

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610018577.0

[51] Int. Cl.

A61K 31/565 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 5/30 (2006.01)

A61P 15/12 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 9 月 19 日

[11] 公开号 CN 101036660A

[22] 申请日 2006.3.17

[21] 申请号 200610018577.0

[71] 申请人 武汉健民集团随州药业有限公司

地址 441300 湖北省随州市经济技术开发区

[72] 发明人 梅 杰 任平远 刘永谢 谢成盛
邹志涛

权利要求书 1 页 说明书 4 页

[54] 发明名称

一种雌激素凝胶药物及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种雌激素凝胶药物及其制备方法。该雌激素凝胶药物是由雌二醇、乙醇、丙二醇、月桂氮草酮、卡波姆、水、三乙醇胺等原材料经过一定的工艺加工而成；其制备工艺简单，投资少。本发明是针对雌激素水平低下患者提供的一种疗效好、生物利用度高、副反应小、安全性高、使用方便、价格低廉的专用药品。

1、一种雌激素凝胶药物，其特征是由：

雌二醇	0.1 ~ 0.7 重量份，
乙醇	120 ~ 180 重量份，
丙二醇	24 ~ 36 重量份，
月桂氮革酮	7 ~ 11 重量份，
卡波姆	5 ~ 7 重量份，
水	630 ~ 920 重量份
三乙醇胺	7 ~ 11 重量份所组成。

2、按照权利要求 1 所述的一种雌激素凝胶药物的制备方法，其特征在于由以下步骤组成：

1) 按组成：

雌二醇	0.1 ~ 0.7 重量份，
乙醇	120 ~ 180 重量份，
丙二醇	24 ~ 36 重量份，
月桂氮革酮	7 ~ 11 重量份，
卡波姆	5 ~ 7 重量份，
水	630 ~ 920 重量份，
三乙醇胺	7 ~ 11 重量份进行配制。

2) 将雌二醇适量溶于乙醇中，然后加入丙二醇、月桂氮革酮，搅拌成溶液 A。

3) 将卡波姆适量放入水中溶胀，待溶胀充分后加入三乙醇胺调 PH 值，然后加水，搅拌均匀，制成凝胶基质 B。

4) 将上述溶液 A、凝胶基质 B 充分混合并用水补充至全量即得。

一种雌激素凝胶药物及其制备方法

本发明涉及一种雌激素凝胶药物及其制备方法。

据有关临床研究表明，雌激素对骨代谢发挥重要的保护作用。妇女进入绝经期后或在病理状况下，体内卵巢功能逐渐减退，雌激素分泌减少，垂体和卵巢间的激素水平逐渐失去平衡，部分患者产生一系列以植物神经功能为主要表现的内分泌紊乱，出现如潮热、失眠、出汗、女阴干涩、生殖器萎缩、骨质疏松等症状，适量补充雌激素能改善上述症状。

雌激素的给药方式有口服给药、阴道给药、皮下植入、注射给药和经皮给药五种方式，口服给药简单、便宜，但每次给药后血中浓度上升很快，不符合生理规律，且须经过肝脏的首过效应而增加药物的副作用；阴道给药效果好，但不方便，且药物吸收不稳定；注射给药无法获得稳定的血药水平，常有剂量过多的影响；皮下植入给药需要手术，且药量不易控制。而经皮给药，药物直接透过皮肤进入血液循环，避免肝脏“首过效应”，减少了用药剂量，克服了口服制剂引起的胃肠道副反应及对肝脏的损伤，同时也避免以高浓度经门脉系统进入肝脏，而使血清雌二醇/雌酮比例更接近于绝经前水平，从而有利于维持血清雌激素的生理性。但有些人对经皮给药的贴片易产生过敏反应，对皮肤可能造成不良影响。

本发明的目的在于克服现有治疗方法中的不足之处，而提供一种起效快、效果好、无疼痛、无肝脏首过效应、生物利用度高、使用方便、无毒副作用的治疗妇女雌激素水平低下的外用经皮给药的一种雌激素凝胶药物，并研究出这种药物的制备方法。

本发明的目的是这样实现的，选用下列药物成分及其重量比：

雌二醇 ($C_{18}H_{24}O_2$: 雌甾-1, 3, 5 (10) -三烯-3, 17 β -二醇)	0.5 ~ 0.7 重量份
乙醇	120 ~ 180 重量份
丙二醇	24 ~ 36 重量份
月桂氮草酮	7 ~ 11 重量份
卡波姆	5 ~ 7 重量份
水	630 ~ 920 重量份
三乙醇胺	7 ~ 11 重量份

所述的重量份的重量单位为法定重量计量单位。其中雌二醇为雌激素药物，乙醇、丙二醇为药物助溶剂；丙二醇还与月桂氮草酮一起对药物的透皮吸收起促进作用；卡波姆与水共同构成药物的载体，三乙醇胺为 PH 值及制成品粘性调节剂。

其制备方法为：

1、将雌二醇适量溶于乙醇中，然后加入丙二醇、月桂氮草酮，搅拌成溶液 A 相待用。

2、将卡波姆适量放入水中溶胀，待溶胀充分后加入三乙醇胺调 PH 值，然后加水，搅拌均匀，制成凝胶基质 B 相待用。

3、将上述 A、B 两相充分混合并用水补充至全量，灌封、包装即得。

本发明所述一种雌激素凝胶药物的制备工艺中，所用乙醇浓度为 15% ~ 95%，水为纯化水，卡波姆包含所有型号；所成的剂型为医药上可接受的凝胶剂、乳膏、软膏、搽剂、喷剂等外用剂型，但不包括外用贴片。

本发明的目的是针对雌激素水平低下引起的内分泌紊乱，出现如潮热、失眠、出汗、女阴干涩、生殖器萎缩、骨质疏松等症状患者，提供一种安

全性高、疗效好、价格低廉的专用医用配制品及其制备方法。

本发明所述的一种雌激素凝胶药物，经刺激性试验（家兔）、皮肤过敏性试验（豚鼠）及皮肤急性毒性试验（家兔），未见刺激、过敏、毒性反应，表明本发明产品安全、无毒。

本发明所述的一种雌激素凝胶药物经华中科技大学同济医学院国家药品临床研究基地进行临床研究、试验，结果表明本发明产品生物利用度高，疗效好，未出现不良反应。

本发明所述的一种雌激素凝胶药物有以下优点：

1、本发明的产品是含雌激素的凝胶，是经过皮肤给药，药物迅速经皮吸收后进入皮下脂肪细胞贮存，再缓慢进入血液循环，机体自身能有效地调整血药浓度；药物不经胃肠道吸收，避免了肝脏的首过效应，减轻了药物对肝脏的损害，因此对肝病患者同样适用。

2、本发明的雌激素药物凝胶以水溶胀基质卡波姆代替常用的聚乙二醇类为载体，在透皮吸收促进剂的作用下，使雌二醇能迅速吸收，能有效提高机体内雌二醇水平，以达到长期使用的目的。同时该产品具有剂量小、使用方便、剂量易控制、对皮肤无刺激、易清洁等优点。

3、本发明的雌激素凝胶药物所使用的基质卡波姆用量少，用水溶胀后还减少了乙醇和月桂氮草酮的用量，其化学品含量相对常用的聚乙二醇类基质中化学品含量少，制剂性质稳定，有效期长，安全性更高。

4、本发明的雌激素凝胶药物生产工艺简单，所用设备投资少，生产成本低，产品价格低廉。

5、本发明的雌二醇凝胶的用法是涂于腹部、臀部、腿内侧、前臂内侧

等皮肤上，涂完即可穿衣。本品仅供外用，不可口服。

下面是本发明的实施实例：

雌 二 醇	6 克
乙醇	1500 克
丙二醇	300 克
月桂氮草酮	90 克
卡波姆	60 克
水	7954 克
三乙醇胺	90 克

以上共制成 10000 克。

1、在室温下，将雌二醇溶于乙醇中，然后加入丙二醇、月桂氮草酮，搅拌 1 小时，使雌二醇完全溶解成溶液相，待用。

2、将卡波姆放入水中溶胀 48 小时后，加入三乙醇胺调 PH 值 6~7，然后补足失去的水，搅拌均匀，制成凝胶基质相待用。

3、将上述溶液相与凝胶基质相充分混合并用水补充至全量，灌封成 40 克/支，包装即得本发明的凝胶产品。