

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 47/18

A61K 9/08

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00813117.1

[43]公开日 2002年10月16日

[11]公开号 CN 1374874A

[22]申请日 2000.9.11 [21]申请号 00813117.1

[30]优先权

[32]1999.9.21 [33]US [31]09/399,013

[86]国际申请 PCT/US00/24765 2000.9.11

[87]国际公布 WO01/21209 英 2001.3.29

[85]进入国家阶段日期 2002.3.20

[71]申请人 爱尔康实验室公司

地址 美国得克萨斯

[72]发明人 E·J·卡斯特罗 S·H·格尔森

W·W·汉

[74]专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 刘金辉 林柏楠

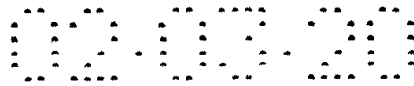
权利要求书2页 说明书12页 附图页数0页

[54]发明名称 使用脂肪酸/氨基酸皂类提高局部药物组合物的抗菌效力

[57]摘要

使用脂肪酸/氨基酸皂类提高可局部给药的药物组合物的抗菌效力,该组合物含有至少一种活性成分、一种阳离子防腐剂 and 一种阴离子聚电解质如羧乙烯基聚合物、黄原胶、聚苯乙烯磺酸聚合物和阳离子交换树脂。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4



权利要求书

1. 一种改进或提高可局部给药的药物组合物的抗菌效力的方法，该药物组合物包含阳离子抗菌剂、阴离子聚电解质和活性成分，其中该方法包括向该组合物中加入提高抗菌量的脂肪酸/氨基酸皂类，所述皂类具有衍生于 C₈-C₂₄ 脂肪酸的脂肪酸组分和选自赖氨酸和精氨酸的氨基酸组分。

2. 权利要求 1 的方法，其中脂肪酸组分选自椰子酰基、亚油酰基、月桂酰基、肉豆蔻酰基、硬脂酰基、油酰基和壬酰基脂肪酸残基。

3. 权利要求 2 的方法，其中脂肪酸组分为椰子酰基。

4. 权利要求 1 的方法，其中脂肪酸/氨基酸皂类的提高抗菌量为约 0.001%-约 1%。

5. 权利要求 4 的方法，其中脂肪酸/氨基酸皂类的提高抗菌量为约 0.01%-约 0.2%。

6. 权利要求 5 的方法，其中脂肪酸/氨基酸皂类的提高抗菌量为约 0.03%-约 0.12%。

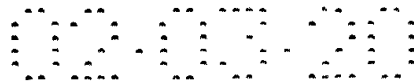
7. 权利要求 1 的方法，其中阴离子聚电解质选自羧乙烯基聚合物；黄原胶；聚苯乙烯磺酸聚合物；和阳离子交换树脂。

8. 权利要求 1 的方法，其中可局部给药的药物组合物进一步包含一种或多种选自眼用药；皮肤病用药；耳用药和鼻用药的活性成分。

9. 权利要求 8 的方法，其中可局部给药的药物组合物包含选自抗青光眼药；抗感染药；非甾类和甾类抗炎药；蛋白质；生长因子；和抗过敏药的眼用药。

10. 权利要求 8 的方法，其中可局部给药的药物组合物进一步包含一种或多种选自可药用缓冲剂；补强剂；舒适加强剂；加溶助剂；pH 调节剂；抗氧剂和稳定剂的成分。

11. 一种包含阳离子抗菌剂、阴离子聚电解质、活性成分和提高抗菌量的脂肪酸/氨基酸皂类的可局部给药的药物组合物，所述皂类具有衍生于 C₈-C₂₄ 脂肪酸的脂肪酸组分和选自赖氨酸和精氨酸的氨基



说 明 书

使用脂肪酸/氨基酸皂类提高局部药物组合物的抗菌效力

本申请要求 1998 年 10 月 27 日提交的共同未决美国临时申请序列号 60/105, 855 的权益。

发明领域

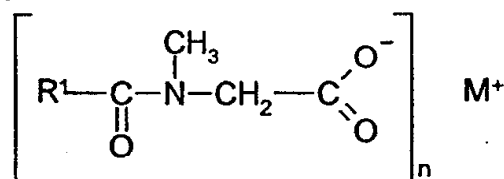
本发明总的涉及药物组合物的保存。本发明具体涉及使用脂肪酸/氨基酸皂类来防止或降低可局部给药的药物组合物的抗菌组分与其中所含其他组分的结合，从而改进这类组合物的抗菌效力。

近年来，已提出了许多眼用组合物，其含有各种组分，如羧乙烯基聚合物（如 Carbopol[®]）、离子交换树脂（如 Amberlite[®]）或其他大的聚电解质，这些组分提供了眼科用药的持续释放，并增加了患者的舒适性。这类组合物例如描述于 US4, 911, 920（Jani 等人）中。尽管这些组合物是舒适的且具有持续释放特性，但常作为此类组合物的防腐剂加入的阳离子抗菌剂，如氯苄烷铵（BAC）趋于与制剂中存在的阴离子聚电解质结合，导致抗菌效力的丧失。

肌氨酸盐表面活性剂由酰化肌氨酸组成。肌氨酸（ $\text{CH}_3\text{-NH-CH}_2\text{-COOH}$ ）是一种常在海星和海胆中发现的氨基酸，与甘氨酸（ $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$ ）化学相关，后者为哺乳动物中的碱性氨基酸。用于制造肌氨酸盐表面活性剂的常见脂肪酸及其衍生物是月桂酸、油酸和肉豆蔻酸及其酯和卤化物。由于其性质温和，肌氨酸盐表面活性剂已用于洗发剂、漱口剂、洁肤剂、防晒剂、气雾修面泡沫及其他个人护理产品。迄今为止，这类表面活性剂的主要应用是在化妆品工业中。例如，转让给 Procter & Gamble 的欧洲专利申请 0 194 097（Schmidt 等人）提到月桂酰肌氨酸钠用于气雾洁肤剂和增湿摩丝（moisturizer mousse）中作为温和阴离子表面活性剂。

美国专利 5, 520, 920（Castillo 等人）公开了使用某些改性肌氨酸盐和乳酸盐（lactylate）来提高眼科组合物的抗菌效力，尤其是在

阳离子防腐剂否则会与阴离子聚电解质结合的情况下。改性肌氨酸盐具有下式：



其中：R¹=C₄-C₂₇ 饱和或不饱和烃；

M=H 或可药用盐； 和

N=1、2 或 3。

代表性的改性肌氨酸盐包括以 Hamposyl[®] 商品名销售的那些，如月桂酰肌氨酸 (Hamposyl[®] L)、油酰肌氨酸 (Hamposyl[®] O)、肉豆蔻酰肌氨酸 (Hamposyl[®] M)、椰子酰基 (cocoyl) 肌氨酸 (Hamposyl[®] C)、硬脂酰肌氨酸 (Hamposyl[®] S) 和壬酰 (pelargodoyl) 肌氨酸 (Hamposyl[®] P)。代表性乳酸盐包括辛酰乳酸钠 (Pationic[®] 122A)。

需要对在可局部给药的药物组合物中阳离子防腐剂-阴离子聚电解质结合这一问题的其他解决方案。

脂肪酸/氨基酸皂类是已知的且包括例如以 Aminossoap[®] 商品名 (日本东京的 Ajinomoto Co., Inc.) 销售的那些表面活性剂。根据其生产手册，Aminossoap[®] 表面活性剂用于头发和身体护理 (发用香波、沐浴露和浴泡)、面部护理 (面部清洁剂、洗面泡沫、洗面乳 (creme) 和卸妆液)、以及家用和健康护理。

发明概述

本发明提供一种提高含有阴离子聚电解质和阳离子防腐剂的局部给药的药物组合物的防腐效力的方法。根据本发明方法，将脂肪酸/氨基酸皂类加入可局部给药的药物组合物中。

尽管申请人不希望局限于特定的理论，但据信将脂肪酸/氨基酸皂类加入组合物中导致通过形成松散和可逆的表面活性剂-防腐剂配合物而使结合的阳离子防腐剂从阴离子聚电解质中释放。该表面活性剂-防腐剂配合物具有抗菌效力。另外，该皂类自身可能具有抗菌活性。

不管机理如何，本发明的脂肪酸/氨基酸皂类改进了可局部给药的

通常以约 0.05%-约 6%的量使用，取决于所需组合物粘度。可倾注的液体组合物通常包含约 0.05%-约 2%的该聚合物。

阳离子交换树脂的特征在于强酸性，如具有磺酸或硫酸官能度的那些，或弱酸性，如具有羧酸官能度的那些。这类树脂易于从例如 Rohm & Haas (Philadelphia, Pennsylvania) 以名称 Amberlite[®]和从 Dow Chemical Co. (Midland, Michigan) 以名称 Dowex[®]购得。这些市售树脂的平均粒度为约 40-150 微米。该树脂的粒度对可局部给药的眼用组合物是至关重要的。因此，对于可局部给药的眼用组合物，市售树脂颗粒通过已知技术如球磨而降至约 20 微米或更低的粒度，以使平均粒度小于等于 10 微米，且优选降至约 10 微米或更低的粒度。离子交换树脂通常以约 0.05%-约 10%的量使用。

阴离子拟粘膜聚合物和阳离子交换树脂在 US4, 911, 920 (1990 年 3 月 27 日授权) 中更详细地讨论，其整个公开内容在此引作参考。

可用于本发明组合物中的聚苯乙烯磺酸聚合物 (及其盐) 包含下列重复单元:

其中: W=H 或 CH₃; 和

x=使聚苯乙烯磺酸聚合物的分子量为约 10, 000-1, 600, 000 的整数。

在优选的式 I 聚苯乙烯磺酸聚合物中，W=H 且分子量为约 500, 000-约 1, 000, 000，优选约 600, 000。若存在于本发明组合物中，式 I 的聚苯乙烯磺酸聚合物占低于约 8%，优选低于约 5%。

可包含在本发明组合物中的一种或多种组分活性成分包括所有可局部施用的眼用药、皮肤病用药、耳用药或鼻用药。例如，这类眼用药包括 (但不限于): 抗青光眼药，如 β -阻断剂 (如倍他洛尔和噻吗洛尔)，毒蝇碱性药 (muscarinics) (如匹鲁卡品)，前列腺素，碳

酸酐酶抑制剂（如乙酰唑胺、甲醋唑胺和乙氧苯唑胺），多巴胺能激动剂和拮抗剂，以及 α 肾上腺素能受体激动剂如对氨基 clonidine（也称为阿普尼定）和布莫尼定；抗感染药，如环丙沙星；非甾类和甾类抗炎药，如噻丙吩、酮咯酸、地塞米松、双甲丙酰龙和四氢皮质醇；蛋白质；生长因子，如 EGF；以及抗过敏药，如咳乐钠、依美司汀和奥洛帕他汀（olopatadine）。本发明组合物还可包含活性成分的组合。最优选的是可局部给药的药用组合物。

本发明组合物还可包括其他组分，如可药用缓冲剂；补强剂（tonicity agent）；舒适加强剂；加溶助剂；pH 调节剂；抗氧化剂和稳定剂。组合物还可含有额外的防腐剂（与上述阳离子防腐剂组合）。正如本领域熟练技术人员所能理解的，组合物可以各种适于局部给药的剂型（包括溶液、悬浮液、乳液和凝胶）配制。

下列实施例用于说明本发明的其他各方面，但并不限制本发明的范围。

实施例 1

成分	浓度 (%)
盐酸倍他洛尔	0.28
Amberlite IRP-69	0.25
Carbopol 974P	0.45
椰子酰基 N-赖氨酸*	0.03
硼酸	0.4
甘露糖醇	4.5
乙二胺四乙酸二钠	0.01
氯苄烷铵	0.01
NaOH 和/或 HCl	适量至 pH6.5
纯水	适量至 100

* Aminossoap LYC-12

制备:

将 0.42g 盐酸倍他洛尔、0.375g Amberlite IRP69 树脂、0.60g 硼酸、6.75g 甘露糖醇、0.015g EDTA 二钠在 40ml 水中混合并搅拌 30 分钟。向其中加入 1.06g 1% BAC 储液、33.8g 2% Carbopol 974P 原浆和 0.15g 椰子酰基赖氨酸（购自 Ajinomoto 的 Aminossoap LYC-12）的

30%溶液。通过加入 2.2ml5N 氢氧化钠将 pH 调至 6.5 并加入水使最终的物料量为 150ml。在高压烘箱中于 121°C 对制剂灭菌 60 分钟。

实施例 2

成分	浓度 (%)
盐酸倍他洛尔	0.28
Amberlite IRP-69	0.25
Carbopol 974P	0.45
椰子酰基 N-赖氨酸*	0.03
硼酸	0.4
甘露糖醇	4.5
乙二胺四乙酸二钠	0.01
氯苄烷铵	0.01+10%xs
氨基丁三醇	适量至 pH6.5
纯水	适量至 100

***Aminosap LYC-12**

制备:

将 0.84g 盐酸倍他洛尔和 0.75gAmberlite IRP69 树脂在约 30ml 水中混合并搅拌 30 分钟。向其中(以所示顺序)加入 67.5g2%Carbopol 974P 原浆、13.5g 甘露糖醇、0.03gEDTA 二钠、1.20g 硼酸和 2.97g1.11% 氯苄烷铵储备液。向其中加入 25ml10%氨基丁三醇溶液并将混合物搅拌 2 小时。加入水使制剂达到 260g, 并通过滴加 10%氨基丁三醇溶液将 pH 调节至 6.0。向制剂中加入 0.3g 椰子酰基赖氨酸(购自 Ajinomoto 的 Aminosap LYC-12)的 30%溶液。通过滴加 10%氨基丁三醇溶液将 pH 调至 6.5 并加入水使最终的物料量为 300g。在高压烘箱中于 121°C 对制剂蒸汽灭菌 60 分钟。

发现实施例 2 的制剂具有下列特性。

%标记 (label) 氯苄烷铵	110% (制备成含有过量 10%)
%未结合氯苄烷铵	0.76%
%标记倍他洛尔	100%
%未结合倍他洛尔	28%
摩尔渗透压 (osmolality)	312mOsm/Kg
粘度	138cps



实施例 3
代表性配方

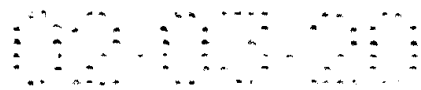
成分	浓度 (%)
盐酸倍他洛尔	0.28
Amberlite IRP-69	0.25
Carbopol 974P	0.45
椰子酰基 N-赖氨酸*	0.06
硼酸	0.4
甘露糖醇	4.5
乙二胺四乙酸二钠	0.01
氯苄烷铵	0.01
NaOH 和/或 HCl	适量至 pH7.2
纯水	适量至 100

*Aminosoap LYC-12

实施例 4

成分	浓度 (%)
盐酸倍他洛尔	0.28
Amberlite IRP-69	0.25
Carbopol 974P	0.45
椰子酰基 N-精氨酸*	0.03
硼酸	0.4
甘露糖醇	4.15
乙二胺四乙酸二钠	0.01
氯苄烷铵	0.01+10%xs
氨基丁三醇	适量至 pH6.5
纯水	适量至 100

*Aminosoap AR-12



实施例 5
代表性配方

成分	浓度 (%)
盐酸倍他洛尔	0.28
Brinzolamide	1
Amberlite IRP-69	0.25
Carbopol 974P	0.45
硼酸	0.4
甘露糖醇	4.5
椰子酰基 N-赖氨酸*	0.06
乙二胺四乙酸二钠	0.01
氯苄烷铵	0.01
NaOH 和/或 HCl	适量至 pH6.5
纯水	适量至 100

* Aminossoap LYC-12

对比例 1

成分	浓度 (%)
盐酸倍他洛尔	0.28
Amberlite IRP-69	0.25
Carbopol 974P	0.45
硼酸	0.4
甘露糖醇	4.5
乙二胺四乙酸二钠	0.01
氯苄烷铵	0.01
NaOH 和/或 HCl	适量至 pH6.5
纯水	适量至 100

对比例 2

成分	浓度 (%)
盐酸倍他洛尔	0.28
氯苄烷铵	0.01
Carbopol 974P	0.45
Amberlite IRP-69	0.25
三乙醇胺椰子酰基谷氨酸盐*	0.03

硼酸	0.4
甘露糖醇	4.5
乙二胺四乙酸二钠	0.01
NaOH 和/或 HCl	适量至 pH6.5
纯水	适量至 100

*Amisoft CT-12

对比例 3

成分	浓度 (%)
盐酸倍他洛尔	0.28
氯苄烷铵	0.01+10%xs
月桂酰基谷氨酸钠*	0.03
Carbopol 974P	0.45
Amberlite IRP-69	0.25
硼酸	0.4
甘露糖醇	4.15
乙二胺四乙酸二钠	0.01
氨基丁三醇	适量至 pH6.5
纯水	适量至 100

*Amisoft LS-11

对比例 4

成分	浓度 (%)
盐酸倍他洛尔	0.28
氯苄烷铵	0.01+10%xs
肉豆蔻酰基谷氨酸钠*	0.03
Carbopol 974P	0.45
Amberlite IRP-69	0.25
硼酸	0.4
甘露糖醇	4.15
乙二胺四乙酸二钠	0.01
氨基丁三醇	适量至 6.5
纯水	适量至 100

*Amisoft MS-11

对比例 5

成分	浓度 (%)
盐酸倍他洛尔	0.28
氯苄烷铵	0.01+10%xs
硬脂酰基谷氨酸钠*	0.03
Carbopol 974P	0.45
Amberlite IRP-69	0.25
硼酸	0.4
甘露糖醇	4.15
乙二胺四乙酸二钠	0.01
氨基丁三醇	适量至 pH6.5
纯水	适量至 100

*Amisoft HS-11

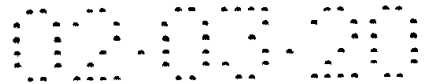
对比例 6

成分	浓度 (%)
盐酸倍他洛尔	0.28
氯苄烷铵	0.01+10%xs
Carbopol 974P	0.45
三乙醇胺椰子酰基谷氨酸盐*	0.03
Amberlite IRP-69	0.25
硼酸	0.4
甘露糖醇	4.5
乙二胺四乙酸二钠	0.01
氨基丁三醇	适量至 pH6.5
纯水	适量至 100

*Amisoft CT-12

对比例 7

成分	浓度 (%)
氯苄烷铵	0.01
甘露糖醇	5
纯水	适量至 100



对比例 8

成分	浓度 (%)
氯苄烷铵	0.01
硼酸	0.4
甘露糖醇	4.9
氨基丁三醇	0.726
乙二胺四乙酸二钠	0.01
纯水	适量至 100

实施例 6

根据美国药典 (USP) 和欧洲药典 (Ph. Eur.) 中所述的方法使用有机体侵染试验测定抗菌防腐效力。用已知水平的一种或多种下列有机体接种样品: 革兰氏阳性(金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) ATCC6538) 和革兰氏阴性 (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC9027 和大肠杆菌 (*Escherichia coli*) ATCC8739) 营养 (vegetative) 细菌、酵母 (白假丝酵母 (*Candida albicans*) ATCC10231) 和霉菌 (黑曲霉 (*Aspergillus niger*) ATCC16404)。然后以特定间隔培养 (pull) 样品以确定抗菌防腐体系是否能够杀灭或抑制有意引入配方中的有机体的增殖。按 USP 和/或 Ph. Eur. 防腐剂效力标准测定眼用制剂的抗菌活性水平。

眼用制剂的简要防腐剂标准如下:

对于细菌:

培养时间	有机体增殖的对数 (Log) 降低		
	USP	Ph. Eur. A (靶)	Ph. Eur. B (Min)
6 小时	-	2	-
24 小时	-	3	1
7 天	-	-	3
14 天	3	-	-
28 天	NI	NR	NI

对于真菌:

培养时间	USP	Ph. Eur. A (靶)	Ph.Eur. B (Min)
7天	-	2	-
14天	NI	-	1
28天	NI	NI	NI

NR=未回收到有机体

NI=在该培养时或该培养后无增加

-=在该培养时未要求

微生物侵染试验的结果示于下表 1 和 2 中。

表 1:

配方	防腐效力标准		
	USP	Ph. Eur. B (最小)	Ph.Eur. A (靶)
实施例 1*	合格	合格	不合格
实施例 2	合格	合格	不合格
实施例 4*	合格	合格	不合格
对比例 1	合格	不合格	不合格

*基于 *S. aureus*、*P. aeruginosa* 和 *A. niger* 数据的计算结果

表 2:

有机体 (7天结果-对数降低)					
配方	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. niger</i>
对比例 2	2.9	5.0	--	--	1.3
对比例 3	0.0	5.0	--	--	2.9
对比例 4	1.5	5.0	--	--	3.5
对比例 5	2.1	5.0	--	--	3.6
对比例 6	0.5	5.0	5.0	1.6	2.0
对比例 7	4.8	4.7	4.9	4.7	2.5
对比例 8	4.8	4.7	4.9	4.7	3.7

在其更宽的方面，本发明并不限于上面所示和所述的具体细节。在不背离本发明原理且不牺牲其优点的情况下可以对所附权利要求书的范围进行改变。