mV 之间。在某个实施方案中,氧化还原电位为 +650 至 +950mV,特别地为 +700 至 +900mV。电化学活化的盐溶液优选为次氯酸碱金属盐溶液,例如次氯酸锂、次氯酸钠或次氯酸钾溶液。更优选地,该溶液为次氯酸钠溶液。

[0010] 电化学活化的盐溶液的 pH 通常为 2-8。在某些实施方案中,该 pH 可为 2-5,例如 2-4、2-3 或 2-2.8。在另一个实施方案中,该 pH 可为 5-8,特别地为 5.9-7.6,以及更特别地

为 6.7-7.4。

[0011] 氯酸盐的量和 / 或亚氯酸盐的量优选低于毒性水平,例如低于 10mg/l。此外,该溶液优选不含可检测量的自由基,例如 OH 自由基并且不含臭氧。此外,该溶液优选不含重金属,例如 Mo 离子。

[0012] 该活性成分可以为适用于人用或兽用的任何药物,该药物例如选自亲水活性成分或亲脂药剂。在某些实施方案中,活性成分优选地选自亲脂或两亲成分,即该成分的丁醇-水的分配系数至少为 0.5,优选至少为 1。在另一个实施方案中,该活性成分为亲水成分,例如多糖。例如,该活性剂可选自用于治疗青光眼的药剂,例如前列腺素(像拉坦前列素)、 β 受体阻断剂(像噻吗洛尔)、用于降低升高的眼内压的药剂,例如多佐胺、用于治疗干眼综合征的药剂(眼用润滑剂),例如羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素)和透明质酸以及其它药物活性剂。

[0013] 本发明的药物制剂抗微生物的降解作用是稳定的。因此,该制剂适用于多用途施用。用于多用途施用的该制剂甚至可以不含常规防腐剂。

[0014] 即使在室温下储存,该制剂优选地具有至少 6 个月,更优选地至少 12 个月的抗微生物降解作用的稳定性。优选地,根据 Schleupen 所描述的方法(GWF, 1996) 电化学活化的盐溶液的抗微生物活性可通过浓度(c)与作用时间(t)的乘积 $c \times t$ 来测定。优选地, $c \times t$ 的值为 $1\text{mg/l} \times \text{min}$ 或更低,更优选为 $0.5\text{mg/l} \times \text{min}$ 或更低以获得抗微生物,例如绿脓杆菌或嗜肺军团病杆菌的 10^6 的降低速率。

[0015] 该制剂可用于任何施用类型,例如用于局部或全身施用。例如,该制剂用于眼、鼻、耳、局部、肺、粘膜、口腔或腹膜内施用,例如注射施用。优选制剂用于眼施用,例如用于治疗青光眼或干眼综合征。

[0016] 在本发明的一个优选的实施方案中,该药物制剂包含含有活性成分和电化学活化的盐的单相。在该实施方案中,该活性成分在化学活化的盐的存在下在抗降解作用方面是足够稳定的。活性成分的合适的实例是选自多糖类和聚乙烯吡咯烷酮聚合物的聚合物。该多糖类可以选自,例如纤维素或纤维素衍生物或葡糖胺聚糖,例如肝素、硫酸乙酰肝素(heparane sulfate)和透明质酸。更优选地,该制剂可包含眼用润滑剂和载体,其中该载体包含具有如上所述的游离氯的量(即,1 至 500mg/l)和如上所述的氧化还原电位(即, +150 至 +1350mV)的水性电化学活化的盐溶液。该眼用润滑剂可为聚合物,例如多糖或聚乙烯吡咯烷酮,例如纤维素或纤维素衍生物,例如羟丙基甲基纤维素或葡糖胺聚糖,例如透明质酸。该药物制剂优选为均匀的水性溶液。在该实施方案中,优选在该制剂中不存在其它活性剂和 / 或防腐剂。根据所述实施方案,该制剂可用于治疗和 / 或预防干眼综合征。

[0017] 在其它实施方案中,该制剂优选形成至少两个分离的相,其中活性剂存在于第一相并且电化学活化的盐溶液存在于与该第一相分离的第二相中。该第一相可以为固体微粒相、液体疏水相或具有面向第二相(含有载体的水相)的屏障的固相或液相。因此,该制剂可以为乳剂,例如微乳剂、或脂质体制剂、或微胶囊制剂、或分散体,其中该活性剂任选地在载体,例如亲脂载体和 / 或表面活性剂的存在下,在水性载体中乳化或分散。由此该活性剂可与该电化学活化的盐溶液物理分离。

[0018] 特别优选地是在 EP 07008347.1 中描述的微乳剂,其通过参考并入本文。

[0019] 除了活性剂和电化学活化的盐溶液之外,该制剂可包含其它已知成分,例如缓冲

剂、佐剂、助剂、填充剂、稀释剂等。

[0020] 本发明的制剂可在人用或兽用药物中使用。

[0021] 本发明的另一个方面涉及如上所述的电化学活化的盐溶液用于清洗隐形眼镜，例如玻璃或塑料隐形眼镜的用途。在该实施方案中，该溶液可不含任何活性剂或可包含活性剂，例如如上所述的聚合物。

[0022] 本发明的还另一个方面涉及如上所述的电化学活化的盐溶液用于漂洗体腔的用途，例如作为用于鼻、眼或耳施用的溶液。在该实施方案中，该溶液可不含任何活性剂或可包含活性剂，例如如上所述的聚合物。

[0023] 此外，本发明将通过下述实施例以更加详细的方式描述。

[0024] 实施例 1

[0025] 含有作为载体的电化学活化的盐溶液的微乳剂的制备和特性

[0026] 1.1 受试制剂的组成

[0027] 制备包含作为活性成分的 0.0050% 拉坦前列素的下述微乳剂。所有的百分比指重量百分比。

[0028]	ME1	ME2	ME3	ME4
[0029] 拉坦前列素 [%]	0.0050	0.0050	0.0050	0.0050
[0030] 油酸乙酯 [%]	4.38	4.38	4.01	3.02
[0031] 吐温 80 [%]	4.52	4.53	4.01	3.02
[0032] 吐温 20 [%]	2.21	2.21	2.01	1.46
[0033] 水 [%]	75.90	85.55	66.96	50.01
[0034] 透明质酸钠 [%]	0.025	0.025	0.020	0.020
[0035] 柠檬酸钠 [%]	0.90	0.89	0.76	0.58
[0036] 山梨醇 [%]	1.92	1.82	1.61	1.18
[0037] 柠檬酸钙 [%]	0.010	0.010	0.0041	0.0032
[0038] IMECALYTE® [%]	10.11	0.56	20.61	40.7
[0039] 氧化还原电位 [mV]	244	188	325	398

[0040] 1.2 拉坦前列素在**IMECALYTE®**微乳剂中的稳定性

[0041] 拉坦前列素在包含作为载体的电化学活化的盐溶液(**IMECALYTE®**)的微乳剂中的稳定性通过 HPLC 测定。作为比较，测定了拉坦前列素在**IMECALYTE®**溶液中的稳定性。

[0042] 在室温储存指定的时间段后拉坦前列素的量 ($\mu\text{g/ml}$) 如下所示：

[0043]

室温	含 10% IMECALYT E [®] 的 ME1	含 0.5% IMECALYTE [®] 的 ME2	0.5% IMECALYTE [®] 的 纯溶液	10% IMECALYTE [®] 的纯溶液
t=0	60.3	60.2	58.8	58.8
t=5 分钟				2.1
t=30 分钟				n. d.
t=2 周	60.2	60.3	48.2	-
t=4 周	60.4	60.3	35.4	-
t=12 周	59.6	60.2	17.4	-

[0044] 所述结果显示,在微乳制剂 ME1 和 ME2 中拉坦前列素免于IMECALYTE[®]所诱导的降解作用。与之相比,拉坦前列素在IMECALYTE[®]溶液中是不稳定的。在两周后在 0.5% IMECALYTE[®]中检测到显著的降解作用。在几分钟内,拉坦前列素在 10%IMECALYTE[®]的溶液中完全降解。

[0045] 1.3 抗微生物活性

[0046] 测定了含有拉坦前列素的微乳剂 ME1-4 抗金色葡萄球菌和绿脓杆菌的抗微生物生长活性。ME1 和 ME2 的金色葡萄球菌的初始浓度为 $2.82 \times 10^5/\text{ml}$ 并且 ME3 和 ME4 的金色葡萄球菌的初始浓度为 $1.7 \times 10^6/\text{ml}$ 。ME1 和 ME2 的绿脓杆菌的初始浓度为 $2.15 \times 10^6/\text{ml}$, ME3 的绿脓杆菌的初始浓度为 $3.18 \times 10^5/\text{ml}$ 并且 ME4 的绿脓杆菌的初始浓度为 $3.18 \times 10^6/\text{ml}$ 。

[0047] 14 天后在 ME1、ME3 和 ME4 中未检测到存活金色葡萄球菌和绿脓杆菌微生物(浓度 $< 10/\text{ml}$)。28 天后在 ME2 中未检测到金色葡萄球菌生物体。但是,在 ME1 中绿脓杆菌的生长没有受到明显地抑制。

[0048] 实施例 1 的结果显示活性成分,例如拉坦前列素在基于IMECALYTE[®]的微乳剂中免于受到降解作用。此外,这些微乳剂表现出显著地抗菌性。

[0049] 实施例 2

[0050] 基于IMECALYTE[®]的透明质酸制剂的制备和特性

[0051] 制备下述透明质酸制剂。所有的百分比指重量百分比。

[0052]

	HS1	HS2
透明质酸钠 [%]	0.30	0.30
柠檬酸钠 [%]	0.85	0.96
山梨醇 [%]	1.78	1.99
注射用水 [%]	86.90	96.25
IMECALYTE® [%]	10.17	0.50
氧化还原电位 [mV]	367	181

[0053] 测定了IMECALYTE®是否对制剂性质,例如滴灌(drop erogation)有相关影响。制剂 HS1 和 HS2 制备后立即和室温储存三个月后检测灌入液滴(erogated drops)在基准纸表面上的接触角。作为比较,使用相当于 HS2 的透明质酸制剂(但是不含IMECALYTE®)。

[0054] 获得了下述结果:

[0055]

	接触角 t=0	接触角 t=3 个月
不含 IMECALYTE®的 HS2	120.7° +/-6.3	121.5° +/-4.8
HS2	118.8° +/-3.3	119.6° +/-5.2
HS1	116.9° +/-5.6	118.4° +/-5.6

[0056] 此外,制备后立即(t=0)和室温储存三个月后(t=3个月)测定了不同透明质酸制剂的灌入液滴的铺展。

[0057]

	液滴直径 2R mm		
	t=5 秒	t=30 秒	t=300 秒
在 t=0			
不含 IMECAL. 的 HS2	1.8	1.7	2.0
HS2	1.4	1.5	1.5
HS1	1.5	1.4	1.4
在室温 t=3 个月			
不含 IMECAL. 的 HS2	1.9	2.0	1.9
HS2	1.5	1.4	1.5
HS1	1.6	1.5	1.5

[0058] 上述结果显示IMECALYTE®对透明质酸制剂的滴灌特性没有相关影响。基于IMECALYTE®的溶液的灌滴 (erogation and drop) 构成的质量极佳。

[0059] 此外,测定了基于IMECALYTE®的透明质酸制剂 HS1 和 HS2 的抗微生物活性。作为受试生物体,使用了金色葡萄球菌 (初始浓度 $7.27 \times 10^5/\text{ml}$) 和绿脓杆菌 (初始浓度 $1.29 \times 10^6/\text{ml}$)。对于溶液 HS1,在 6h 后存活的绿脓杆菌的浓度低于 $10^2/\text{ml}$ 。对于金色葡萄球菌,在 14 天未测定到存活的微生物。对于制剂 HS2,在 7 天后未检测到存活的绿脓杆菌生物体。14 天后未检测到存活的金葡萄球菌生物体。

[0060] 上述结果显示基于IMECALYTE®的透明质酸制剂是稳定的并且具有抗菌活性的。