



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103239389 A

(43) 申请公布日 2013.08.14

(21) 申请号 201310214795.1

(22) 申请日 2013.06.03

(71) 申请人 南京泽恒医药技术开发有限公司

地址 210046 江苏省南京市栖霞区纬地路9
号F6栋111室

申请人 无锡汉强医药科技有限公司

(72) 发明人 张自强 郑一美 谢晓燕 戴青
徐张展

(51) Int. Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

一种治疗先兆性流产的黄体酮缓释凝胶的制
备方法

(57) 摘要

本发明涉及治疗先兆性流产的黄体酮缓释凝
胶,先制备含微粉化的黄体酮乳剂,再将这种乳剂
分散到一种温度敏感的在体凝胶基质中形成一种
黄体酮温敏型的缓释凝胶。

1. 一种治疗先兆性流产黄体酮缓释凝胶的制备方法。将黄体酮微粉化后包裹到乳滴中,再分散到温度敏感的凝胶基质中,最显著特征是含有一定量的泊洛沙姆 407 作为温度敏感材料。

2. 权利要求 1 所述的黄体酮缓释凝胶,其中采用泊洛沙姆 407 作为温度敏感材料,进一步优选的用量为 4% -10% (重量比)。

3. 权利要求 2 所述的黄体酮缓释凝胶,其中黄体酮原料经过适当工艺微粉化,黄体酮的优选粒径为 4-20um。

4. 权利要求 3 所述的黄体酮缓释凝胶,采用乳剂的制备方法将微粉化的黄体酮包裹形成水包油或油包水的乳剂,对其均质,均质后优选的黄体酮乳剂的可接受的粒径范围是 15-50um。

5. 权利要求 4 所述的黄体酮缓释凝胶,优选的乳化剂为吐温 -80、司盘 -80、氢化棕榈油甘油酯和棕榈酸甘油酯一种或其任意的组合。

6. 权利要求 5 所述的黄体酮缓释凝胶,其中所述的乳化剂选用的乳化剂用量为 2% -10% (重量比)。

一种治疗先兆性流产的黄体酮缓释凝胶的制备方法

技术领域：

[0001] 本发明属于制剂领域，涉及治疗先兆性流产的黄体酮缓释凝胶，先制备含微粉化的黄体酮乳剂，再将这种乳剂分散到一种温度敏感的在体凝胶基质中形成一种黄体酮温敏型的缓释凝胶。

背景技术：

[0002] 黄体酮是由卵巢黄体分泌的一种天然孕激素，在体内对雌激素激发过的子宫内膜有显著形态学影响，为维持妊娠所必需。黄体酮临床用于先兆性流产、习惯性流产等闭经或闭经原因的反应性诊断等。

[0003] 黄体酮是卵巢、胎盘和肾上腺分泌的一种类固醇激素，在充足雌激素存在时，黄体酮能使子宫内膜由增殖期改变为分泌期，为孕卵着床提供有利条件，在受精卵着床后，胎盘形成，可减少妊娠子宫的兴奋性，保持妊娠状态；可促进排卵

[0004] 目前在治疗先兆性流产黄体酮的药物剂型有片剂，注射剂，栓剂和阴道凝胶，由于黄体酮口服在胃肠道及肝脏迅速破坏，难以起到补充和治疗作用，因此黄体酮注射给药成为一种常用的方法。血浆中的黄体酮 90% 以上与蛋白质结合，游离的仅占 3%，其代谢物主要与葡萄糖醛酸结合，从尿排泄。由于黄体酮注射剂使用不方便，且能引起肌肉板结、疼痛，且在血液中的药物浓度波动大，易于引发毒副作用，因此采用黄体酮局部给药的栓剂和凝胶就成为治疗妇女先兆性流产的一个最佳的途径。

[0005] 栓剂由于使用方便，依靠体温软化基质来释放，药物释放较慢且不规则，因此黄体酮的剂量达到每粒 200mg 到 400mg。阴道凝胶剂具有一定的粘附力，粘附在阴道壁，在给药部位形成较大有效吸收面积，药物吸收较快且恒定，因此具有缓释的作用。由于黄体酮难溶于水，通常在局部难以吸收，阴道凝胶在存储的过程中易于聚集，为了解决这个问题，英国 Fleet Laboratories Ltd 开发了一种黄体酮的阴道缓释凝胶（商品名 **Crinone®**），它是将黄体酮微粉化以后，制成乳剂，作为活性成分的黄体酮包裹在乳滴中，然后在分散到凝胶的基质中，这样就解决了黄体酮的吸收和聚集的问题。汪卫军等报道了一种黄体酮缓释凝胶，采用了脂肪酸甘油酯作为乳化剂仿制了 **Crinone®**。

[0006] 由于凝胶为较稀的半固体，具有一定粘性和流动性，在给药以后会随着阴道分泌液流出，从而造成用药的不便和药物的流失而使疗效降低。目前所报道的黄体酮阴道凝胶制剂中，均未考虑到药物在给药部位药物会存在损失而影响药效。

[0007] 本发明提供了一种新型的温敏型阴道缓释凝胶，将药物黄体酮先微粉化到一定的粒度，然后使之形成水包油或油包水的乳剂，将黄体酮包裹在乳滴中，在将包有黄体酮的乳滴分散到一种温度敏感的在体凝胶基质中，给药以后，由于体温的作用，凝胶进入给药部位后固化，形成和阴道粘膜紧密结合的较大面积给药区，由于采用了相容性好的生物材料，药物从给药区缓慢释放，吸收进入体内起到稳定治疗作用。本发明很好的解决了黄体酮的吸收、聚集和药物的流失，提高了疗效和给药的顺应性。

发明内容

[0008] 本发明的黄体酮缓释凝胶的制备过程包括以下四个步骤：黄体酮原料的微粉化，黄体酮乳剂的制备，黄体酮温敏凝胶基质的制备和黄体酮温敏缓释凝胶的制备。

[0009] 黄体酮和大多数激素类药物性质接近，难溶于水，因此会造成药物吸收的障碍，在体内口服难以吸收，只能通过注射或局部给药起到治疗作用。微粉化是改善药物吸收的一个有效方法，是将药物通过研磨和机械粉碎达到较小的粒度，从而增加了药物和吸收介质的接触面积，增加了药物溶解到介质的速度，从而达到增加药物吸收的效果。

[0010] 黄体酮可采用不同制剂手段将其微粉化，如可采用球磨机、流能磨、粉碎机和其他微粉化设备，使之达到粒径要求。

[0011] 在本发明中，黄体酮微粉化后还可以降低乳滴的粒径，在本发明中，黄体酮的粒径控制在 5-20um 的粒粒径大小。粒径的测定采用激光粒度测定仪，以 D90 判断。

[0012] 为了更好将黄体酮分散均匀并不易聚集，先将其制备成黄体酮水包油乳剂，具体是将黄体酮分散到水相中，加入适量的助表面活性剂，然后将油相加热到一定温度，将油相加入含黄体酮的水相中，不断搅拌，同时均质使乳剂的粒径降低和均匀化。根据配方的不通也可先将其制备成黄体酮油包水乳剂，具体是将黄体酮分散到油相中，加入适量的乳化剂，然后将油相加热到一定温度，将水相加入含黄体酮的油相中，不断搅拌，同时均质使乳剂的粒径降低和均匀化。黄体酮水包油或油包水乳剂的粒径控制在 15-50um 大小（显微镜检测）。

[0013] 本发明中采用的油相是采用液体石蜡，形成的乳剂性质更为优良。油相中也可添加其他的可与其相容的成分，如：单硬脂酸甘油酯、乳化蜡、凡士林等，这些都是常用的乳膏基质，为药学工作者所熟知。

[0014] 乳化剂是具有表面活性的物质，能降低液体间的界面张力，使互不相溶的液体易于乳化。乳化时，分散相是以很小的液滴形式（直径在 0.1um 至 100um 之间）均匀地分布在连续相中，乳化剂在这些液珠的表面上形成薄膜或双电层，以阻止它们的相互凝聚，乳化剂可以加入单一组分的乳化剂，也可同时加入几种乳化剂。在本发明中，可加入的乳化剂可以是脂肪酸山梨坦（亲油型）、聚山梨酯（亲水性）、棕榈油甘油酯和氢化棕榈油甘油酯类的合成乳化剂。乳化剂的使用可以是其中的一种，也可以以上多种任意的组合。

[0015] 乳化剂的用量为 1% -20%，优选的用量为 2-10%。

[0016] 本发明中采用水相可以是水、甘油、丙二醇、聚乙二醇等溶剂的一种或多种组合。

[0017] 为了保持药物的分散和乳剂的稠度，油相和水相的比例经过试验优选后可以是 10-40%。根据需要进行调整，这些水相基质的用量和比例，可通过简单试验来得出。

[0018] 温敏凝胶基质的制备作为凝胶剂的基质，常用的有卡波姆和纤维素的衍生物，作为凝胶基质常用的卡波姆型号为 934、940、974 和 941，基于给药部位特殊的 pH 值，在本发明中优选的凝胶基质材料为卡波姆 974，优选的比例为 2-8%。

[0019] 为了能够使半固体的凝胶在给药部位形成固状物，在本发明中采用了温度敏感的材料泊洛沙姆 407，泊洛沙姆 407 是由聚氧乙烯与聚氧丙烯以 7 : 3 的比例构成，平均相对分子质量为 11500。试验证实在本发明的温敏凝胶基质中加入一定比例的泊洛沙姆 407 可使缓释凝胶在 35℃ 以上凝胶的粘度发生急剧增加，凝胶失去流动性，从而在粘附在给药部位释药发挥药效。

[0020] 泊洛沙姆 407 和卡波姆 974 的用量是形成温敏缓释凝胶的关键因素,对于本发明的阴道温敏缓释凝胶来说,泊洛沙姆 407 的用量为 4-10%,卡波姆 974 的用量在 2-8%能够达到温敏的最佳效果,比如:泊洛沙姆 407 的用量 5%,卡波姆 974 用量 5%的转变温度为 35;泊洛沙姆 407 的用量 7%,卡波姆 974 用量 3%;泊洛沙姆 407 的用量 15%,卡波姆 974 用量 2%;泊洛沙姆 407 的用量 15%,卡波姆 974 用量 2%,这些组合制备的温敏型凝胶均具有较好的相转变温度。

[0021] 在本发明中,温敏凝胶基质的酸碱度采用氢氧化钠、三乙醇胺来进行调节,调节到 3.5-4.5 最为适宜。

[0022] 将微粉化黄体酮乳剂加入到温敏凝胶基质中,搅拌,分散均匀,然后采用药剂中的半固体分装设备将其分装,包装。

具体实施方式

[0023] 应充分说明的是,以下实施例仅用于进一步说明本发明,而不适用于限制本发明的权利范围。

[0024] 实施例 1

[0025]

黄体酮	80g
液体石蜡	100g
甘油	150g
聚乙二醇 400	250g
卡波姆 974	5g
泊洛沙姆 407	35g
司盘-80	20g
纯化水	400g

[0026] 工艺:

[0027] 黄体酮乳液制备:油相,将液体石蜡、司盘-80 加热熔融,至 70℃后,加入微粉化黄体酮搅拌。水相,将聚乙二醇 400、纯化水和甘油混合,加热至 60℃。油相加入到水相中,同时不断搅拌,降温。均质、形成乳液。

[0028] 温敏凝胶的制备:将泊洛沙姆 407,加入到充分溶胀的卡波姆 974 水溶液中,搅拌均匀,将黄体酮的乳液加入到温敏凝胶基质中,不断搅拌,降温,用氢氧化钠溶液调节 pH 至 4.5,即可。

[0029] 实施例 2

[0030]

黄体酮	80g
液体石蜡	200g

[0031]

甘油	10g
聚乙二醇 400	100g
卡波姆 941	5g
泊洛沙姆 407	40g
山梨酸	10g
吐温-80	25g
纯化水	510g

[0032] 工艺：

[0033] 黄体酮乳液制备：油相，将液体石蜡、吐温-80 加热熔融，至 70℃ 后，加入微粉化黄体酮搅拌。水相，将纯化水、聚乙二醇 400、山梨酸、甘油混合溶解，加热至 60℃。油相加入到水相中，同时不断搅拌，均质、形成乳液。

[0034] 温敏凝胶的制备：将泊洛沙姆 407，加入到充分溶胀的卡波姆 974 水溶液中，用氢氧化钠溶液调节 pH 至 4.1，搅拌均匀，将黄体酮的乳液加入到温敏凝胶基质中，不断搅拌，降温，即可。

[0035] 实施例 3

[0036]

黄体酮	80g
液体石蜡	100g
聚乙二醇 400	100g
卡波姆 974	25g
聚卡波非	10g
泊洛沙姆 407	40g
氢化棕榈油甘油酯	40g
EDTA 二钠	1g
纯化水	500g

[0037] 工艺：

[0038] 黄体酮乳液制备：油相，将液体石蜡、氢化棕榈油甘油酯、单硬脂酸甘油酯加热熔融，至 70℃ 后，加入微粉化黄体酮搅拌。水相，将聚乙二醇 400、纯化水、EDTA 二钠混合溶解，加热至 60℃。油相加入到水相中，同时不断搅拌，均质、形成乳液，氢氧化钠调节 pH 至 3.5。

[0039] 温敏凝胶的制备：将泊洛沙姆 407，加入到充分溶胀的卡波姆水溶液中，搅拌均匀，将黄体酮的乳液加入到温敏凝胶基质中，不断搅拌，降温，即可。

[0040] 实施例 4

[0041]

黄体酮	80g
单硬脂酸甘油酯	80g
甘油	10g
聚乙二醇 400	100g
卡波姆 940	18g
泊洛沙姆 407	60g
司盘-80	32g
纯化水	520g

[0042] 黄体酮乳液制备：油相，将司盘-80、单硬脂酸甘油酯加热熔融，至 70℃ 后，加入微粉化黄体酮搅拌。水相，将聚乙二醇 400、纯化水和甘油混合溶解，加热至 60℃。将水相加入到油相中，同时不断搅拌，均质、形成乳液。

[0043] 温敏凝胶的制备：将泊洛沙姆 407，加入到充分溶胀的卡波姆 940 水溶液中，用氢氧化钠溶液调节 pH 至 3.5，搅拌均匀，将黄体酮的乳液加入到温敏凝胶基质中，不断搅拌，降温，即可。

[0044] 实施例 5

[0045]

黄体酮	80g
液体石蜡	100g
甘油	150g
卡波姆 974	20
聚卡波菲	5g
泊洛沙姆 407	35g
棕榈油甘油酯	20g
苯甲酸钠	0.5g
纯化水	600g

[0046] 黄体酮乳液制备：油相，将液体石蜡、棕榈油甘油酯加热熔融，至 65℃ 后，加入微粉化黄体酮搅拌。水相，将甘油、纯化水、山梨酸混合溶解，，加热至 65℃。水相逐步加入到水相中，同时不断搅拌，均质、形成乳液。

[0047] 温敏凝胶的制备：将泊洛沙姆 407，加入到充分溶胀的卡波姆 974 水溶液中，搅拌均匀，将黄体酮的乳液加入到温敏凝胶基质中，不断搅拌，降温，用氢氧化钠溶液调节 pH 至 4.3，即可。

[0048] 实施例 6

[0049]

黄体酮	80g
液体石蜡	50g
甘油	100g
聚乙二醇 400	100g
卡波姆 941	35g
泊洛沙姆 407	30g
氢化棕榈油甘油酯	50g
山梨酸	2g
纯化水	400g

[0050] 工艺：

[0051] 黄体酮乳液制备：油相，将液体石蜡、甘油和氢化棕榈油甘油酯，加热至 70℃ 后，加入微粉化黄体酮搅拌。水相，将聚乙二醇 400、纯化水、山梨酸混合溶解，加热至 60℃。油相加入到水相中，同时不断搅拌，均质、形成乳液。

[0052] 温敏凝胶的制备：将泊洛沙姆 407，加入到充分溶胀的卡波姆水 941 溶液中，搅拌均匀，将黄体酮的乳液加入到温敏凝胶基质中，不断搅拌，降温，用氢氧化钠调节 pH 至 4.0，即可。