



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107737104 A

(43)申请公布日 2018.02.27

(21)申请号 201710970587.2

A61K 47/26(2006.01)

(22)申请日 2017.10.18

A61P 27/06(2006.01)

(71)申请人 武汉爱民制药股份有限公司

地址 436070 湖北省鄂州市葛店经济开发  
区创业大道10号

(72)发明人 石召华 杜文杰 倪婷婷 覃勤  
高莎莎 孙天鹏 万丽娟

(74)专利代理机构 武汉开元知识产权代理有限  
公司 42104

代理人 徐绍新

(51)Int.Cl.

A61K 9/107(2006.01)

A61K 31/704(2006.01)

A61K 47/14(2006.01)

A61K 47/10(2006.01)

权利要求书1页 说明书8页

(54)发明名称

一种用于治疗青光眼的七叶皂苷钠微乳滴  
眼液

(57)摘要

本发明公开了一种用于治疗青光眼的七叶皂苷钠微乳滴眼液,它由七叶皂苷钠0.01~0.2%、中链脂肪酸甘油三酯0.5~3%、聚乙二醇0.05~0.5%、吐温0.05~0.5%、渗透压调节剂0.1~1%、缓冲液0.1~2%、防腐剂0.01~0.1%和余量的注射用水组成。临床试验结果表明,七叶皂苷钠微乳滴眼液治疗青光眼的临床总有效率为91.1%,临床疗效略优于拉坦前列素滴眼液,能显著提高青光眼患者的视力,降低患者的散光度和眼压,且对患者的视力改善效果显著优于拉坦前列素滴眼液,治疗期间的不良反应发生率为4.4%,显著低于拉坦前列素滴眼液,说明本发明是一种治疗青光眼的安全、有效的药物。

1. 一种用于治疗青光眼的七叶皂苷钠微乳滴眼液,其特征在於由以下重量配比的成分组成:

七叶皂苷钠	0.01~0.2%
中链脂肪酸甘油三酯	0.5~3%
聚乙二醇	0.05~0.5%
吐温	0.05~0.5%
渗透压调节剂	0.1~1%
缓冲液	0.1~2%
防腐剂	0.01~0.1%
注射用水	余量。

2. 如权利要求1所述的七叶皂苷钠微乳滴眼液,其特征在於由以下重量配比的成分组成:

七叶皂苷钠	0.05~0.12%
中链脂肪酸甘油三酯	1~1.5%
聚乙二醇	0.2~0.3%
吐温	0.1~0.2%
渗透压调节剂	0.5~0.9%
缓冲液	0.5~1.5%
防腐剂	0.02~0.05%
注射用水	余量。

3. 如权利要求1所述的七叶皂苷钠微乳滴眼液,其特征在於:所述渗透压调节剂为氯化钠、氯化钾、葡萄糖、山梨醇、甘油、丙二醇中的一种或多种。

4. 如权利要求1所述的七叶皂苷钠微乳滴眼液,其特征在於:所述缓冲液为硼酸盐缓冲液或磷酸盐缓冲液。

## 一种用于治疗青光眼的七叶皂苷钠微乳滴眼液

### 技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂领域,涉及七叶皂苷钠滴眼液,尤其是一种用于治疗青光眼的七叶皂苷钠微乳滴眼液。

### 背景技术

[0002] 正常人的眼内压为10~21mmHg,超过24mmHg为病理现象。青光眼是一种由于眼内压增高而引起视盘凹陷、视野缺损,最终可以导致失明的严重眼病。青光眼发病率很高(仅次于白内障),致盲率约为9%。

[0003] 目前在青光眼的治疗中,降眼内压是有效可行的方法,常用的有手术、针灸降压和药物降压,其中药物降压主要采用的是: $\beta$ -受体阻滞剂如噻吗洛尔、卡替洛尔;拟胆碱药物如毛果芸香碱;碳酸酐酶抑制剂如多佐胺和布林佐胺;肾上腺素能激动剂如地匹福林;前列腺素类药物曲伏前列腺素(苏为坦)、拉坦前列素(适利达)等。

[0004] 七叶皂苷又称七叶皂苷酸,是从七叶树科七叶树属植物种子提取得到的总皂苷、 $\beta$ -七叶皂苷或异七叶皂苷等的总称,属于三萜皂苷类。七叶皂苷的水溶性较差,为增加其溶解度,常将其制成盐。七叶皂苷及其盐口服或注射在临床上常用于治疗各种原因引起的脑水肿及伴发的脑功能失调、各种原因(如创伤、烧伤、手术)引起的炎症与肿胀、静脉回流障碍性疾病等,具有很强的抗炎、抗渗出作用,能明显降低急性炎症的渗出。

[0005] CN 102920722 A公开了一种眼用制剂,含有0.05~0.5%的七叶皂苷钠,可用于治疗中心性浆液性视网膜脉络膜病变、眼底出血、眼球钝挫伤、视神经损伤等眼底疾病。迄今为止,尚未见七叶皂苷钠用于治疗青光眼的报导。

[0006] 由于七叶皂苷钠在液体中性质不稳定,且对眼部刺激性较大,使用后易发生结膜充血、睫毛增粗增长、色素沉着等不良反应,从而限制了其在眼用制剂中的应用。

### 发明内容

[0007] 本发明的目的是提供一种七叶皂苷钠微乳滴眼液,旨在提供一种治疗青光眼的替代药物,同时提高七叶皂苷钠在滴眼液中的质量稳定性,以及降低七叶皂苷钠对眼部的刺激性和不良反应。

[0008] 一种七叶皂苷钠微乳滴眼液,它由以下重量配比的成分组成:

- |        |   |            |
|--------|---|------------|
|        | 七叶皂苷钠                                       | 0.01~0.2%  |
|        | 中链脂肪酸甘油三酯                                   | 0.5~3%     |
|        | 聚乙二醇  | 0.05~0.5%  |
|        | 吐温  | 0.05~0.5%  |
| [0009] | 渗透压调节剂                                      | 0.1~1%     |
|        | 缓冲液   | 0.1~2%     |
|        | 防腐剂   | 0.01~0.1%  |
|        | 注射用水  | 余量。        |
| [0010] | 优选地,所述成分的重量配比是:                             |            |
|        | 七叶皂苷钠                                       | 0.05~0.12% |
|        | 中链脂肪酸甘油三酯                                   | 1~1.5%     |
|        | 聚乙二醇  | 0.2~0.3%   |
|        | 吐温  | 0.1~0.2%   |
| [0011] | 渗透压调节剂                                      | 0.5~0.9%   |
|        | 缓冲液   | 0.5~1.5%   |
|        | 防腐剂   | 0.02~0.05% |
|        | 注射用水  | 余量。        |
| [0012] | 最佳的,所述成分的重量配比是:                             |            |
|        | 七叶皂苷钠                                       | 0.08%      |
|        | 中链脂肪酸甘油三酯                                   | 1.2%       |
|        | 聚乙二醇  | 0.3%       |
|        | 吐温  | 0.2%       |
| [0013] | 渗透压调节剂                                      | 0.6%       |
|        | 缓冲液   | 0.9%       |
|        | 防腐剂   | 0.05%      |
|        | 注射用水  | 余量。        |
| [0014] | 优选地,所述渗透压调节剂为氯化钠、氯化钾、葡萄糖、山梨醇、甘油、丙二醇中的一种或多种。 |            |
| [0015] | 优选地,所述缓冲液为硼酸盐缓冲液或磷酸盐缓冲液。                    |            |
| [0016] | 一种七叶皂苷钠微乳滴眼液的制备方法,包括以下步骤:                   |            |
| [0017] | 1) 将七叶皂苷钠、聚乙二醇、渗透压调节剂、缓冲液、防腐剂用注射用水溶解,制成水相;  |            |

[0018] 2) 将中链脂肪酸甘油三酯、吐温加热搅拌均匀,制成油相;

[0019] 3) 将油相缓缓加入到水相中,边加边搅拌,至形成澄明溶液,微孔滤膜过滤,除菌,分装,即得。

[0020] 本发明的有益效果:

[0021] 1) 临床试验结果表明,七叶皂苷钠微乳滴眼液治疗青光眼的临床总有效率为91.1%,临床疗效略优于拉坦前列素滴眼液,能显著提高青光眼患者的视力,降低患者的散光度和眼压,且对患者的视力改善效果显著优于拉坦前列素滴眼液,治疗期间的不良反应发生率为4.4%,显著低于拉坦前列素滴眼液,说明本发明是一种治疗青光眼的安全、有效的药物。

[0022] 2) 本发明根据七叶皂苷钠自身的特殊性质,通过将其微乳化并制成滴眼液,有效地提高了七叶皂苷钠的质量稳定性,同时降低了对眼部的刺激性。

[0023] 3) 本发明制备的七叶皂苷钠微乳滴眼液粒径分布均匀,平均粒径在150~180nm之间,pH在6.5~7.2之间,渗透压在290~315mOsm/kg之间,为半透明的无色均一溶液,非常适合滴眼治疗青光眼。

[0024] 4) 本发明制备的七叶皂苷钠微乳滴眼液在贮存期内不会发生破乳、絮凝和沉淀,贮存有效期可达一年。

### 具体实施方式

[0025] 下面通过实施例对本发明进行详细地说明。

[0026] 实施例1

	七叶皂苷钠	0.08%
	中链脂肪酸甘油三酯	1.2%
	聚乙二醇 400	0.3%
[0027]	吐温 80	0.2%
	氯化钠	0.6%
	硼酸盐缓冲液	0.9%
	羟苯乙酯	0.05%
[0028]	注射用水	余量。

[0029] 制备方法:1) 取七叶皂苷钠0.8g、聚乙二醇400 3g、氯化钠6g、硼酸盐缓冲液(pH7.6)9g、羟苯乙酯0.5g,用注射用水溶解,制成水相;

[0030] 2) 将中链脂肪酸甘油三酯12g、吐温80 2g加热搅拌均匀,制成油相;

[0031] 3) 将油相缓缓加入到水相中,边加边搅拌,至形成澄明溶液,0.22 $\mu$ m微孔滤膜过滤,除菌,分装,即得微乳滴眼液1000g。

[0032] 实施例2

- |        |           |       |
|--------|-----------|-------|
|        | 七叶皂苷钠     | 0.05% |
|        | 中链脂肪酸甘油三酯 | 1%    |
|        | 聚乙二醇 600  | 0.2%  |
| [0033] | 吐温 80     | 0.1%  |
|        | 氯化钾       | 0.9%  |
|        | 磷酸盐缓冲液    | 0.6%  |
|        | 苯扎溴铵      | 0.02% |
|        | 注射用水      | 余量。   |
- [0034] 制备方法:1)取七叶皂苷钠0.5g、聚乙二醇600 2g、氯化钾9g、磷酸盐缓冲液(pH7.2) 6g、苯扎溴铵0.2g,用注射用水溶解,制成水相;
- [0035] 2)将中链脂肪酸甘油三酯10g、吐温80 1g加热搅拌均匀,制成油相;
- [0036] 3)将油相缓缓加入到水相中,边加边搅拌,至形成澄明溶液,0.22 $\mu$ m微孔滤膜过滤,除菌,分装,即得微乳滴眼液1000g。
- [0037] 实施例3
- |        |           |       |
|--------|-----------|-------|
|        | 七叶皂苷钠     | 0.12% |
|        | 中链脂肪酸甘油三酯 | 2%    |
|        | 聚乙二醇 200  | 0.1%  |
| [0038] | 吐温 80     | 0.08% |
|        | 葡萄糖       | 0.7%  |
|        | 硼酸盐缓冲液    | 0.5%  |
|        | 苯甲醇       | 0.08% |
|        | 注射用水      | 余量。   |
- [0039] 制备方法:1)取七叶皂苷钠1.2g、聚乙二醇200 1g、葡萄糖7g、硼酸盐缓冲液(pH8.0) 5g、苯甲醇0.8g,用注射用水溶解,制成水相;
- [0040] 2)将中链脂肪酸甘油三酯20g、吐温80 0.8g加热搅拌均匀,制成油相;
- [0041] 3)将油相缓缓加入到水相中,边加边搅拌,至形成澄明溶液,0.22 $\mu$ m微孔滤膜过滤,除菌,分装,即得微乳滴眼液1000g。
- [0042] 实施例4

	七叶皂苷钠	0.03%
	中链脂肪酸甘油三酯	1.5%
	聚乙二醇 400	0.4%
[0043]	吐温 80	0.4%
	甘油	0.2%
	硼酸盐缓冲液	1%
	羟苯乙酯	0.05%
	注射用水	余量。

[0044] 制备方法:1)取七叶皂苷钠0.3g、聚乙二醇400 4g、甘油2g、硼酸盐缓冲液(pH7.6)10g、羟苯乙酯0.5g,用注射用水溶解,制成水相;

[0045] 2)将中链脂肪酸甘油三酯15g、吐温80 4g加热搅拌均匀,制成油相;

[0046] 3)将油相缓缓加入到水相中,边加边搅拌,至形成澄明溶液,0.22 $\mu$ m微孔滤膜过滤,除菌,分装,即得微乳滴眼液1000g。

[0047] 实施例5

	七叶皂苷钠	0.15%
	中链脂肪酸甘油三酯	0.8%
	聚乙二醇 400	0.2%
[0048]	吐温 80	0.1%
	氯化钠	0.5%
	磷酸盐缓冲液	0.8%
	苯扎溴铵	0.05%
	注射用水	余量。

[0049] 制备方法:1)取七叶皂苷钠1.5g、聚乙二醇400 2g、氯化钠5g、磷酸盐缓冲液(pH8.0)8g、苯扎溴铵0.5g,用注射用水溶解,制成水相;

[0050] 2)将中链脂肪酸甘油三酯8g、吐温80 1g加热搅拌均匀,制成油相;

[0051] 3)将油相缓缓加入到水相中,边加边搅拌,至形成澄明溶液,0.22 $\mu$ m微孔滤膜过滤,除菌,分装,即得微乳滴眼液1000g。

[0052] 试验例1七叶皂苷钠微乳滴眼液治疗青光眼的临床疗效评价

[0053] 试验药物:实施例1提供的七叶皂苷钠微乳滴眼液,含七叶皂苷钠0.08%,武汉爱民制药股份有限公司自制。拉坦前列素滴眼液,含拉坦前列素0.005%,购于华润紫竹药业有限公司。

[0054] 随机选取门诊青光眼患者90例,裂隙灯下检查均具有正常的角膜,入选眼的矫正视力均在0.1及以上,治疗前2个月有激光手术史或内眼手术史;治疗前2周应用 $\beta$ -肾上腺素受体阻滞剂、肾上腺能兴奋剂、碳酸酐酶抑制剂、胆碱能制剂;有严重睑缘炎、角膜炎等对试

验可靠性造成不良影响的急性眼病、心肝肾等功能障碍的患者排除在外。

[0055] 依据治疗方法将患者分为两组,即七叶皂苷钠微乳滴眼液组(n=45)和拉坦前列素滴眼液组(n=45)。七叶皂苷钠微乳滴眼液组中男性患者27例,女性患者18例,年龄25~70岁,平均年龄(55.8±12.1)岁。拉坦前列素滴眼液组中男性患者25例,女性患者20例,年龄24~71岁,平均年龄(56.4±12.7)岁。两组患者的一般资料比较,无显著差异(P>0.05),具有可比性。

[0056] 治疗方法:七叶皂苷钠微乳滴眼液组患者每天晚上应用0.08%七叶皂苷钠微乳滴眼液,1滴/次,1次/d,4周为1个疗程;拉坦前列素滴眼液组患者每天晚上应用0.005%拉坦前列素滴眼液,1滴/次,1次/d,4周为1个疗程。

[0057] 观察指标:治疗前、后分别对两组患者的视力、散光度、眼压进行测量和记录,同时观察并记录两组患者的结膜充血、睫毛增粗增长、色素沉着等不良反应发生情况。

[0058] 疗效评定标准:如果治疗后患者的视力提高至少2行,相邻5个视标点的视野范围扩大至少5度,眼压降低至少20%,则评定为显效;如果治疗后患者的视力有所提高,相邻4个视标点的视野范围扩大5度以上,眼压降低10~20%,则评定为有效;如果治疗后患者的视力减退2行及以下,相邻4~5个视标点的视野范围扩大5度以上,眼压降低5%以下,则评定为无效。

[0059] 两组患者的临床疗效比较:七叶皂苷钠微乳滴眼液组患者中显效22例,有效19例,治疗的总有效率为91.1%(41/45);拉坦前列素滴眼液组患者中显效18例,有效22例,治疗的总有效率为88.9%(40/45),七叶皂苷钠微乳滴眼液组的临床疗效略优于拉坦前列素滴眼液组,但总有效率无显著差异(P>0.05),见表1。

[0060] 表1两组患者的临床疗效比较(n=45,n/%)

[0061]

组别	显效	有效	无效	总有效率(%)
七叶皂苷钠微乳滴眼液组	22	19	4	91.1
拉坦前列素滴眼液组	18	22	5	88.9

[0062] 两组患者治疗前、后的视力、散光度、眼压变化情况比较:治疗前,两组患者的视力、散光度、眼压比较无明显差异(P>0.05);治疗后,两组患者的视力均显著高于治疗前,散光度、眼压均显著低于治疗前(P<0.05),且七叶皂苷钠微乳滴眼液组患者的视力显著高于拉坦前列素滴眼液组(P<0.05),散光度、眼压与拉坦前列素滴眼液组相比无显著差异(P>0.05),见表2。

[0063] 表2两组患者治疗前、后的视力、散光度、眼内压变化情况比较

[0064]

组别	时间	视力	散光度	眼内压
七叶皂苷钠微乳滴眼液组	治疗前	0.3±0.0	4.8±0.9	30.7±3.0
	治疗后	0.9±0.1 <sup>△#</sup>	1.8±0.5 <sup>△</sup>	17.3±0.9 <sup>△</sup>
拉坦前列素滴眼液组	治疗前	0.2±0.0	4.7±0.8	29.9±2.6
	治疗后	0.5±0.1 <sup>△</sup>	1.9±0.4 <sup>△</sup>	19.4±0.8 <sup>△</sup>

[0065] 注:与同组治疗前比较,<sup>△</sup>P<0.05;与拉坦前列素滴眼液组比较,<sup>#</sup>P<0.05。

[0066] 两组患者的不良反应发生情况比较:七叶皂苷钠微乳滴眼液组患者中发生结膜充血1例,睫毛增粗增长1例,不良反应发生率为4.4%(2/45);拉坦前列素滴眼液组患者中发生结膜充血6例,睫毛增粗增长2例,色素沉着2例,不良反应发生率为22.2%(10/45)。七叶皂苷钠微乳滴眼液组患者的不良反应发生率显著低于拉坦前列素滴眼液组(P<0.05)。

[0067] 试验例2七叶皂苷钠微乳滴眼液的稳定性评价

[0068] 对比例(普通七叶皂苷钠滴眼液)的制备:按CN 102920722 A实施例2的方法制备。

[0069] 1. 稳定性试验

[0070] 各组样品置于40±2℃、相对湿度为75±5%条件下观察6个月,分别于1、2、3、6个月取样检测七叶皂苷钠的含量,结果见表1。

[0071] 表1稳定性试验结果

[0072]

实施例	七叶皂苷钠标示含量(%)			
	1	2	3	6
实施例 1	100.9	101.1	100.6	100.5
实施例 2	99.2	99.0	99.0	98.6
实施例 3	101.6	101.2	100.7	100.4
实施例 4	99.8	99.2	98.9	98.6
实施例 5	101.7	101.2	100.3	99.8
对比例	101.1	100.4	98.7	97.1

[0073] 结果显示,随着贮存期的延长,七叶皂苷钠的含量有下降的趋势,但实施例1-5的变化幅度很小,观察6个月后含量仍在可控的范围内,而对比例的含量下降幅度很大,说明本发明提供的微乳制剂能提高七叶皂苷钠滴眼液的质量稳定性。

[0074] 试验例3七叶皂苷钠微乳滴眼液的眼刺激性评价

[0075] 选用健康家兔30只,随机分为6组,实施例1-5组和对比例组,每组5只。给药前检查家兔眼部角膜、虹膜及结膜,无病变或炎症。每只家兔左眼的眼结膜囊滴入七叶皂苷钠微乳滴眼液或七叶皂苷钠滴眼液2滴,被动闭合10s,同法右眼给予同量生理盐水,每日2次,连续给药7天。每天给药前及最后一次给药后观察并记录眼部变化。按“眼刺激反应评分标准”判定受试药物的眼刺激性程度,无刺激性0-3.9分,轻度刺激性4-8.9分,中度刺激性9-12.9,强度刺激性13-16分,评分结果见表2。

[0076] 表2七叶皂苷及其盐对家兔眼刺激性的影响

[0077]

药物	眼刺激性评分					综合 平均分
	家兔 1	家兔 2	家兔 3	家兔 4	家兔 5	
生理盐水	0	0	0	0	0	0
实施例 1	1.0	1.4	1.4	1.1	1.3	1.2
实施例 2	1.3	1.6	1.9	1.5	1.7	1.6
实施例 3	1.8	1.5	2.4	2.7	2.0	2.0
实施例 4	2.5	2.1	2.4	2.9	3.1	2.6
实施例 5	3.2	2.7	2.5	3.0	3.3	2.9
对比例	3.4	4.2	3.7	4.5	4.4	4.0

[0078] 结果显示,七叶皂苷钠微乳滴眼液的眼刺激性评分均在3.9分以内,判定为无刺激性。而对比例仅有两只家兔的评分在3.9分以内,另两只均有轻度刺激性,从评分结果来看,本发明具有更好的安全性。