



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101491541 B

(45) 授权公告日 2011.05.11

(21) 申请号 200910037397.0

A61P 15/02(2006.01)

(22) 申请日 2009.02.25

审查员 左丽

(73) 专利权人 中山大学

地址 510275 广东省广州市海珠区新港西路
135 号

(72) 发明人 吴传斌 陈美婉

(74) 专利代理机构 广州三环专利代理有限公司

44202

代理人 郝传鑫

(51) Int. Cl.

A61K 33/38(2006.01)

A61K 9/12(2006.01)

A61K 47/36(2006.01)

A61P 15/00(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 5 页

(54) 发明名称

一种妇女用温敏凝胶型纳米银泡沫气雾剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种妇女用温敏凝胶型纳米银泡沫气雾剂,含有凝胶体系和均匀混合于所述凝胶体系中的抛射剂二甲醚,所述凝胶体系中含有纳米银胶粒,温敏高分子聚合物和稀释剂。所述抛射剂二甲醚的体积比为所述凝胶体系的 8%~15%。本发明的温敏凝胶型纳米银泡沫气雾剂使用时喷出物为泡沫,能够深度给药,药物到达病灶后能迅速膨胀并与病灶全面接触,在腔道内分散均匀,渗透充分;同时在受药部位特殊的生理环境下形成半固体状的凝胶,附着性强,便于阴道粘膜吸收而发挥作用,有效地提高了患者的顺应性和纳米银的生物利用度,其使用方便、疗效确切、且无药物依赖性。

1. 一种妇女用温敏凝胶型纳米银泡沫气雾剂,含有凝胶体系和均匀混合于所述凝胶体系中的抛射剂二甲醚,所述抛射剂二甲醚的体积比为所述凝胶体系的8%~15%,所述凝胶体系中含有纳米银胶粒,温敏高分子聚合物和稀释剂。

2. 如权利要求1所述的妇女用温敏凝胶型纳米银泡沫气雾剂,其特征在于:

所述纳米银胶粒的粒径80%在10nm以下,纳米银胶粒的含量为300~400ppm。

3. 如权利要求1所述的妇女用温敏凝胶型纳米银泡沫气雾剂,其特征在于,所述的温敏高分子聚合物为波洛沙姆407和波洛沙姆188。

4. 如权利要求3所述的妇女用温敏凝胶型纳米银泡沫气雾剂,其特征在于,所述波洛沙姆407的重量百分含量为18%-22%;所述波洛沙姆188的重量百分含量为3%-9%。

5. 如权利要求4所述的妇女用温敏凝胶型纳米银泡沫气雾剂,其特征在于,所述波洛沙姆407的重量百分含量为20%;所述波洛沙姆188的重量百分含量为6%。

6. 如权利要求1所述的妇女用温敏凝胶型纳米银泡沫气雾剂,其特征在于还含有保湿剂,所述保湿剂至少包含甘油、丙二醇中的一种。

7. 如权利要求1所述的妇女用温敏凝胶型纳米银泡沫气雾剂,其特征在于还含有防腐剂,所述防腐剂至少包含尼泊金乙酯,苯甲酸,苯甲酸钠中的一种。

8. 一种制备如权利要求1-7中任意一项所述纳米银泡沫气雾剂的方法,该方法包括纳米银温敏凝胶体系的制备以及将抛射剂二甲醚罐装至制备好的纳米银温敏凝胶体系中;

其中,纳米银温敏凝胶体系采用冷溶法制备,包含以下步骤:

步骤一、精密量取蒸馏水,将其置于冰水浴中,边搅拌边缓缓加入准确称量的波洛沙姆407和波洛沙姆188,使波洛沙姆407和波洛沙姆188颗粒被水润湿;

步骤二、将步骤一中混合液在4℃的冰箱中保存,直至得到澄清,无团块,分散均匀的溶液。

步骤三、向步骤二中溶液中加入纳米银胶体,甘油,尼泊金乙酯;搅拌混合均匀,形成凝胶状,分装即可。

一种妇女用温敏凝胶型纳米银泡沫气雾剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于治疗 and 防治妇科疾病药物及其制备方法,尤其涉及一种妇女用温敏凝胶型纳米银泡沫气雾剂及其制备方法。

背景技术

[0002] 纳米银是伴随着纳米技术和纳米材料研究的兴起而应运而生的一种超微尺寸材料(通常10~100nm),由于量子效应、小尺寸效应和宏观隧道效应,具有很强活性和组织渗透力,其杀菌作用远远强于普通银和银离子。研究表明纳米银粒的抗菌性能尤其对致病的杆菌、球菌、丝菌的杀灭作用远远大于传统的银离子杀菌剂,如硝酸银和磺胺嘧啶银。另外,从纳米银的抗菌机理分析,由于纳米尺度的金属银的表面电子特性,它可以与细菌的蛋白质分子上的巯基、胺基等吸电子基团形成配体,从而进一步增强了抗菌效果。其抗菌原理为,金属银离子与细菌接触后,Ag⁺会与细菌体蛋白酶上的巯基(-SH)结合,使细胞的蛋白酶丧失活性,造成细胞固有成分被破坏,产生功能障碍而死亡,因而细菌的生长和繁殖便得到抑制,因此,纳米银能够全面充分接触并攻击病原体,从而发挥更大的生物效应,因此纳米银微粒具备超强的抗菌能力,可杀死细菌、真菌、支原体、衣原体等致病微生物。此外,纳米银又是非抗生素类杀菌剂,细菌对银离子不产生耐药性。纳米银除了广谱、抑菌杀菌作用强、促进组织修复与再生、安全、毒副作用小之外,还具有不影响阴道正常菌群和酸碱度、养护阴道微环境的作用。因此纳米银作为妇科疾病的治疗药物具有具有安全性高,抗菌范围广,无毒副作用,持续杀菌时间长等优点。

[0003] 目前上市的纳米银剂型主要有片剂和普通凝胶剂。凝胶型为当前纳米银最为常见的剂型,市场上也有很多相关产品。然而,很多厂家所开发的纳米银凝胶为普通凝胶型,其使用方法睡前去除纳米银凝胶前端的保护帽,将装有凝胶的给凝胶器缓慢插入阴道深部,利用助推杆将凝胶推入阴道这种方式。中国专利(专利号CN1672689A,公开日2005年9月28日)公开了一种治疗妇女下生殖道感染的外用抗菌纳米银凝胶,它可以通过阴道给药,作为治疗妇科阴道炎,宫颈炎或混合感染的药物,可以作为治疗皮肤科或外科感染的药物,还可以作为化妆品中的抗菌成分。这种直接以半固体形式给药,在阴道深部融化或软化,患者顺应性差,且可能引起药物的首过效应。此外,体温下,黏度和黏附性较差,阴道给药后,取出给药器时凝胶有一定泄漏,造成了凝胶黏附性差,滞留时间短,生物利用度低等问题,难于达到理想的治疗效果。

[0004] 中国专利(专利号CN1857309A,公开日2005年9月28日)公开了一种妇女用纳米银喷剂及其制备方法,通过在纳米银喷剂中加入起泡剂,以延长药物在病灶部位的作用时间,获得较好的疗效,然而该专利中所公开的纳米银喷剂至少存在以下缺点:

[0005] 该专利中纳米银喷剂使用的抛射剂选用二氯二氟甲烷、二氯四氟乙烷、丙烷、丁烷的一种或者其混合物,其中二氯二氟甲烷、二氯四氟乙烷为氯氟烷烃(CFC)类化合物,会对大气臭氧层的破坏,不环保,相关国际公约要求禁用;而丙烷、丁烷则存在其沸点低,易燃等缺点,不适于用作药物的抛射剂。

[0006] 由于该专利中纳米银喷剂不具有凝较特性,喷剂仅通过泡沫的形式实现与病灶部位结合,并能与受药部位形成比较稳固的结合,以提高药物作用时间,增强药效。

发明内容

[0007] 有鉴于此,本发明所要解决的问题在于提供一种妇女用温敏凝胶型纳米银泡沫气雾剂,通过在纳米银温敏凝胶中加入抛射剂二甲醚,克服了传统阴道中药物滞留时间短的缺点,并使纳米银均匀分布和持久滞留在阴道的炎症病变部位处,能够在保证环保的条件下,延长了药物的作用时间,提高了纳米银的生物利用度。

[0008] 为了解决以上技术问题,一方面,本发明的具体实施方式中提供了一种妇女用温敏凝胶型纳米银泡沫气雾剂,含有凝胶体系和均匀混合于所述凝胶体系中的抛射剂二甲醚,所述凝胶体系中含有纳米银胶粒,温敏高分子聚合物和稀释剂。

[0009] 其中,所述抛射剂二甲醚的体积比为所述凝胶体系的 8%~15%。

[0010] 所述纳米银胶粒的粒径 80% 在 10nm 以下,优选地,纳米银胶粒的含量为 300~400ppm。

[0011] 所述的温敏高分子聚合物为波洛沙姆 407 和波洛沙姆 188。优选地,所述波洛沙姆 407 的重量百分含量为 18%~22%;所述波洛沙姆 188 的重量百分含量为 3%~9%。更优选地,所述波洛沙姆 407 的重量百分含量为 20%,所述波洛沙姆 188 的重量百分含量为 6%。

[0012] 相应地,本发明的妇女用温敏凝胶型纳米银泡沫气雾剂还含有保湿剂,所述保湿剂优选为甘油、丙二醇中的一种或者其混和物。

[0013] 优选地,为了延长药物的保质期,本发明的妇女用温敏凝胶型纳米银泡沫气雾剂还含有防腐剂,所述防腐剂优选为尼泊金乙酯,苯甲酸,苯甲酸钠中的一种或者其混和物。

[0014] 另一方面,本发明的实施例提供了一种制备纳米银泡沫气雾剂的方法,该方法包括纳米银温敏凝胶体系的制备以及将抛射剂二甲醚罐装至制备好的纳米银温敏凝胶体系中;

[0015] 其中,纳米银温敏凝胶体系采用冷溶法制备,包含以下步骤:

[0016] 步骤一、精密量取蒸馏水,将其置于冰水浴中,边搅拌边缓缓加入准确称量的波洛沙姆 407 和波洛沙姆 188,使波洛沙姆 407 和波洛沙姆 188 颗粒被水润湿;

[0017] 步骤二、将步骤一中混合液在 4℃ 的冰箱中保存,直至得到澄清,无团块,分散均匀的溶液。

[0018] 步骤三、向步骤二中溶液中加入纳米银胶体,甘油,尼泊金乙酯;搅拌混合均匀,形成凝胶状,分装即可。

[0019] 根据本发明公开的技术方案,通过对细菌性阴道炎常见菌如金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌和铜绿假单胞菌的抑菌作用研究,表明其在治疗细菌性阴道炎时的良好效果。

[0020] 本发明的抗菌机理如下:

[0021] 1、纳米银通过把菌体中赖以生存的酶中的 -SH 基团转换成 -S_{Ag},使酶丧失活性,导致病菌死亡,且其生成物是酶 -S_{Ag} 和 H₂O,不存在二次致病因素。

[0022] 2、纳米银和细菌细胞壁上的肤聚糖结合,阻断氧从细菌细胞外进入细胞内,使细菌无法代谢死亡。

[0023] 3、纳米银和病原体的 DNA 结合,阻止病菌复制时 DNA 双链分离,从而杀灭病原体。

[0024] 基于以上抗菌机理,本发明的产品,对治疗妇女下生殖道感染,如:阴道炎,宫颈炎或混合感染等,具有优异的疗效,可以通过阴道直接给药,由于本发明的纳米银的粒径 80% 在 10nm 以下,分布窄,比表面积大,所以使处于表面层的原子数迅速增加,导致原配位不足,不饱和键外露增多,原子的表面能增高,所以具有极强的化学活性,加上粒径小,所以渗透性好,可以直接作用于患处,广谱抗菌,对革兰氏阳性细菌,革兰氏阴性细菌,真菌、滴虫等多种病原体都有较强的抑制或杀灭作用,并且无毒性,无过敏性,无刺激性。所以本发明的产品起效快,疗效好,无毒副作用,且不影响阴道正常菌群和阴道酸碱度,杀菌作用不受 PH 值影响。

[0025] 另外本发明的温敏凝胶型纳米银泡沫气雾剂结合了纳米银温敏凝胶与抛射剂二甲醚的优点。一方面,二甲醚作为抛射剂具有压力适宜、低毒性、水溶性和醇溶性好的优点,使其作为气雾剂具有推进剂和溶剂的双重功能,而且,二甲醚不污染环境,不会出现如 CFC 化合物对臭氧破坏的弊端。使用时,喷出物是泡沫,药物到达病灶后迅速膨胀,药物与病灶全面接触,在腔道内分散均匀,涂布面广,药物能有效地渗入黏膜皱襞。

[0026] 另一方面,发明的温敏凝胶型纳米银泡沫气雾剂,将生物黏附性好和生物相容性良好波洛沙姆 407 和波洛沙姆 188 的温敏高分子聚合物作为载体,当药物以泡沫喷剂的形式喷洒均匀喷洒到受药部位后,在阴道特殊的生理环境下形成半固体状的凝胶,增加了患者的顺应性;使纳米银均匀分布和持久滞留在阴道的炎症病变部位处,大大延长了药物的作用时间,提高了纳米银的生物利用度。该凝胶不产生耐药性,不需联合用药,用药方便,既对正常粘膜组织起滋润和保护作用,又修复受损的炎症粘膜组织,最大限度的发挥了纳米银的广谱杀菌效果。

具体实施方式

[0027] 以下结合具体实施例对本发明进行进一步的描述。

[0028] 实施例 1

[0029] 温敏凝胶型纳米银泡沫气雾剂的制备 1:

[0030] 按以下步骤及相应的组分比例配制温敏凝胶型纳米银泡沫气雾剂:

[0031] 步骤一、准确量取蒸馏水,将其置于冰水浴中,边搅拌边缓缓加入准确称量的波洛沙姆 407 和波洛沙姆 188,使波洛沙姆 407 和波洛沙姆 188 颗粒被水润湿;

[0032] 步骤二、将步骤一中混合液在 4℃ 的冰箱中保存,直至得到澄清,无团块,分散均匀的溶液。

[0033] 步骤三、向步骤二中溶液中加入纳米银胶体,甘油,尼泊金乙酯;搅拌混合均匀,形成凝胶状。

[0034] 其中各组分的配比为:

[0035] 纳米银胶体 175mL

[0036] 波洛沙姆 407 200g

[0037] 波洛沙姆 188 60g

[0038] 甘油 10g

[0039] 尼泊金乙酯 1g

[0040] 加蒸馏水定容至 1000mL

[0041] 步骤四、分装,并罐装占上述定容后的凝胶体系体积比 10%的抛射剂二甲醚。

[0042] 本实施例中纳米银胶体,可以是外购的,生产厂家是韩国 NANUX. INC 公司,其含纳米银粒径纳米银的粒径 80%在 10nm 以下,纳米银浓度为 2000ppm。

[0043] 以上配比中,为了得到澄清,无团块,分散均匀的溶液,4℃的冰箱中保存的时间在 24 小时以上;同时,为了得到澄清,无团块,分散均匀的溶液,4℃的冰箱中保存的时间在 24 小时以上。

[0044] 实施例 2

[0045] 温敏凝胶型纳米银泡沫气雾剂的制备 2:

[0046] 按实施例 1 中的步骤配制温敏凝胶型纳米银泡沫气雾剂,各组分的配比调节为:

[0047] 纳米银胶体 175mL

[0048] 波洛沙姆 407 200g

[0049] 波洛沙姆 188 90g

[0050] 甘油 10g

[0051] 尼泊金乙酯 1g

[0052] 加蒸馏水定容至 1000mL

[0053] 在步骤四罐装体积比为 8%的抛射剂二甲醚,配制过程中所用到的各种组分的来源与实施例 1 相同。

[0054] 实施例 3

[0055] 温敏凝胶型纳米银泡沫气雾剂的制备 3:

[0056] 按实施例 1 中的步骤配制温敏凝胶型纳米银泡沫气雾剂,各组分的配比调节为:

[0057] 纳米银胶体 175mL

[0058] 波洛沙姆 407 220g

[0059] 波洛沙姆 188 90g

[0060] 甘油 10g

[0061] 尼泊金乙酯 1g

[0062] 加蒸馏水定容至 1000mL

[0063] 在步骤四罐装体积比为 15%的抛射剂二甲醚,配制过程中所用到的各种组分的来源与实施例 1 相同。

[0064] 实施例 4

[0065] 温敏凝胶型纳米银泡沫气雾剂纳米银含量测定方法的建立:

[0066] 采用原子吸收光谱(AAS)测定凝胶中纳米银的含量。通过线性范围的确定,精密度(RSD),稳定性,回收率等试验考察,验证了该方法测定纳米银含量准确可行。

[0067] 取按照实施例 1 的方法配制的三批样品,分别精确称取纳米银凝胶 0.3g 溶解于 25mL 容量瓶中,用蒸馏水稀释至刻度,摇匀后采用原子吸收光谱(AAS)测定凝胶中纳米银的含量,其结果列于表 2 中。

[0068] 表 2 样品含量测定结果 (n = 3)

[0069]

样品名称	测定值(ppm)	RSD(%)	相当于标示量(%)
样品 1	4.5515	0.8	108.37
样品 2	4.3283	0.2	103.05
样品 3	4.5211	0.1	107.65

[0070] 从表 2 可见,温敏凝胶型纳米银泡沫气雾剂中纳米银的含量与标识量相当,说明实施例 1 中的温敏凝胶型纳米银泡沫气雾剂中纳米银有很好稳定性。

[0071] 实施例 5

[0072] 温敏凝胶型纳米银泡沫气雾剂抑菌作用的研究:

[0073] 在本实施例中按照中华人民共和国卫生部 2002 版“消毒技术规范”对本发明的温敏凝胶型纳米银泡沫气雾剂进行抑菌作用评估。

[0074] 对按照实施例 1 中方法和组分制备的阴道用纳米银靶向温敏喷雾凝胶进行以下体外抑菌研究,其结果列于表 3 中。

[0075] 表 3 不同浓度的温敏凝胶型纳米银泡沫气雾剂的抑菌环测定结果

[0076]

组别 (浓度C: PPM)	抑菌环直径(mm)		
	金黄色葡萄球菌	大肠埃希菌	铜绿假单胞菌
0	0.0	0.0	0.0
50	10.5	7.9	8.9
100	13.2	8.2	10.9
200	15.0	9.3	12.1
400	16.8	10.0	14.2

[0077] 从以上抑菌实验研究可以看出,本发明所制备的温敏凝胶型纳米银泡沫气雾剂具有广谱的抗菌性和长效性,对引起常见妇科病的细菌或真菌具有良好的杀灭作用,且符合中华人民共和国卫生部 2002 版“消毒技术规范”的要求。

[0078] 以上所述是本发明的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也视为本发明的保护范围。