



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103462893 B

(45)授权公告日 2017.01.25

(21)申请号 201310208939.2

A61P 15/08(2006.01)

(22)申请日 2013.05.30

(56)对比文件

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103462893 A

CN 101212975 A, 2008.07.02,

CN 102018671 A, 2011.04.20,

US 6923983 B2, 2005.08.02,

(43)申请公布日 2013.12.25

US 2004/0028625 A1, 2004.12.12,

(73)专利权人 济川药业集团有限公司

李娜.血管舒缩药雌二醇透皮喷雾剂

地址 225441 江苏省泰州市泰兴市大庆西

Evamist.《药学进展》.2008,第32卷(第1期),第45-46页.

路宝塔湾济川药业集团股份有限公司

(72)发明人 曹龙祥 董自波 杭夏清 邵建国

审查员 夏宇祥

(51)Int.Cl.

A61K 9/12(2006.01)

A61K 31/565(2006.01)

A61P 15/00(2006.01)

A61P 9/00(2006.01)

A61P 19/10(2006.01)

权利要求书1页 说明书5页

(54)发明名称

一种雌二醇透皮喷雾剂及其制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种雌二醇透皮喷雾剂及其制备方法,每8.1毫升喷雾剂中由以下重量百分比的原料组成:130-145mg雌二醇、650-750mg水杨酸异辛酯和余量95%乙醇组成。本发明的雌二醇透皮喷雾剂,避免了喷雾在放置中的不稳定问题,不仅提高了雌二醇的均一性提高了吸收率,同时增强了药效。具有一次给药可以使药物长时间以持续恒定的吸收速率进入体内,减少了给药次数,也可以维持持久、稳定可控的血药浓度或药理效应,增强了药物的治疗效果。喷雾在皮肤表面的药液可以迅速干燥,并在用药皮肤表面形成一层保护膜,药物不易通过接触转移到衣服和他人身上,且在用药1小时后清洗用药部位,不会影响该药物在体内24小时内的平均血药浓度,从而增强了患者用药的依从性。

1. 一种雌二醇透皮喷雾剂, 每8.1 毫升喷雾剂中由以下原料组成:

雌二醇137.7mg

水杨酸异辛酯690mg, 和

余量95%乙醇组成;

所述的雌二醇透皮喷雾剂的制备方法, 包括以下步骤:

(1) 按处方量配比, 称取全量80% 的95% 乙醇加入配料罐中, 搅拌, 加入水杨酸异辛酯, 不断搅拌2-20min至混合均匀;

(2) 将雌二醇加入配料罐中, 搅拌, 搅拌速度为50-100 转/ 分, 搅拌时间为10-30min, 使溶解完全后, 补加95% 乙醇至全量, 并保持循环搅拌8-10min;

(3) 取上述步骤中间体进行中控;

(4) 根据中控结果进行适量补液, 并保持搅拌。

2. 一种如权利要求1所述的雌二醇透皮喷雾剂的制备方法, 其特征在于,

所述的雌二醇透皮喷雾剂的制备方法, 包括以下步骤:

(1) 按处方量配比, 称取全量80% 的95% 乙醇加入配料罐中, 搅拌, 加入水杨酸异辛酯, 不断搅拌5-10min至混合均匀;

(2) 将雌二醇加入配料罐中, 搅拌, 搅拌速度为50-100 转/ 分, 搅拌时间为10-30min, 使溶解完全后, 补加95% 乙醇至全量, 并保持循环搅拌8-10min;

(3) 取上述步骤中间体进行中控;

(4) 根据中控结果进行适量补液, 并保持搅拌。

3. 根据权利要求1所述雌二醇透皮喷雾剂的制备方法, 其特征在于,

所述的雌二醇透皮喷雾剂的制备方法, 包括以下步骤:

(1) 按处方量配比, 称取全量80% 的95% 乙醇加入配料罐中, 搅拌, 加入水杨酸异辛酯, 不断搅拌5-10min至混合均匀;

(2) 将雌二醇加入配料罐中, 搅拌, 使溶解完全后, 补加95% 乙醇至全量, 并保持循环搅拌5-15min;

(3) 取上述步骤中间体进行中控;

(4) 根据中控结果进行适量补液, 并保持搅拌。

4. 根据权利要求2或3所述雌二醇透皮喷雾剂的制备方法, 其特征在于, 还包括步骤(5) 打开钛棒, 粗滤、精密过滤循环回路、循环过滤、分装。

5. 根据权利要求4所述雌二醇透皮喷雾剂的制备方法, 其特征在于, 步骤(5)所述的钛棒孔径为3 $\mu$ m。

## 一种雌二醇透皮喷雾剂及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及药物制剂领域,具体涉及一种雌二醇透皮喷雾剂及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 雌激素用于有子宫的绝经后妇女,孕激素用于降低子宫内膜癌发病的风险性。单独使用雌激素或与孕激素联合使用,均应规定最低的有效剂量和最短的治疗期限,以确保妇女个体治疗目标和风险的一致性。绝经期后妇女的治疗应按临床上适当的时间间隔(比如3个月至6个月的时间间隔)进行定期的重新评估,以确定是否仍有继续治疗的必要性。

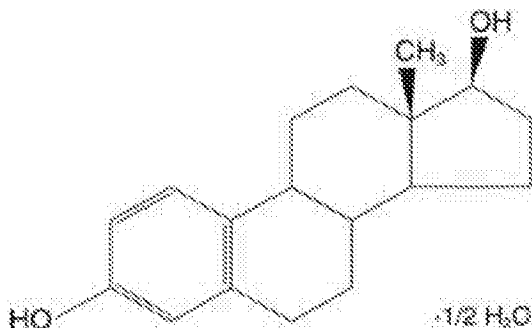
[0003] 内源性雌激素主要负责形成和维持女性生殖系统和第二性特征。虽然循环系统中的雌激素存在着一种代谢转化间的动态平衡,但雌二醇是人体中最为重要的细胞内雌激素,它在受体感应水平上比它的代谢产物——雌酮和雌三醇表现出了更强的作用。

[0004] 在成年妇女正常的生理周期中,雌激素最主要的来源就是发育成熟的卵泡,它每天可以分泌70到500ug(mcg)的雌二醇,这个取决于月经周期的生理状态。

[0005] 绝经后,大部分内源性雌激素是由肾上腺皮质分泌的雄烯二酮转化而来的,最后由周围组织转化成雌酮。因此,在绝经后的妇女体内雌酮及其硫酸根结合物——硫酸雌酮,是循环系统中数量最多的雌激素类。

[0006] USP标准的雌二醇是一种结晶状的白色粉末,化学结构命名为雌甾-1,3,5-(10)-三烯-3,17 $\beta$ -二醇。它的化学式为 $C_{18}H_{24}O_2 \cdot 1/2H_2O$ ,分子量为281.4。化学结构如下:

[0007]



[0008] 目前,雌二醇最常用的给药方法是口服、阴道给药和经皮给药。口服的给药方法,由于存在肝首过效应,雌二醇的口服生物利用度很低,半衰期为1.7h;且雌二醇会影响肝内蛋白质的代谢,可能导致胆囊炎等疾病,存在较大的副作用。阴道给药方式会对患者产生子宫放大反应的副作用,且患者适应性差。

[0009] 理想的经皮给药方式候选药物的分子量应在500以下,熔点小于200℃,在水和油中均有一定的溶解度,饱和水溶液的pH 在5-9 之间。由于皮肤对外界物质的屏障作用,候选药物的日给药剂量一般小于50mg/天。另外,生物半衰期短(< 5h)、首过效应大、分布容积小的药物,制成经皮给药制剂可以避免首过效应,延长药物作用时间,减少血药浓度波动。雌二醇的理化性质符合经皮给药候选药物的要求。

[0010] 雌二醇经皮给药不但可以达到与口服给药一样好的效果,而且能避免肝脏首过效应和血药浓度的波动,同时,胃肠道的副反应也更少。雌二醇的经皮给药已广泛用于绝经后

潮红、盗汗等症状的治疗,同时,也用于心血管疾病、骨质疏松和卵巢功能退化的预防。

[0011] 目前,雌二醇的经皮给药制剂有贴剂、乳膏和凝胶等。雌二醇的经皮给药贴剂含有活性物质雌二醇和一些促透剂或其他活性物质,并具有对活性物质和湿气不渗透的背层、含活性物质的基质层以及保护层的层状结构。市场上在售的雌二醇贴剂有伊尔、得美素(Dermestril)、松奇(Fem 7)、欧适可(Oescrim)、康美华(Climara),国外市场还有Esclim、Estraderm MENOSTAR和Vivelle-Dot等。申请号为CN95194678.1、CN99808853.6、CN95197296.0的中国专利申请以及中国专利ZL95194677.3、ZL95111587.1、ZL99808852.8、ZL94192007.0 和ZL01819090.1中公开了不同的雌二醇贴剂,这些雌二醇贴剂都具有基本层状结构,但它们又各自具有不同的特点。市场上在售的凝胶商品有雌二醇凝胶、爱斯妥(EstroGel),国外市场还有Elestrin。贴剂给药存在着皮肤刺激性和粘贴性能的问题,乳膏和凝胶等半固体制剂不能准确地决定给药剂量,容易因摩擦而去除,不仅影响透皮效果,而且污染衣物,患者顺应性差,存在着技术缺陷。

[0012] Evamist雌二醇喷雾制剂是一种均相的溶液,由含1.7% USP(美国药典)标准的雌二醇(活性成分)溶于USP标准的乙醇和USP标准的水杨酸异辛酯中组成,可以提供持续释放的活性成分并以恒定的速率进入体循环。根据美国专利US6923983中公开的一种雌二醇喷雾剂的处方组成,其中以乙醇为溶剂,但依照该专利公开的内容制备的喷雾剂稳定性较差,放置6个月期间乙醇有及其严重的挥发,溶液的均一性显著下降,导致吸收效果降低。

[0013] 中国专利CN102018672A中公开了一种雌二醇透皮喷雾剂及其制备方法,其为了达到雌二醇透皮喷雾剂持续稳定给药的目的,加入能形成薄膜的聚合物,以使雌二醇透皮喷雾剂在使用时的成膜速度和成膜性状良好,这种成膜喷雾虽然解决了药效持久性问题,却导致了患者使用时,皮肤透气性很差,影响药物的吸收,有黏着感,及其不舒适,顺应性差。

## 发明内容

[0014] 本发明提供了一种具有既能保证药效持久,又不影响患者使用舒适度的雌二醇透皮喷雾剂,不但提高了药物经皮渗透的效果和持久性,而且患者顺应性好。

[0015] 一种雌二醇透皮喷雾剂,每8.1毫升喷雾剂中由以下重量百分比的原料组成,

[0016] 雌二醇 130-145mg

[0017] 水杨酸异辛酯 650-750mg,和

[0018] 余量95%乙醇组成。

[0019] 为了达到更好的发明效果,优选所述的雌二醇透皮喷雾剂,每8.1毫升喷雾剂中由:

[0020] 雌二醇 137.7mg

[0021] 水杨酸异辛酯 690mg,和

[0022] 余量95%乙醇组成。

[0023] 为了达到雌二醇透皮喷雾剂持续稳定给药的目的,经过本发明人的反复探索,得知雌二醇的吸收率与物料配制的过程有及其密切的关系。本发明人经过反复研究,提供一种雌二醇透皮喷雾剂的制备方法,其包括以下步骤:

[0024] (1)按处方量配比,称取全量80%的95%乙醇加入配料罐中,搅拌,加入水杨酸异辛

酯,不断搅拌2-20min至混合均匀。

[0025] (2)将雌二醇加入配料罐中,搅拌,搅拌速度为50-100转/分,搅拌时间为10-30min,使溶解完全后,补加95%乙醇至全量,并保持循环搅拌5-15min。

[0026] (3)取上述步骤中间体进行中控。

[0027] (4)根据中控结果进行适量补液,并保持搅拌。

[0028] 进一步优选的雌二醇制备方法,其包括以下步骤:

[0029] (1)按处方量配比,称取全量80%的95%乙醇加入配料罐中,搅拌,加入水杨酸异辛酯,不断搅拌5-10min至混合均匀。

[0030] (2)将雌二醇加入配料罐中,搅拌,搅拌速度为80转/分,搅拌时间为15-20min,使溶解完全后,补加95%乙醇至全量,并保持循环搅拌8-10min。

[0031] (3)取上述步骤中间体进行中控。

[0032] (4)根据中控结果进行适量补液,并保持搅拌。

[0033] (5)打开钛棒,孔径为3um,粗滤、精密过滤循环回路、循环过滤、分装。

[0034] 上述的步骤中的中控是指在加乙醇至足量后,检查溶液的均一性,测定雌二醇的含量是否符合处方要求,检查溶解程度,保证溶液均一度良好,溶液为澄清的均一溶液。

[0035] 本发明雌二醇透皮喷雾剂与现有技术相比具有以下优点:其选择的原料组成和配比合理,刺激性小,副作用少,患者顺应性好。

[0036] 1、本发明透皮喷雾剂是一种经皮给药的制剂,避免了喷雾在放置中的不稳定问题,不仅提高了雌二醇的均一性提高了吸收率,同时增强了药效。

[0037] 2、本发明透皮喷雾剂具有一次给药可以使药物长时间以持续恒定的吸收速率进入体内,减少了给药次数,也可以维持持久、稳定可控的血药浓度或药理效应,增强了药物的治疗效果。

[0038] 3、本发明喷雾在皮肤表面的药液可以迅速干燥,并在用药皮肤表面形成一层保护膜,药物不易通过接触转移到衣服和他人身上,且在用药1小时后清洗用药部位,不会影响该药物在体内24小时内的平均血药浓度,从而增强了患者用药的依从性。

## 具体实施方式

[0039] 本发明通过以下的实施例做进一步阐述。除非另有说明,所述的百分比均为重量百分比。

[0040] 实施例1

[0041] 称取雌二醇130mg、650mg,乙醇加至8.1ml

[0042] (1)按处方量配比,称取全量80%的95%乙醇加入配料罐中,搅拌,加入水杨酸异辛酯,不断搅拌5-10min至混合均匀。

[0043] (2)将雌二醇加入配料罐中,搅拌,搅拌速度为80转/分,搅拌时间为15-20min,使溶解完全后,补加95%乙醇至全量,并保持循环搅拌8-10min。

[0044] (3)取上述步骤中间体进行中控。

[0045] (4)根据中控结果进行适量补液,并保持搅拌。

[0046] (5)打开钛棒,孔径为3um,粗滤、精密过滤循环回路、循环过滤、分装。

[0047] 实施例2

[0048] 称取雌二醇145mg、750mg,乙醇加至8.1ml

[0049] (1)按处方量配比,称取全量80%的95%乙醇加入配料罐中,搅拌,加入水杨酸异辛酯,不断搅拌5-10min至混合均匀。

[0050] (2)将雌二醇加入配料罐中,搅拌,搅拌速度为80转/分,搅拌时间为15-20min,使溶解完全后,补加95%乙醇至全量,并保持循环搅拌8-10min。

[0051] (3)取上述步骤中间体进行中控。

[0052] (4)根据中控结果进行适量补液,并保持搅拌。

[0053] (5)打开钛棒,孔径为3um,粗滤、精密过滤循环回路、循环过滤、分装。

[0054] 实施例3

[0055] 称取雌二醇137.7mg、690mg,乙醇加至8.1ml

[0056] (1)按处方量配比,称取全量80%的95%乙醇加入配料罐中,搅拌,加入水杨酸异辛酯,不断搅拌5-10min至混合均匀。

[0057] (2)将雌二醇加入配料罐中,搅拌,搅拌速度为80转/分,搅拌时间为15-20min,使溶解完全后,补加95%乙醇至全量,并保持循环搅拌8-10min。

[0058] (3)取上述步骤中间体进行中控。

[0059] (4)根据中控结果进行适量补液,并保持搅拌。

[0060] (5)打开钛棒,孔径为3um,粗滤、精密过滤循环回路、循环过滤、分装。

[0061] 试验例1

[0062] 样品

[0063] 实施例样品,取自实施例1-3制备的样品

[0064] 参比样品:参照美国专利US6923983Example1制备

[0065] 【含量测定】照高效液相色谱法(中国药典2010年版二部附录V D)测定。

[0066] 色谱条件与系统适用性试验 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂以乙腈-甲醇-水(40:5:55)为流动相;检测波长为280 nm,柱温为30℃。理论板数按雌二醇峰计算应不低于5000。

[0067] 测定法:分别取实施例样品和参比样品,分别加流动相制成每1 mL中约含25 μg的供试品溶液,做为供试品溶液;另取雌二醇对照品,加甲醇制成每1 mL中含0.5 mg的溶液,用流动相稀释成25 μg/mL的对照溶液。分别取20 μL注入液相色谱仪,记录色谱图。按外标法以峰面积计算,即得。

[0068] 表1、雌二醇透皮喷雾剂含量测定结果

[0069]

样品	0 天 (%)	加速试验 (0~6 月) (%)		长期试验 (0~12 月) (%)	
		正置	倒置	正置	倒置
实施例 1	99.0	99.0~101.4	99.0~101.6	99.0~103.2	99.0~103.9
实施例 2	101.3	99.1~101.3	99.9~101.3	99.6~101.3	98.7~101.5
实施例 3	101.3	100.1~101.5	100.2~101.3	98.7~102.2	98.9~101.5
参比样品	100.2	97.7~98.1	96.2~97.6	96.4~97.1	94.7~96.3

[0070] 上述试验表明与美国专利US6923983相比,本发明制备的雌二醇喷雾剂的稳定性有显著提高。

[0071] 试验例2

[0072] 将制得的雌二醇透皮喷雾剂、与中国专利CN102018672A喷雾剂的有效性做比较,

[0073] 用药部位清洗的影响

[0074] 在前臂内侧使用3喷剂量的本发明雌二醇透皮喷雾剂与中国专利CN102018672A喷雾剂制剂,用药1小时后清洗用药部位。

[0075] 表2 给药4周和12周时对中度至严重血管舒缩症状发作频率的治疗效果

[0076]

治疗人数 (N)	基线平均值 (SD)	相对于基线的平均变化值* (SD)	
		4 周的平均变化 (SD)	12 周的平均变化 (SD)
1 喷			
实施例 3 样品 (N=76)	11.71(4.17)	-6.36(4.01)	-8.50(4.02)
CN102018672A (N=77)	12.11(5.54)	-4.54(5.30)	-4.86(5.84)
2 喷			
实施例 3 样品 (N=74)	12.46(7.73)	-7.30(6.93)	-8.61(6.65)
CN102018672A (N=76)	12.23(6.10)	-4.64(4.38)	-6.17(5.77)
3 喷			
实施例 3 样品 (N=76)	10.88(3.68)	-6.61(4.23)	-8.49(4.50)
CN102018672A (N=75)	12.45(11.54)	-4.74(7.40)	-5.32(6.30)

[0077] 可见,与中国专利CN102018672A的样品相比,本发明的样品吸收渗透更迅速,治疗效果更好,即使用后清洗也不影响药效,患者应用的顺应性更好。