

[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 200710102710.5

[51] Int. Cl.

A61K 9/12 (2006.01)
A61K 31/7056 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 9 月 12 日

[11] 公开号 CN 101032469A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 47/10 (2006.01)

A61P 15/02 (2006.01)

[22] 申请日 2007.4.21

[21] 申请号 200710102710.5

[71] 申请人 郑起平

地址 518029 广东省深圳市福田区百花园紫荆阁 1306

共同申请人 吕武清

[72] 发明人 郑起平 吕武清

权利要求书 1 页 说明书 6 页

[54] 发明名称

克林霉素磷酸酯泡沫剂及其制备方法

[57] 摘要

克林霉素磷酸酯泡沫剂及其制备方法, 其特点是: 由克林霉素磷酸酯等原、辅料组合物灌入容器内, 旋盖上泡沫乳液泵(或称泡沫泵、手动泡沫发生装置), 通过手压乳液泵产生泡沫, 或通过加入抛射剂产生泡沫。制作方法是: 克林霉素磷酸酯加水使溶解, 加入聚山梨酯-80、十二烷基硫酸钠、甘油等, 混合均匀, 再加入蒸馏水至总量搅拌均匀, 调整 pH 值, 灌入容器内, 旋盖上泡沫乳液泵(或称泡沫泵、手动泡沫发生装置), 通过手压乳液泵产生泡沫, 或通过加入抛射剂产生泡沫。泡沫剂可使药物在阴道腔内及皮肤表面分布均匀, 涂布面广, 迅速有效地渗入阴道粘膜皱壁。具有发挥疗效充分、迅速, 疗效好, 使用安全卫生、方便的特点, 是一种治疗妇科疾病良药的良药。

1. 一种克林霉素磷酸酯泡沫剂，主要成分为克林霉素磷酸酯，其特征在于它是含有适量辅料，将药物与辅料的组合灌入容器内，旋盖上泡沫乳液泵（或称泡沫泵、手动泡沫发生装置），通过手压乳液泵产生泡沫。辅料包含十二烷基硫酸钠、十六烷基硫酸钠、十八烷基硫酸钠、十二烷基磺酸钠、硬脂酸、油酸、月桂酸、十八醇、羊毛醇、二辛基琥珀酸磺酸钠、二己基琥珀酸磺酸钠、十二烷基苯磺酸钠、胆酸钠、牛磺胆酸钠、脂肪酸单甘酯、脂肪酸二甘酸，脂肪酸甘油酯、豆磷脂、蛋磷脂、司盘 20、司盘 40、司盘 60、司盘 65、司盘 80、司盘 85、吐温 20、吐温 40、吐温 60、吐温 65、吐温 80、吐温 85 中的一种或多种组合。

2. 根据权利要求 1 所述的一种克林霉素磷酸酯泡沫剂的制备方法，其特征在于按下述步骤进行：取克林霉素磷酸酯 100 或 200g 与聚山梨酯-80 混匀，使溶解，再分别加入甘油、十二烷基硫酸钠，并加水至约 950g，搅拌使溶解，加水至 1000g，混匀，调整 pH 值，灌入容器内，旋盖上泡沫乳液泵（或称泡沫泵、手动泡沫发生装置），通过手压乳液泵产生泡沫。

3. 根据权利要求 1 所述的一种克林霉素磷酸酯泡沫剂的制备方法，其特征在于按下述步骤进行：取辛苯醇醚 50g、100 或 200g 与聚山梨酯-80 混匀，使溶解，再分别加入甘油、十二烷基硫酸钠，并加水至约 950g，搅拌使溶解，加水至 1000g，混匀，调整 pH 值，灌入耐压容器并加入抛射剂，通过揿压阀门而产生泡沫。

克林霉素磷酸酯泡沫剂及其制备方法

技术领域

该发明涉及一种泡沫剂及其制作工艺方法，尤其涉及克林霉素磷酸酯泡沫剂及其制备方法。

背景技术

泡沫剂（即乳浊液型气雾剂）作为一种药物剂型在中国药典和部颁标准中已有收载，泡沫剂通常为原料药或中药经提取后加适量辅料配制成药液，然后加入压力容器内充入抛射剂而制成。

妇科炎症是一种常见、多发病，目前治疗这类疾病，疗效好、使用手段较方便的药物剂型为栓剂。但栓剂属于固体剂型，它在具体使用时存在一些问题，栓剂在阴道内有一软化、溶解过程，发挥药效缓慢，而且药物分散不均匀，散布面窄；栓剂在使用时用手操作，不但易污染药物，而且可能产生交叉感染；另外使用栓剂，患者体内有异物感，会给患者带来不适。

泡沫剂克服了栓剂的缺点，可使药物在阴道腔内分布均匀，涂布面广，药物吸收迅速，能有效地渗入阴道粘膜皱壁，发挥疗效充分，疗效好，配上一次性导管使用，不会发生药物污染和交叉感染。

现有泡沫剂均需加入抛射剂（如：三氯氟甲烷等），而通过三氯氟甲烷与乳化剂的作用产生泡沫。本发明除采用将药液灌入耐压容器并加入抛射剂，掀压阀门通过抛射剂而产生泡沫外，还通过对药物与辅料组成的筛选，优选后的药物与辅料组合置一定容器内，通过手压泡沫乳液泵（或称泡沫泵、手动泡沫发生装置）而产生泡沫，提供了一种简单、安全、价廉的泡沫剂。

发明内容

本发明的目的是提供一种治疗妇科疾病的泡沫剂及其制备方法。

本发明的另一个目的是将药物与合适的辅料配比组合，置容器内，通过手压泡沫乳液泵（或称泡沫泵、手动泡沫发生装置）而产生泡沫；或将药液灌入耐压容器并加入抛射剂，揿压阀门通过抛射剂而产生泡沫。

泡沫剂是一种乳浊液型气雾剂，是指含药物、抛射剂（常用有三种：三氯氟甲烷、二氯二氟甲烷、二氯四氟乙烷）在乳化剂的作用下经乳化制的乳浊型气雾剂。我国已批准有少数几个药物泡沫剂如“妇得康泡沫剂、保妇康泡沫剂”，但但现已批准生产的泡沫剂均是以氯氟化碳类物质作为抛射剂；泡沫乳液泵^[1]在我国已获多项实用新型专利，辛苯醇醚是一种常用的通过杀灭精子而避孕药物，我们通过对克林霉素磷酸酯与乳化剂辅料的优选，并将优化后的克林霉素磷酸酯与乳化剂药物组合放入容器内，通过手压泡沫乳液泵（或称泡沫泵、手动泡沫发生装置）产生泡沫，为临床提供了一种安全、价廉的新型泡沫剂和一种简便的泡沫剂制备工艺。

1. 制备工艺的优化研究

1.1 实验设计

克林霉素磷酸酯在水中易溶，药物含量一般为 10~20%，为保持溶液的稳定性和均一性，需要加入增溶剂。水溶液中增溶剂多为非离子型表面活性剂，常用的有吐温类和聚氧乙烯脂肪酸酯类。因为吐温类既有增溶的作用，又有发泡的作用，故我们选聚山梨酯-80 为增溶剂。泡沫剂常用的发泡剂有十二烷基硫酸钠、磺酸钠，阴道用药 pH 以酸性为宜，为降低刺激性，我们选用十二烷基硫酸钠为发泡剂。溶液稠度不够，将直接影响发泡效果，我们选用甘油为增稠剂，且其对皮肤保湿、滋润、延长药物局部药效等作用。因此，我们将聚山梨酯-80、十二烷基硫酸钠、甘油的用量作为考察因素，研究上述辅料与药物的配比，及

其组合物通过乳液泵发泡的最佳配比和制备工艺，以下用正交表 L9（3⁴）进行实验，表头设计见表 1。

表 1 表头设计

因素 样号	A 聚山梨酯-80 用 量（%）	B 十二烷基硫酸 钠用量（%）	C 甘油用量（%）	D
1	0.5	0.1	5	
2	0.8	0.3	10	
3	1	0.5	15	

1.2 考察指标及方法

泡沫剂主要指标之一为发泡量和泡沫持续时间，因此我们对不同实验号样品的发泡量和泡沫持续时间进行比较。

发泡量：取 25ml 量杯，喷入本品 1g，观察泡沫体积（ml）。同时观察产生泡沫后，维持 80%泡沫量所需的时间（mim）。

1.3 正交实验法

取克林霉素磷酸酯 10g，按 L9（3⁴）正交表中的实验号安排，分别加水适量与聚山梨酯-80 混匀，使溶解，再分别加入甘油、十二烷基硫酸钠，并加水至约 95g，搅拌使溶解，加水至 100g，混匀，调 pH 值，滤过，灌入容器内，旋盖上泡沫乳液泵，通过手压乳液泵产生泡沫，即得，结果见表 2。

表 2 正交实验结果

因素 样号	A 聚山梨酯-80 用量（%）	B 十二烷基硫 酸钠用量（%）	C 甘油用 量（%）	D	发泡量 （ml）	泡沫持 续时间 （mim）
1	1	1	1	1	3.01	9.5
2	1	2	2	2	4.76	16.0
3	1	3	3	3	7.39	17.0
4	2	1	2	3	4.17	17.5
5	2	2	3	1	5.93	17.5
6	2	3	1	2	6.43	14.5
7	3	1	3	2	5.76	16.5
8	3	2	1	3	5.04	13.0

	9	3	3	2	1	6.68	18.0
发 泡 量	K ₁	15.16	12.94	14.48	15.62	Σ yi=49.17	CT=268.632
	K ₂	16.53	15.73	15.61	16.95		
	K ₃	17.48	20.5	19.08	16.6		
	R	2.32	7.56	4.6	1.33		
泡 沫 持 续 时 间	K ₁	42.5	43.5	37	45	Σ yi=139.5	CT=2162.25
	K ₂	49.5	46.5	51.5	47		
	K ₃	47.5	49.5	51	47.5		
	R	7	6	14.5	2.5		

表 3 发泡量的方差分析

误差来源	SS	F	S	F 值	显著性
A	0.91	2	0.45	2.9	*
B	9.74	2	4.87	30.7	
C	3.83	2	1.92	12.1	
D (误差)	0.32	2	0.16		

表 4 泡沫持续时间的方差分析

误差来源	SS	F	S	F 值	显著性
A	8.67	2	4.33	7.4	*
B	6.00	2	3.00	5.1	
C	45.17	2	22.58	38.7	
D (误差)	1.17	2	0.58		

注：F_{0.05}(2, 2)=19.0 F_{0.01}(2, 2)=99.0 “*” 有显著性差异 “**” 有极显著性差异

从发泡量的 K 值直观分析，因素 B（十二烷基硫酸钠用量）对发泡量有明显影响，其次为甘油用量；方差分析结果显示，因素 B 是影响发泡量的主要因素；从泡沫持续时间子 K 值直观分析，因素 D（甘油的用量）对泡沫持续时间有明显影响，其次为甘油用量；方差分析结果显示，因素 D 是影响泡沫持续时间的的主要因素；综上所述，拟采用 A₂B₃C₂ 的配比方案，即用 0.8%的聚山梨酯-80、0.5%的十二烷基硫酸钠、10%的甘油。

2 验证性实验

取克林霉素磷酸酯 10g，按表 5 的实验安排，分别加水适量与聚山梨酯-80

混匀，使溶解，再分别加入甘油、十二烷基硫酸钠，并加水至约 95g，搅拌使溶解，加水至 100g，混匀，调 pH 值，滤过，灌入容器内，旋盖上泡沫乳液泵，通过手压乳液泵产生泡沫，即得，结果见表 5。

表 5 验证实验的结果

样品号	克林霉素磷酸酯	聚山梨酯-80	十二烷基硫酸钠	甘油	制成总量	发泡量	泡沫持续时间
样品 1	10g	0.8g	0.5g	10g	100g	7.5ml	19min
样品 2	10g	0.8g	0.5g	10g	100g	7.8ml	20 min
样品 3	10g	0.8g	0.5g	10g	100g	7.2ml	18 min

从表 5 中的药物与辅料配比制成的泡沫剂测和数据可以看出，发泡量和泡沫持续时间与正交实验中药物与辅料最佳配比方案所得的数据基本吻合，故正交实验所确定的药物与辅料最佳配比合理。

3. 中试放大 实施例 1：按上述研究结果，取克林霉素磷酸酯 100g，十二烷基硫酸钠 5g、甘油 100g、聚山梨酯-80 8g、加水共制成 1000g。取上述克林霉素磷酸酯原料，加水适量与聚山梨酯-80 混匀，使溶解，再分别加入甘油、十二烷基硫酸钠，并加水至约 950g，搅拌使溶解，加水至 1000g，混匀，调 pH 值，滤过，灌入容器内，旋盖上泡沫乳液泵（或称泡沫泵、手动泡沫发生装置），通过手压乳液泵产生泡沫，或通过加入抛射剂产生泡沫，即得。

实施例 2：按上述研究，取克林霉素磷酸酯 150g，十二烷基硫酸钠 5g、甘油 100g、聚山梨酯-80 8g、加水共制成 1000 g。取上述克林霉素磷酸酯原料，加水适量与聚山梨酯-80 混匀，使溶解，再分别加入甘油、十二烷基硫酸钠，并加水至约 950g，搅拌使溶解，加水至 1000g，混匀，调 pH 值，滤过，灌入容器内，旋盖上泡沫乳液泵（或称泡沫泵、手动泡沫发生装置），通过手压乳液泵产生泡沫，或通过加入抛射剂产生泡沫，即得。

实施例 3：按上述研究，取克林霉素磷酸酯 200g，十二烷基硫酸钠 5g、甘

油 100g、聚山梨酯-80 8g、加水共制成 1000 g。取上述克林霉素磷酸酯原料，加水适量与聚山梨酯-80 混匀，使溶解，再分别加入甘油、十二烷基硫酸钠，并加水至约 950g，搅拌使溶解，加水至 1000g，混匀，调 pH 值，滤过，灌入容器内，旋盖上泡沫乳液泵（或称泡沫泵、手动泡沫发生装置），通过手压乳液泵产生泡沫，或通过加入抛射剂产生泡沫，即得。

使用方法；本品在使用前取备用导管（导管为一次性使用，每次使用更换一个）插入泵头出口，药瓶经充分振摇均匀后，轻轻将导管插入阴道腔内，挤压将药液压出泡沫。

参考文献

1. 国家专利知识产权局，实用新型专利说明书（专利号：94214403.1手动泡沫发生装置；200520063695.4泡沫泵；200620109913.8泡沫泵；01257855.x一种泡沫乳液泵；01256302.1泡沫乳液泵；00201711.3一种泡沫型给药装置；99201003.9泡沫乳液泵；）