

[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 200810029201.9

[51] Int. Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 33/38 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61P 15/02 (2006.01)

[43] 公开日 2010年1月6日

[11] 公开号 CN 101618009A

[22] 申请日 2008.7.3

[21] 申请号 200810029201.9

[71] 申请人 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

代理人 郝传鑫

权利要求书2页 说明书8页

[54] 发明名称

一种阴道用纳米银靶向温敏喷雾凝胶及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种阴道用纳米银靶向温敏喷雾凝胶及其制备方法，所述纳米银靶向温敏喷雾凝胶由纳米银溶液、温敏高分子聚合物波洛沙姆 407 以及波洛沙姆 188、甘油、尼泊金乙酯和蒸馏水搅拌均匀制成的。采用本发明的纳米银靶向温敏喷雾凝胶可以在室温下以液体方式靶向喷入阴道中，在阴道的生理环境下形成半固体状的凝胶，并均匀分布和持久滞留在阴道的炎症病变部位，能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、一种阴道用纳米银靶向温敏喷雾凝胶，含有纳米银胶粒，温敏高分子聚合物和稀释剂，所述纳米银胶粒的粒径80%在10nm以下。
- 2、如权利要求1所述的阴道用纳米银靶向温敏喷雾凝胶，其特征在于：所述纳米银胶粒的含量为300~400ppm。
- 3、如权利要求1所述的阴道用纳米银靶向温敏喷雾凝胶，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所述的阴道用纳米银靶向温敏喷雾凝胶，其特征在于：所述波洛沙姆407的重量百分含量为18%-22%。
- 5、如权利要求4所述的阴道用纳米银靶向温敏喷雾凝胶，其特征在于：所述波洛沙姆407的重量百分含量为20%。
- 6、如权利要求3所述的阴道用纳米银靶向温敏喷雾凝胶，其特征在于：所述波洛沙姆188的重量百分含量为3%-9%。
- 7、如权利要求6所述的阴道用纳米银靶向温敏喷雾凝胶，其特征在于：所述波洛沙姆188的重量百分含量6%。
- 8、如权利要求1所述的阴道用纳米银靶向温敏喷雾凝胶，其特征在于还含有保湿剂甘油。
- 9、如权利要求1所述的阴道用纳米银靶向温敏喷雾凝胶，其特征在于还含有防腐剂尼泊金乙酯。

10、一种纳米银靶向温敏喷雾凝胶的制备方法，该方法采用冷溶法制备凝胶溶液，其特征在于包含以下步骤：

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。

一种阴道用纳米银靶向温敏喷雾凝胶及其制备方法

技术领域

本发明涉及妇科疾病防治技术领域，尤其涉及一种阴道用纳米银靶向温敏喷雾凝胶及其制备方法。

背景技术

银在生物医学领域有广泛的应用，1893年，C. Von Nageli 经过系统的研究，首次报道了金属(尤其是银)对细菌和其它低等生物的致死效应，使银有可能成为一种消毒剂。而作为金属银的一种特殊形态的纳米银粉体，是指粒径在 1~100 nm 之间的金属银微粒组成的粉体。由于其颗粒极其微小，表面积较大，使其具有显著的表面效应、量子尺寸效应和量子隧道效应，因而纳米银具有超强的活性及更强的组织渗透性，其杀菌作用是普通银的数百倍。另外，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。

近年来，细菌性阴道炎 (Bacterial vaginosis, 简称 BV) 是被确定为与性传播有关的疾病，是广大妇女的常见病、多发病，且随着性病病原体感染谱变化，其发病率有逐年上升的趋势。目前临床上的治疗主要有口服和阴道局部给药两种方式。口服抗生素，达到阴道局部的浓度较低，难以达到有效的抗菌效果，且抗生素及其代谢产物对全身会产生毒副作用。阴道局部给药优于口服给药，局部浓度高，抗菌效果好，毒副作用低。到目前为止，无论是口服给药还是阴道局部给药，没有一种抗生素能同时杀死这些致病菌。临床上需联合给药，而

联合给药副作用大，用药不方便，费用高，抗生素产生耐药性，治疗时短期内有效，但停药后容易复发。

随着抗生素的细菌耐药性日益严重，纳米银在消毒杀菌领域的研究和应用受到了广泛的关注。研究表明，纳米银具有强大抑菌、杀菌作用及其广谱的抗菌活性，且由于量子效应、小尺寸效应和具有极大的比表面积，因而具有传统无机抗菌剂无法比拟的抗菌效果。目前上市的纳米银剂型主要有片剂、普通凝胶剂和喷剂。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。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，然而该喷剂通过泡沫的形式实现与病灶部位结合，其结合不够紧密，同时泡沫形式也容易导致结合不均匀，而且还易使患者产生不适。

发明内容

鉴于以上现有技术的不足，本发明的目的在于提供一种阴道用纳米银靶向温敏喷雾凝胶，主要用于治疗妇女细菌性阴道炎，克服了传统阴道中药物滞留时间短的特点，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。

本发明的目的还在于提供一种阴道用纳米银靶向温敏喷雾凝胶，将生物黏附性和生物相容性良好的温敏高分子聚合物作为载体，使纳米银室温下以液体

方式靶向喷入阴道中，在阴道的生理环境下形成半固体状的凝胶，增加了患者的顺应性。

为了达到以上技术效果，一方面，本发明的具体实施方式中提供了一种阴道用纳米银靶向温敏喷雾凝胶，含有纳米银胶粒，温敏高分子聚合物和稀释剂，所述纳米银胶粒的粒径 80%在 10nm 以下。优选地，所述纳米银胶粒的含量为 300 ~ 400ppm。

其中，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%，更优选地，所述波洛沙姆 407 的重量百分含量为 20%。

优选地，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 188 的重量百分含量 6%。

相应地，在本发明的较佳实施例中阴道用纳米银靶向温敏喷雾凝胶还含有保湿剂甘油和防腐剂尼泊金乙酯。

另一方面，本发明的实施例提供了一种纳米银靶向温敏喷雾凝胶的制备方法，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，甘油，尼泊金乙酯；搅拌混合均匀，形成凝胶状，分装即可。

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。将本发明的阴道用纳米银靶向温敏喷雾凝胶在室温下以液体方式靶向喷入阴道中，在阴道的生理环境下形成半固体状的凝胶，并均匀分布和持久滞留在阴道的炎症病变部位，提高了患者的顺应性和纳米银的生物利用度，

从而在使用方便的前提下，达到疗效确切且无药物依赖性的效果。

本发明的抗菌机理如下：

1.纳米银通过把菌体中赖以生存的酶中的一SH 基团转换成—SAg，使酶丧失活性，导致病菌死亡，且其生成物是酶—SAg 和 H₂O，不存在二次致病因素。

2.纳米银和细菌细胞壁上的肽聚糖结合，阻断氧从细菌细胞外进入细胞内，使细菌无法代谢死亡。

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。

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。

另外，本发明还结合了温敏凝胶的优点和纳米银的特点，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，使纳米银凝胶室温下以液体方式靶向喷入阴道中，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

以下结合具体实施例对本发明进行进一步的描述。

实施例 1

阴道用纳米银靶向温敏喷雾凝胶基质的优化组合:

对选定的聚合物波洛沙姆 407 和波洛沙姆 188 按质量分别为 18g 和 3g, 18g 和 6g, 18g 和 9g, 20g 和 3g, 20g 和 6g, 20g 和 9g, 22g 和 3g, 22g 和 6g, 22g 和 9g, 混合后加至 100ml 水中, 充分搅拌使其完全溶胀, 在 4℃ 的冰箱中保存, 直至得到澄清, 无团块, 分散均匀的溶液, 即得样品; 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。

将得到的样品加热, 测定样品各自不同的相变温度, 其结果见表 1。

表 1 相变温度的测量结果 (单位: °C)

波洛沙姆 407 (%)	波洛沙姆 188 (%)		
	3	6	9
18	42.5 ± 0.5	41.2 ± 0.5	41.5 ± 0.3
20	33.4 ± 0.4	36.8 ± 0.3	37.4 ± 0.3
22	28.1 ± 0.5	24.0 ± 0.4	35.2 ± 0.5

表 1 中的测量结果表明, 选择波洛沙姆 407 占凝胶重量比的 20% 和波洛沙姆 188 占凝胶重量比的 6% 的组合, 相变温度为 36.8 ± 0.3 °C, 最接近体温, 为优化组合。同时考虑到需要添加的微量纳米银胶粒和少量添加剂并不会对阴道用纳米银靶向温敏喷雾凝胶的相变温度产生明显的影响, 即选择此高分子化合物的组合为阴道用纳米银靶向温敏喷雾凝胶优化组合。

实施例 2

阴道用纳米银靶向温敏喷雾凝胶的制备:

按以下步骤及相应的组分比例配制阴道用纳米银靶向温敏喷雾凝胶:

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;

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。

其中各组分的配比为：

纳米银胶体	175mL
波洛沙姆 407	200g
波洛沙姆 188	60g
甘油	10g
尼泊金乙酯	1g
加蒸馏水定容至	1000mL

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。

以上配比中采用了实施例 1 中优化的纳米银靶向温敏喷雾凝胶基质组合，该组合中选择波洛沙姆 407 占凝胶重量比的 20%和波洛沙姆 188 占凝胶重量比的 6%的组合，相变温度最接近体温。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。

另外，采用MJ-22透反射金相显微镜拍摄优化的空白凝胶和阴道用纳米银靶向温敏喷雾凝胶。可以观察到空白凝胶和纳米银靶向温敏喷雾凝胶中凝胶都呈均匀紧密的形态结构，提示纳米银药物在凝胶的形成过程中不起作用，药物在凝胶中分散均匀，含量均匀。

实施例 3

阴道用纳米银靶向温敏喷雾凝胶纳米银含量测定方法的建立：

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。

取按照实施例 2 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。

表 2 样品含量测定结果 (n=3)

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

从表 2 可见, 阴道用纳米银靶向温敏喷雾凝胶中纳米银的含量与标识量相当, 说明实施例 2 中阴道用纳米银靶向温敏喷雾凝胶中纳米银有很好稳定性。

实施例 4

阴道用纳米银靶向温敏喷雾凝胶抑菌作用的研究:

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”对本发明的阴道用纳米银靶向温敏喷雾凝胶进行抑菌作用评估。

对按照实施例 2 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抑菌研究:

(1) 纳米银靶向温敏喷雾凝胶的 MIC 和 MBC 测定结果 (见表 3 和表 4):

表3 纳米银靶向温敏喷雾凝胶最小抑菌浓度的测定结果(MIC)

试验菌	药物不同稀释度的细菌生长情况 (浓度C: ppm)										阳性对照	阴性对照
	256	128	64	32	16	8	4	2	1	0.5		
金黄色葡萄球菌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
大肠埃希菌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
铜绿假单胞菌	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-

表中“-”号表示无菌生长; “+”号表示细菌生长

表4 纳米银靶向温敏喷雾凝胶最小杀菌浓度的测定结果(MBC)

组别 (浓度 C: ppm)	金黄色葡萄球菌	大肠埃希菌	铜绿假单胞菌
纳米银温敏凝胶	1.0	2.0	2.0

(2) 纳米银靶向温敏喷雾凝胶的体外抑菌效果 (见表5):

表5 不同浓度的纳米银靶向温敏喷雾凝胶的抑菌环测定结果

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	10.75 ± 0.34	8.20 ± 0.66	9.25 ± 0.23
100	13.35 ± 0.52	8.55 ± 0.50	11.20 ± 0.42
200	15.30 ± 0.75	9.50 ± 0.43	13.20 ± 0.36
400	17.90 ± 0.55	10.35 ± 0.29	14.85 ± 0.41

从以上抑菌实验研究可以看出, 本发明所制备的纳米银靶向温敏喷雾凝胶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。

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。