



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 115252549 B

(45) 授权公告日 2023.09.08

(21) 申请号 202210817175.6
(22) 申请日 2022.07.12
(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115252549 A
(43) 申请公布日 2022.11.01
(73) 专利权人 科辉智药生物科技(无锡)有限公司
地址 214104 江苏省无锡市锡山区安镇街
道东安路88号9楼
(72) 发明人 朱振东 唐键 牛德强 龙文
杨奇
(74) 专利代理机构 深圳市瑞方达知识产权事务
所(普通合伙) 44314
专利代理师 张秋红
(51) Int.Cl.
A61K 9/10 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/44 (2017.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/46 (2006.01)
A61K 47/06 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61P 17/14 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 108201513 A, 2018.06.26
CN 111888457 A, 2020.11.06
CN 1274277 A, 2000.11.22
CN 113438952 A, 2021.09.24
CN 1713891 A, 2005.12.28
US 2674580 A, 1954.04.06

审查员 张铮

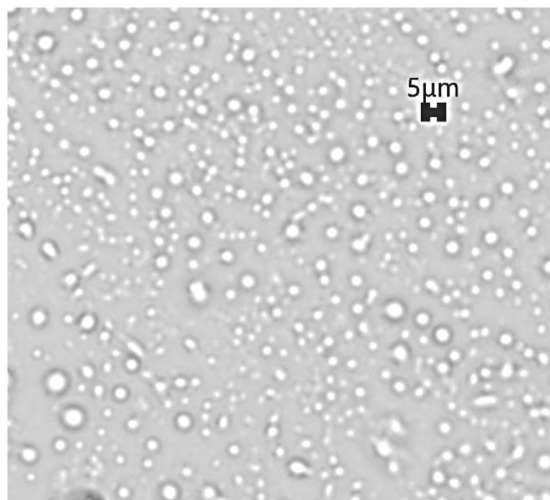
权利要求书2页 说明书11页 附图3页

(54) 发明名称

提高生发活性物质药效的组合物及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了提高生发活性物质药效的组合物及其制备方法,组合物包括稳定剂、药学上可接受的载体和悬浮在载体中的亲脂微粒,亲脂微粒包括生发活性物质、促渗剂、表面活性剂;制备方法:将生发活性物质和药学上可接受的载体加热溶解,加入水、促渗剂和稳定剂并加热搅拌得到混合物,将其余促渗剂和表面活性剂加热熔融并与混合物混合;另一组合物包括载体和分散在载体中的生发活性物质,载体包括促渗剂、表面活性剂和溶剂;另一组合物的制备方法:将生发活性物质和溶剂加热溶解,与促渗剂和表面活性剂加热熔融的混合物混合。本发明的组合物在皮肤上的渗透性较好,显著提高生发活性物质的药效;本发明的制备方法,操作较为简便,具备经济性。



1. 提高生发活性物质药效的组合物,其特征在于,由以下重量份数的材料制成:稳定剂0.5~5份、药学上可接受的载体20~80份、悬浮在所述载体中的亲脂微粒3.1~82份;

所述亲脂微粒为核壳结构或均一实体,所述亲脂微粒包括生发活性物质0.5~10份、促渗剂1.6~52份、表面活性剂1~20份;

所述促渗剂由以下重量份数的材料组成: C_{10} - C_{25} 醇0.5~25份、药学上可接受的脂0.5~5份、 C_{12} - C_{20} 烷酸0.5~12份和生姜提取物0.1~10份;所述药学上可接受的脂为羊毛脂、白凡士林、黄凡士林中的至少一种;

所述生发活性物质为米诺地尔或其药学上可接受的盐、非那雄胺中的至少一种;

所述表面活性剂为脂肪酸的 C_3 - C_6 醇酯;其中所述脂肪酸为 C_{10} - C_{22} 的饱和脂肪酸或不饱和脂肪酸;所述 C_3 - C_6 醇酯为单酯或多酯,其重量份数为1~15份;

所述稳定剂为聚乙二醇、 C_2 - C_6 一元或多元醇、十二烷基磺酸钠、EDTA二钠、吐温80、吐温60、吐温20、水溶性纤维素、卡波姆、黄原胶中的至少一种;

所述提高生发活性物质药效的组合物的制备方法,包括以下步骤,原料以重量份数计:

S1、将生发活性物质0.5~10份和药学上可接受的载体20~80份在60~100℃下加热溶解,得到第一混合物,所述生发活性物质为米诺地尔或其药学上可接受的盐、非那雄胺中的至少一种;

S2、将水20~60份、促渗剂生姜提取物0.1~10份和稳定剂0.5~5份加入S1步骤的第一混合物中,在60~100℃下以100~500rpm的转速加热搅拌,得到澄清的第二混合物;

S3、将其余促渗剂1.5~42份和表面活性剂1~20份在60~100℃下加热熔融,得到第三混合物,其余促渗剂由以下重量份数的材料组成: C_{10} - C_{25} 醇0.5~25份、药学上可接受的脂0.5~5份、 C_{12} - C_{20} 烷酸0.5~12份;

S4、在5min以内将S2步骤得到的第二混合物加入S3步骤得到的第三混合物中,同时以100~500rpm的转速搅拌5~15min,随后以4000~10000rpm的转速均质10~20min,得到具有提高生发活性物质的组合物。

2. 根据权利要求1所述的提高生发活性物质药效的组合物,其特征在于,所述促渗剂包括重量份数为0.5~15份的 C_{14} - C_{20} 醇。

3. 根据权利要求1所述的提高生发活性物质药效的组合物,其特征在于,所述促渗剂中的烷酸为十二烷酸、十四烷酸、十六烷酸、十七烷酸、十八烷酸或二十烷酸。

4. 根据权利要求1所述的提高生发活性物质药效的组合物,其特征在于,所述药学上可接受的载体为水、 C_2 - C_6 醇的至少一种,其中 C_2 - C_6 醇为一元醇或多元醇。

5. 一种提高生发活性物质药效的组合物,其特征在于,由以下重量份数的材料组成:分散在载体中的生发活性物质0.5~10份、所述载体由促渗剂15.1~100份、表面活性剂5~20份、溶剂15~30份组成;

所述促渗剂由以下重量份数的材料组成: C_{10} - C_{25} 醇5~25份、药学上可接受的脂5~50份、 C_{12} - C_{20} 烷酸5~15份和生姜提取物0.1~10份;所述药学上可接受的脂为羊毛脂、白凡士林、黄凡士林中的至少一种;

所述表面活性剂为脂肪酸的 C_3 - C_6 醇酯;其中所述脂肪酸包括 C_{10} - C_{22} 的饱和脂肪酸或不饱和脂肪酸;所述 C_3 - C_6 醇酯为单酯或多酯,其重量份数为5~12份;

所述溶剂为 C_2 - C_6 一元醇或 C_2 - C_6 多元醇;

所述生发活性物质为米诺地尔或其药学上可接受的盐、非那雄胺中的至少一种；
所述提高生发活性物质的组合物为固体或半固体膏剂。

6. 根据权利要求5所述的提高生发活性物质药效的组合物,其特征在于,所述促渗剂中的烷酸为十二烷酸、十四烷酸、十六烷酸、十七烷酸、十八烷酸或二十烷酸。

7. 一种权利要求5或6所述的提高生发活性物质药效的组合物的制备方法,其特征在在于,包括以下步骤,原料以重量份数计:

S1、将生发活性物质0.5~10份和溶剂15~30份在60~100℃下加热溶解,得到第一混合物,所述生发活性物质为米诺地尔或其药学上可接受的盐、非那雄胺中的至少一种;

S2、将促渗剂15.1~100份和表面活性剂5~20份在60~100℃下加热熔融,得到第二混合物,所述促渗剂由以下重量份数的材料组成: C_{10} - C_{25} 醇5~25份、药学上可接受的脂5~50份、 C_{12} - C_{20} 烷酸5~15份和生姜提取物0.1~10份;

S3、在5min以内将S1步骤得到的第一混合物加入S2步骤得到的第二混合物中,同时以100~500rpm的转速搅拌5~15min,随后以4000~10000rpm的转速均质10~20min,得到具有提高生发活性物质的组合物。

提高生发活性物质药效的组合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及局部外用药物技术领域,尤其涉及提高生发活性物质药效的组合物及其制备方法。

背景技术

[0002] 虽然发量减少或秃头在老年人群中被视为正常的衰老现象,不会受到特别的关注,但中青年男女群体里发生严重脱发,秃头等症状却会对个人的心理和精神产生双重的深度持续折磨。导致掉发的因素各种各样,例如精神压力,生活压力过大;疾病因素;药物因素等都可能引起严重的脱发。其中发生率较高的脱发因素是遗传性脱发,也称作雄性激素脱发。患者的毛囊和皮脂腺处分泌了过多的雄激素,过量的雄激素强烈刺激毛囊细胞收缩毛囊,从而妨碍毛发正常的代谢和生长。

[0003] 多年来,消费或患者群体对促进毛发生长或防止脱发的治疗性产品一直有强烈的实际需求。例如消费市场上充斥着大量的各种植物,草药类生发养发产品,其中生姜是有较高影响力的一类生发产品。然而,经历了严格临床研究,证实有确凿生发功效的活性物质迄今只有米诺地尔,非那雄胺等。其中,米诺地尔被开发为外用制剂,非那雄胺经由口服产生效果。因为外用制剂的便利性和低风险性,米诺地尔类外用生发产品获得了更高的市场份额。米诺地尔在国内获批的剂型有酊剂、搽剂、喷雾剂、凝胶等,在国外还有泡沫剂型。例如专利CN1154463C提供了一种米诺地尔的液体缓释生发制剂,经纯水稀释20倍后使用。专利CN100577168C提供了一种治疗脱发的米诺地尔传统乳膏制剂,油相里有高含量的硬脂酸,凡士林,液体石蜡和甘油等,乳膏在毛发处的使用便利性降低,尤其是润肤性较差,油腻感重,不利于患者长期使用。专利CN106659647B提供了一种含有米诺地尔的液体囊泡悬浮在液体载体里。

[0004] 占据市场首位的是米诺地尔酊剂,含有大量丙二醇和乙醇,对皮肤有强烈的刺激作用,有较高的皮肤过敏和头屑发生率。搽剂跟酊剂类似,只是使用方式存在些许区别,况且都是液体制剂,在皮肤上的滞留性较差,活性成分的生物利用度低。喷雾剂是在酊剂的基础上增加了抛射剂,用药精准度低。凝胶剂型是在酊剂的基础上增加了凝胶组分,期望通过增加在给药部位的留置时间来提高药物利用度,但内含的皮肤刺激组分没有根本性改善。

发明内容

[0005] 本发明要解决的技术问题在于,针对现有技术中,市场上最普遍的酊剂的生发药物的利用度或药效还有进一步改善的空间,提供了提高生发活性物质药效的组合物及其制备方法。

[0006] 本发明解决其技术问题所采用的技术方案是:

[0007] 第一种技术方案:

[0008] 一种提高生发活性物质药效的组合物,由以下重量份数的材料组成:稳定剂0.5~5份、药学上可接受的载体20~80份、悬浮在载体中的亲脂微粒3.1~82份;亲脂微粒为核壳

结构或均一实体,亲脂微粒包括生发活性物质0.5~10份、促渗剂1.6~52份、表面活性剂1~20份;促渗剂包括以下重量份数的材料: C_{10} - C_{25} 醇0.5~25份、药学上可接受的脂0.5~5份、 C_{12} - C_{20} 烷酸0.5~12份和生姜提取物0.1~10份;生发活性物质为米诺地尔或其药学上可接受的盐、非那雄胺中的至少一种。

[0009] 优选地,稳定剂为聚乙二醇、 C_2 - C_6 一元或多元醇、十二烷基磺酸钠、EDTA二钠、吐温80、吐温60、吐温20、水溶性纤维素或其衍生物、卡波姆、黄原胶中的至少一种。

[0010] 优选地,促渗剂包括重量份数为0.5~15份的 C_{14} - C_{20} 醇。

[0011] 优选地,药学上可接受的脂为羊毛脂、白凡士林、黄凡士林中的至少一种。

[0012] 优选地,促渗剂中的烷酸为十二烷酸、十四烷酸、十六烷酸、十七烷酸、十八烷酸或二十烷酸。

[0013] 优选地,表面活性剂为脂肪酸的 C_3 - C_6 醇酯;其中脂肪酸包括 C_{10} - C_{22} 的饱和脂肪酸或不饱和脂肪酸; C_3 - C_6 醇酯为单酯或多酯,其重量份数为1~12份。

[0014] 优选地,药学上可接受的载体为水、 C_2 - C_6 醇的至少一种,其中 C_2 - C_6 醇为一元醇或多元醇。

[0015] 上述一种提高生发活性物质药效的组合物的制备方法,包括以下步骤,原料以重量份数计:

[0016] S1、将生发活性物质0.5~10份和药学上可接受的载体20~80份在60~100℃下加热溶解,得到第一混合物,生发活性物质为米诺地尔或其药学上可接受的盐、非那雄胺中的至少一种;

[0017] S2、将水20~60份、促渗剂生姜提取物0.1~10份和稳定剂0.5~5份加入S1步骤的第一混合物中,在60~100℃下以100~500rpm的转速加热搅拌,得到澄清的第二混合物;

[0018] S3、将其余促渗剂1.5~42份和表面活性剂1~20份在60~100℃下加热熔融,得到第三混合物,其余促渗剂包括以下重量份数的材料: C_{10} - C_{25} 醇0.5~25份、药学上可接受的脂0.5~5份、 C_{12} - C_{20} 烷酸0.5~12份;

[0019] S4、在5min以内将S2步骤得到的第二混合物加入S3步骤得到的第三混合物中,同时以100~500rpm的转速搅拌5~15min,随后以4000~10000rpm的转速均质10~20min,得到具有提高生发活性物质的组合物。

[0020] 第二种技术方案:

[0021] 一种提高生发活性物质药效的组合物,由以下重量份数的材料组成:分散在载体中的生发活性物质0.5~10份、载体包括促渗剂15.1~100份、表面活性剂5~20份、溶剂15~30份;促渗剂包括以下重量份数的材料: C_{10} - C_{25} 醇5~25份、药学上可接受的脂5~50份、 C_{12} - C_{20} 烷酸5~15份和生姜提取物0.1~10份;生发活性物质为米诺地尔或其药学上可接受的盐、非那雄胺中的至少一种。

[0022] 优选地,药学上可接受的脂为羊毛脂、白凡士林、黄凡士林中的至少一种。

[0023] 优选地,促渗剂中的烷酸为十二烷酸、十四烷酸、十六烷酸、十七烷酸、十八烷酸或二十烷酸。

[0024] 优选地,表面活性剂为脂肪酸的 C_3 - C_6 醇酯;其中脂肪酸包括 C_{10} - C_{22} 的饱和脂肪酸或不饱和脂肪酸; C_3 - C_6 醇酯为单酯或多酯,其重量份数为5~12份。

[0025] 优选地,溶剂为 C_2 - C_6 一元醇或 C_2 - C_6 多元醇。

[0026] 上述第二种技术方案的一种提高生发活性物质药效的组合物的制备方法,包括以下步骤,原料以重量份数计:

[0027] S1、将生发活性物质0.5~10份和溶剂15~30份在60~100℃下加热溶解,得到第一混合物,生发活性物质为米诺地尔或其药学上可接受的盐、非那雄胺中的至少一种;

[0028] S2、称取载体,载体包括促渗剂15.1~100份、表面活性剂5~20份、溶剂15~30份;将促渗剂15.1~100份和表面活性剂5~20份在60~100℃下加热熔融,得到第二混合物,促渗剂包括以下重量份数的材料: C_{10} - C_{25} 醇5~25份、药学上可接受的脂5~50份、 C_{12} - C_{20} 烷酸5~15份和生姜提取物0.1~10份;

[0029] S3、在5min以内将S1步骤得到的第一混合物加入S2步骤得到的第二混合物中,同时以100~500rpm的转速搅拌5~15min,随后以4000~10000rpm的转速均质10~20min,得到具有提高生发活性物质的组合物。

[0030] 本发明的有益效果:

[0031] 本发明的提高生发活性物质药效的组合物,相较于市售各剂型产品存在的副作用,显著降低甚至消除相应的副作用,组合物中包含生发活性物质的亲脂微粒在皮肤上的渗透性较好,显著提高了生发活性物质的药效,更高效地促进毛发生长。

[0032] 本发明的提高生发活性物质药效的组合物的制备方法,生产成本低,成品产率高。

[0033] 本发明的另一提高生发活性物质药效的组合物,同样显著地提高了生发活性物质的药效,更高效地促进毛发生成。

[0034] 本发明的另一提高生发活性物质药效的组合物的制备方法,操作较为简便,生产成本低廉,适用于大规模生产,具备经济性。

附图说明

[0035] 图1是本发明实施例1的组合物中亲脂微粒在光学显微镜下的照片;

[0036] 图2是本发明实施例1和商购酞剂的离体透皮渗透试验结果;

[0037] 图3是本发明实施例1和商购酞剂的8小时离体透皮渗透试验结果;

[0038] 图4是本发明实施例8和商购酞剂的离体透皮渗透试验结果;

[0039] 图5是本发明实施例8和商购酞剂的8小时离体透皮渗透试验结果;

[0040] 图6是本发明实施例1、实施例2和商购酞剂的动物体内生发试验结果。

具体实施方式

[0041] 为了对本发明的技术特征、目的和效果有更加清楚的理解,下面将结合实施例对本发明做进一步详述,本实施例仅用于解释本发明,并不构成对本发明保护范围的限定。

[0042] 本发明第一种实施方式为:

[0043] 一种提高生发活性物质药效的组合物,由以下重量份数的材料组成:稳定剂0.5~5份、药学上可接受的载体20~80份、悬浮在载体中的亲脂微粒3.1~82份;亲脂微粒为核壳结构或均一实体,且其粒径为0.5~5 μ m;亲脂微粒包括生发活性物质0.5~10份、促渗剂1.6~52份、表面活性剂1~20份;促渗剂包括以下重量份数的材料: C_{10} - C_{25} 醇0.5~25份、药学上可接受的脂0.5~5份、 C_{12} - C_{20} 烷酸0.5~12份和生姜提取物0.1~10份;生发活性物质为米诺地尔或其药学上可接受的盐、非那雄胺中的至少一种。

[0044] 其中,稳定剂为聚乙二醇、 C_2 - C_6 一元或多元醇、十二烷基磺酸钠(SDS)、EDTA二钠、吐温80、吐温60、吐温20、水溶性纤维素或其衍生物、卡波姆、黄原胶中的至少一种。本发明在生发活性物质的组合物中添加稳定剂可以使亲脂微粒稳定分散在载体中。

[0045] 促渗剂中的醇为 C_{14} - C_{20} 醇,且优选0.5~15份。药学上可接受的脂为羊毛脂、白凡士林、黄凡士林中的至少一种。促渗剂中的烷酸为十二烷酸、十四烷酸、十六烷酸、十七烷酸、十八烷酸或二十烷酸。促渗剂可提高本发明的生发活性物质组合物对皮肤的渗透性,促进药物的充分吸收。

[0046] 表面活性剂为脂肪酸的 C_3 - C_6 醇酯,其中脂肪酸包括 C_{10} - C_{22} 的饱和脂肪酸或不饱和脂肪酸,醇酯包括单酯或多酯;表面活性剂的重量份数优选1.5~12份。

[0047] 药学上可接受的载体为水、 C_2 - C_6 醇中的至少一种,其中 C_2 - C_6 醇为一元醇或多元醇。

[0048] 本发明还提供上述提高生发活性物质药效的组合物制备方法,包括以下步骤:

[0049] S1、将生发活性物质0.5~10份和药学上可接受的载体20~80份在60~100℃下加热溶解,得到第一混合物,所述生发活性物质为米诺地尔或其药学上可接受的盐、非那雄胺中的至少一种;优选所述药学上可接受的载体为水、 C_2 - C_6 醇的至少一种,其中 C_2 - C_6 醇为一元醇或多元醇;

[0050] S2、将水20~60份、促渗剂生姜提取物0.1~10份和稳定剂0.5~5份加入S1步骤的第一混合物中,在60~100℃下以100~500rpm的转速加热搅拌,得到澄清的第二混合物;优选所述稳定剂为聚乙二醇、 C_2 - C_6 一元或多元醇、十二烷基磺酸钠、EDTA二钠、吐温80、吐温60、吐温20、水溶性纤维素或其衍生物、卡波姆、黄原胶中的至少一种。

[0051] S3、将其余促渗剂1.5~42份和表面活性剂1~20份在60~100℃下加热熔融,得到第三混合物,其余促渗剂包括以下重量份数的材料: C_{10} - C_{25} 醇0.5~25份、药学上可接受的脂0.5~5份、 C_{12} - C_{20} 烷酸0.5~12份;

[0052] S4、在5min以内将S2步骤得到的第二混合物加入S3步骤得到的第三混合物中,同时以100~500rpm的转速搅拌5~15min,随后以4000~10000rpm的转速均质10~20min,得到具有提高生发活性物质的组合物。

[0053] 本实施方式制成组合物为均匀的液体乳剂。

[0054] 第二种实施方式为:

[0055] 一种提高生发活性物质药效的组合物,由以下重量份数的材料组成:分散在载体中的生发活性物质0.5~10份、载体包括促渗剂15.1~100份、表面活性剂5~20份、溶剂15~30份;促渗剂包括以下重量份数的材料: C_{10} - C_{25} 醇5~25份、药学上可接受的脂5~50份和 C_{12} - C_{20} 烷酸5~15份和生姜提取物0.1~10份;生发活性物质为米诺地尔或其药学上可接受的盐、非那雄胺中的至少一种。

[0056] 药学上可接受的脂为羊毛脂、白凡士林、黄凡士林中的至少一种。

[0057] 促渗剂中的烷酸为十二烷酸、十四烷酸、十六烷酸、十七烷酸、十八烷酸或二十烷酸。

[0058] 表面活性剂为脂肪酸的 C_3 - C_6 醇酯,其中脂肪酸包括 C_{10} - C_{22} 的饱和脂肪酸或不饱和脂肪酸, C_3 - C_6 醇酯为单酯或多酯。表面活性剂的重量份数优选5~12份。

[0059] 溶剂为 C_2 - C_6 一元醇或 C_2 - C_6 多元醇。

[0060] 本发明还提供第二种实施方式提高生发活性物质药效的组合物的制备方法,包括以下步骤,原料以重量份数计:

[0061] S1、将生发活性物质0.5~10份和溶剂15~30份在60~100℃下加热溶解,得到第一混合物,所述生发活性物质为米诺地尔或其药学上可接受的盐、非那雄胺中的至少一种;优选所述溶剂为C₂-C₆一元醇或C₂-C₆多元醇。

[0062] S2、称取载体,载体包括促渗剂15.1~100份、表面活性剂5~20份、溶剂15~30份;将促渗剂15.1~100份和表面活性剂5~20份在60~100℃下加热熔融,得到第二混合物,所述促渗剂包括以下重量份数的材料:C₁₀-C₂₅醇5~25份、药学上可接受的脂5~50份、C₁₂-C₂₀烷酸5~15份和生姜提取物0.1~10份;优选所述表面活性剂为脂肪酸的C₃-C₆醇酯;其中所述脂肪酸包括C₁₀-C₂₂的饱和脂肪酸或不饱和脂肪酸;所述C₃-C₆醇酯为单酯或多酯,其重量份数为5~12份。

[0063] S3、在5min以内将S1步骤得到的第一混合物加入S2步骤得到的第二混合物中,同时以100~500rpm的转速搅拌5~15min,随后以4000~10000rpm的转速均质10~20min,得到具有提高生发活性物质的组合物。

[0064] 本实施方式制成组合物为均匀混合的固体或半固体膏剂。

[0065] 本发明的提高生发活性物质药效的组合物为具有一定流动的乳剂,或者是半流动或不流动的膏剂,相较于市售各剂型产品存在的副作用,显著降低甚至消除其相应的副作用,且在皮肤上的渗透性较好,显著提高了生发活性物质的药效,更高效地促进毛发生长。

[0066] 本发明的提高生发活性物质药效的组合物的制备方法,制备过程较为简便,生产成本低廉,适用于大规模生产,具备经济性。

[0067] 以下通过具体实施例进行说明,其中实施例1-7用于制备乳剂,实施例8-12用于制备半固体或固体的膏剂:

[0068] 实施例1

[0069] 一种提高生发活性物质药效的组合物,由以下重量份数的材料组成:稳定剂(质量比为1:1:1:1的聚乙二醇、SDS、吐温80、EDTA二钠)3份、药学上可接受的载体35份(甘油)、悬浮在载体中的亲脂微粒40.5份;亲脂微粒为核壳结构,且其粒径为2.5μm;亲脂微粒包括生发活性物质(米诺地尔)5份、促渗剂23.5份(包括鲸蜡醇12份、生姜提取物3份、羊毛脂2.5份和十六烷酸6份)、表面活性剂(单硬脂酸甘油酯)12份。本实施例的亲脂微粒在光学显微镜下的照片如图1所示,图中显示亲脂微粒粒径均匀分散悬浮。

[0070] 一种提高生发活性物质药效的组合物的制备方法,包括以下步骤,原料以重量份数计:

[0071] S1、将米诺地尔5份和甘油35份在80℃下加热溶解,得到第一混合物;

[0072] S2、将水30份、生姜提取物3份和稳定剂(质量比为1:1:1:1的聚乙二醇、SDS、吐温80、EDTA二钠)3份加入S1步骤的第一混合物中,在80℃下以300rpm的转速加热搅拌,得到澄清的第二混合物;

[0073] S3、将鲸蜡醇12份、羊毛脂2.5份、十六烷酸6份和单硬脂酸甘油酯12份在80℃下加热熔融,得到第三混合物;

[0074] S4、在3min以内将S2的第二混合物加入S3步骤得到的第三混合物中,同时以300rpm的转速搅拌10min,随后以7000rpm的转速均质15min,得到具有提高生发活性物质的

组合物。

[0075] 实施例2

[0076] 一种提高生发活性物质药效的组合物,由以下重量份数的材料组成:稳定剂(质量比为2:2:1:1的乙醇、SDS、吐温60、黄原胶)5份、药学上可接受的载体20份(甘油)、悬浮在载体中的亲脂微粒15份;亲脂微粒为核壳结构,且其粒径为2.5 μm ;亲脂微粒包括生发活性物质(米诺地尔)5份、促渗剂8份(包括鲸蜡醇2份、生姜提取物3份、羊毛脂2份和十六烷酸1份)、表面活性剂(单硬脂酸甘油酯)2份。

[0077] 一种提高生发活性物质药效的组合物的制备方法,包括以下步骤,原料以重量份数计:

[0078] S1、将米诺地尔5份和甘油20份在80 $^{\circ}\text{C}$ 下加热溶解,得到第一混合物;

[0079] S2、将水50份、生姜提取物3份和稳定剂(质量比为2:2:1:1的乙醇、SDS、吐温60、黄原胶)5份加入S1步骤的第一混合物中,在80 $^{\circ}\text{C}$ 下以300rpm的转速加热搅拌,得到澄清的第二混合物;

[0080] S3、将鲸蜡醇2份、羊毛脂2份、十六烷酸1份和单硬脂酸甘油酯2份在80 $^{\circ}\text{C}$ 下加热熔融,得到第三混合物;

[0081] S4、在3min以内将S2的第二混合物加入S3步骤得到的第三混合物中,同时以300rpm的转速搅拌10min,随后以7000rpm的转速均质15min,得到具有提高生发活性物质的组合物。

[0082] 实施例3

[0083] 一种提高生发活性物质药效的组合物,由以下重量份数的材料组成:稳定剂(质量比为1:1:1的丙三醇、EDTA二钠和水溶性纤维素)0.5份、药学上可接受的载体20份(乙醇)、悬浮在载体中的亲脂微粒14.5份;亲脂微粒为均一实体,且其粒径为0.5 μm ;亲脂微粒包括生发活性物质(非那雄胺)2份、促渗剂7.5份(包括癸醇5份、白凡士林0.5份、十二烷酸0.5份、生姜提取物1.5份)、表面活性剂(癸酸正丙酯)5份。

[0084] 一种提高生发活性物质药效的组合物的制备方法,包括以下步骤,原料以重量份数计:

[0085] S1、将非那雄胺2份和乙醇20份在60 $^{\circ}\text{C}$ 下加热溶解,得到第一混合物;

[0086] S2、将水20份、生姜提取物1.5份和稳定剂(质量比为1:1:1的丙三醇、EDTA二钠和水溶性纤维素)0.5份加入S1步骤的第一混合物中,在60 $^{\circ}\text{C}$ 下以500rpm的转速加热搅拌,得到澄清的第二混合物;

[0087] S3、将癸醇5份、白凡士林0.5份、十二烷酸0.5份和癸酸正丙酯5份在60 $^{\circ}\text{C}$ 下加热熔融,得到第三混合物;

[0088] S4、在1min以内将S2的第二混合物加入S3步骤得到的第三混合物中,同时以100rpm的转速搅拌15min,随后以4000rpm的转速均质20min,得到具有提高生发活性物质的组合物。

[0089] 实施例4

[0090] 一种提高生发活性物质药效的组合物,由以下重量份数的材料组成:稳定剂(质量比为2:1:1的吐温20、聚阴离子纤维素和卡波姆)5份、药学上可接受的载体50份(己醇)、悬浮在载体中的亲脂微粒70份;亲脂微粒为均一实体,且其粒径为5 μm ;亲脂微粒包括生发活

性物质(米诺地尔硫酸盐)8份、促渗剂42份(包括花生醇23.5份、黄凡士林5份、二十烷酸12份、生姜提取物1.5份)、表面活性剂(月桂酸丁酯)20份。

[0091] 一种提高生发活性物质药效的组合物的制备方法,包括以下步骤,原料以重量份数计:

[0092] S1、将生发活性物质(米诺地尔硫酸盐)8份和己醇50份在100℃下加热溶解,得到第一混合物;

[0093] S2、将水45份、生姜提取物1.5份和稳定剂(质量比为2:1:1的吐温20、聚阴离子纤维素和卡波姆)5份加入S1步骤的第一混合物中,在100℃下以100rpm的转速加热搅拌,得到澄清的第二混合物;

[0094] S3、将花生醇23.5份、黄凡士林5份、二十烷酸12份和月桂酸丁酯20份在100℃下加热熔融,得到第三混合物;

[0095] S4、在5min以内将S2的第二混合物加入S3步骤得到的第三混合物中,同时以500rpm的转速搅拌5min,随后以10000rpm的转速均质10min,得到具有提高生发活性物质的组合物。

[0096] 实施例5

[0097] 一种提高生发活性物质药效的组合物,由以下重量份数的材料组成:稳定剂(丙三醇)0.5份、药学上可接受的载体20份(乙醇)、悬浮在载体中的亲脂微粒3.1份;亲脂微粒为均一实体,且其粒径为0.5 μm ;亲脂微粒包括生发活性物质(非那雄胺)0.5份、促渗剂1.6份(包括癸醇0.5份、白凡士林0.5份、十二烷酸0.5份、生姜提取物0.1份)、表面活性剂(癸酸正丙酯)1份。

[0098] 一种提高生发活性物质药效的组合物的制备方法,包括以下步骤,原料以重量份数计:

[0099] S1、将非那雄胺0.5份和乙醇20份在60℃下加热溶解,得到第一混合物;

[0100] S2、将水20份、生姜提取物0.1份和稳定剂(丙三醇)0.5份加入S1步骤的第一混合物中,在60℃下以500rpm的转速加热搅拌,得到澄清的第二混合物;

[0101] S3、将癸醇0.5份、白凡士林0.5份、十二烷酸0.5份和癸酸正丙酯1份在60℃下加热熔融,得到第三混合物;

[0102] S4、在1min以内将S2的第二混合物加入S3步骤得到的第三混合物中,同时以100rpm的转速搅拌15min,随后以4000rpm的转速均质20min,得到具有提高生发活性物质的组合物。

[0103] 实施例6

[0104] 一种提高生发活性物质药效的组合物,由以下重量份数的材料组成:稳定剂(质量比为2:1:0.5的吐温20、聚阴离子纤维素和卡波姆)5份、药学上可接受的载体80份(己醇)、悬浮在载体中的亲脂微粒67份;亲脂微粒为均一实体,且其粒径为5 μm ;亲脂微粒包括生发活性物质(米诺地尔硫酸盐)10份、促渗剂42份(包括花生醇15份、黄凡士林5份、二十烷酸12份、生姜提取物10份)、表面活性剂(月桂酸丁酯)15份。

[0105] 一种提高生发活性物质药效的组合物的制备方法,包括以下步骤,原料以重量份数计:

[0106] S1、将生发活性物质(米诺地尔硫酸盐)10份和己醇80份在90℃下加热溶解,得到

第一混合物；

[0107] S2、将水60份、生姜提取物10份和稳定剂(质量比为2:1:0.5的吐温20、聚阴离子纤维素和卡波姆)5份加入S1步骤的第一混合物中,在90℃下以200rpm的转速加热搅拌,得到澄清的第二混合物；

[0108] S3、将花生醇15份、黄凡士林5份、二十烷酸12份和月桂酸丁酯15份在90℃下加热熔融,得到第三混合物；

[0109] S4、在4min以内将S2的第二混合物加入S3步骤得到的第三混合物中,同时以400rpm的转速搅拌8min,随后以8000rpm的转速均质12min,得到具有提高生发活性物质的组合物。

[0110] 实施例7

[0111] 一种提高生发活性物质药效的组合物,由以下重量份数的材料组成:稳定剂(质量比为1:1:1:1的EDTA二钠、己醇、吐温80)5份、药学上可接受的载体80份(己醇)、悬浮在载体中的亲脂微粒82份;亲脂微粒为均一实体,且其粒径为5 μ m;亲脂微粒包括生发活性物质(质量比为1:1的米诺地尔硫酸盐和非那雄胺)10份、促渗剂52份(包括花生醇25份、黄凡士林5份、二十烷酸12份、生姜提取物10份)、表面活性剂(月桂酸丁酯)20份。

[0112] 一种提高生发活性物质药效的组合物制备方法,包括以下步骤,原料以重量份数计:

[0113] S1、将生发活性物质(质量比为1:1的米诺地尔硫酸盐和非那雄胺)10份和己醇80份在100℃下加热溶解,得到第一混合物；

[0114] S2、将水60份、生姜提取物10份和稳定剂(质量比为1:1:1:1的EDTA二钠、己醇、吐温80)5份加入S1步骤的第一混合物中,在100℃下以100rpm的转速加热搅拌,得到澄清的第二混合物；

[0115] S3、将花生醇25份、黄凡士林5份、二十烷酸12份和月桂酸丁酯20份在100℃下加热熔融,得到第三混合物；

[0116] S4、在5min以内将S2的第二混合物加入S3步骤得到的第三混合物中,同时以500rpm的转速搅拌5min,随后以10000rpm的转速均质10min,得到具有提高生发活性物质的组合物。

[0117] 可以理解地,在上述实施例及其替换方案中,稳定剂可以替换为聚乙二醇、C₂-C₆一元或多元醇、十二烷基磺酸钠(SDS)、EDTA二钠、吐温80、吐温60、吐温20、水溶性纤维素或其衍生物、卡波姆、黄原胶中的至少一种;生发活性物质可以替换为米诺地尔或其药学上可接受的盐、非那雄胺中的至少一种;促渗剂中的醇可以替换为C₁₀-C₂₅醇;药学上可接受的脂可以替换为羊毛脂、白凡士林、黄凡士林中的至少一种;促渗剂中的烷酸可以替换为十四烷酸、十七烷酸或十八烷酸;表面活性剂可以替换为C₁₀-C₂₂脂肪酸的C₃-C₆醇酯;载体可以替换为C₂-C₆一元醇或C₂-C₆多元醇中的至少一种。替换后的组合物同样具备本发明的技术效果。

[0118] 实施例8

[0119] 一种提高生发活性物质药效的组合物,由以下重量份数的材料组成:分散在载体中的生发活性物质(米诺地尔)5份、载体包括促渗剂49.5份(十七醇12份、白凡士林30份、生姜提取物1.5份和十七烷酸6份)、表面活性剂(月桂酸单甘油酯)13份和溶剂(丁醇)22份。

[0120] 一种提高生发活性物质药效的组合物制备方法,包括以下步骤,原料以重量份

数计:

[0121] S1、将米诺地尔5份和丁醇22份在80℃下加热溶解,得到第一混合物;

[0122] S2、将十七醇12份、白凡士林30份、生姜提取物1.5份和十七烷酸6份和月桂酸单甘油酯13份在80℃下加热熔融,得到第二混合物;

[0123] S3、在3min以内将S1步骤得到的第一混合物加入S2步骤得到的第二混合物中,同时以300rpm的转速搅拌10min,随后以7000rpm的转速均质15min,得到具有提高生发活性物质的组合物。

[0124] 实施例9

[0125] 一种提高生发活性物质药效的组合物,由以下重量份数的材料组成:分散在载体中的生发活性物质(非那雄胺)0.5份、载体包括促渗剂15.1份(十二醇5份、黄凡士林5份、生姜提取物0.1份和十二烷酸5份)、表面活性剂(单油酸甘油酯)5份和溶剂(甘油)15份。

[0126] 一种提高生发活性物质药效的组合物制备方法,包括以下步骤,原料以重量份数计:

[0127] S1、将生发活性物质(非那雄胺)0.5份和甘油15份在60℃下加热溶解,得到第一混合物;

[0128] S2、将十二醇5份、黄凡士林5份、生姜提取物0.1份和十二烷酸5份和单油酸甘油酯5份在60℃下加热熔融,得到第二混合物;

[0129] S3、在1min以内将S1步骤得到的第一混合物加入S2步骤得到的第二混合物中,同时以100rpm的转速搅拌15min,随后以4000rpm的转速均质20min,得到具有提高生发活性物质的组合物。

[0130] 实施例10

[0131] 一种提高生发活性物质药效的组合物,由以下重量份数的材料组成:分散在载体中的生发活性物质(质量比为2:1的米诺地尔和非那雄胺)8份、载体包括促渗剂48份(二十二醇25份、羊毛脂5份、生姜提取物3份和二十烷酸15份)、表面活性剂(棕榈酸丁酯)20份和溶剂(戊醇)30份。

[0132] 一种提高生发活性物质药效的组合物制备方法,包括以下步骤,原料以重量份数计:

[0133] S1、将生发活性物质(质量比为2:1的米诺地尔和非那雄胺)8份和戊醇30份在100℃下加热溶解,得到第一混合物;

[0134] S2、将二十二醇25份、羊毛脂5份、生姜提取物3份和二十烷酸15份和棕榈酸丁酯20份在100℃下加热熔融,得到第二混合物;

[0135] S3、在5min以内将S1步骤得到的第一混合物加入S2步骤得到的第二混合物中,同时以500rpm的转速搅拌5min,随后以10000rpm的转速均质10min,得到具有提高生发活性物质的组合物。

[0136] 实施例11

[0137] 一种提高生发活性物质药效的组合物,由以下重量份数的材料组成:分散在载体中的生发活性物质(米诺地尔硫酸盐)10份、载体包括促渗剂93份(二十二醇25份、羊毛脂50份、生姜提取物3份和二十烷酸15份)、表面活性剂(棕榈酸丁酯)12份和溶剂(戊醇)30份。

[0138] 一种提高生发活性物质药效的组合物制备方法,包括以下步骤,原料以重量份

数计：

[0139] S1、将生发活性物质(米诺地尔硫酸盐)10份和戊醇30份在90℃下加热溶解,得到第一混合物;

[0140] S2、将二十二醇25份、羊毛脂50份、生姜提取物3份和二十烷酸15份和棕榈酸丁酯12份在90℃下加热熔融,得到第二混合物;

[0141] S3、在4min以内将S1步骤得到的第一混合物加入S2步骤得到的第二混合物中,同时以400rpm的转速搅拌8min,随后以8000rpm的转速均质12min,得到具有提高生发活性物质的组合物。

[0142] 实施例12

[0143] 一种提高生发活性物质药效的组合物,由以下重量份数的材料组成:分散在载体中的生发活性物质(质量比为1:1的米诺地尔和非那雄胺)10份、载体包括促渗剂100份(二十二醇25份、羊毛脂50份、生姜提取物10份和二十烷酸15份)、表面活性剂(棕榈酸丁酯)20份和溶剂(戊醇)30份。

[0144] 一种提高生发活性物质药效的组合物的制备方法,包括以下步骤,原料以重量份数计:

[0145] S1、将生发活性物质(质量比为1:1的米诺地尔和非那雄胺)10份和戊醇30份在100℃下加热溶解,得到第一混合物;

[0146] S2、将二十二醇25份、羊毛脂50份、生姜提取物10份和二十烷酸15份和棕榈酸丁酯20份在100℃下加热熔融,得到第二混合物;

[0147] S3、在5min以内将S1步骤得到的第一混合物加入S2步骤得到的第二混合物中,同时以500rpm的转速搅拌5min,随后以10000rpm的转速均质10min,得到具有提高生发活性物质的组合物。

[0148] 可以理解地,在上述实施例及其替换方案中,生发活性物质可以替换为米诺地尔或其药学上可接受的盐、非那雄胺中的至少一种;促渗剂中的醇可以替换为C₁₀-C₂₅醇;药学上可接受的脂可以替换为羊毛脂、白凡士林、黄凡士林中的至少一种;促渗剂中的烷酸可以替换为十四烷酸、十六烷酸或十八烷酸;表面活性剂可以替换为C₁₀-C₂₂脂肪酸的C₃-C₆醇酯;溶剂可以替换为C₂-C₆一元醇或C₂-C₆多元醇。替换后的组合物同样具备本发明的技术效果。

[0149] 本发明以实施例1、2、8为例进行性能测试,其他实施例也同样具备以下试验性能。

[0150] 性能试验:

[0151] (1) 离体皮肤渗透性试验

[0152] 试验材料:脱毛小鼠皮肤、商购米诺地尔酞剂、本发明实施例1、8的组合物

[0153] 试验仪器:透皮测试仪、高效液相色谱(HPLC)系统

[0154] 试验内容:采用广泛使用的透皮测试仪(Franz扩散池)方法,透皮扩散瓶口面积为1.44cm²,瓶内受体体积为20mL。将脱毛小鼠皮肤置于供体和受体之间,用生理盐水填充受体瓶内。系统恒温在32℃,对受体瓶内液体进行磁力搅拌以确保其在测试期间的均质性。分别取0.5克商购米诺地尔酞剂和本发明实施例1和实施例8的组合物敷于小鼠皮肤表面。每组3个平行样,分别在第1、4、8个小时的预定时间点从受体室收集溶液;同时第8小时收集皮肤样品,即用水充分洗涤皮肤表面,并充分剪碎皮肤,用生理盐水浸泡,震荡离心并取上清液。用高效液相色谱(HPLC)系统分别测试第1、4、8小时的受体液和第8小时的皮肤提取上

清液中米诺地尔的含量(即透皮接受池药物浓度和皮内药物蓄积量),试验结果如图2-5所示。

[0155] 试验结果表明,本发明实施例1和实施例8的组合物在受体液和皮肤内的米诺地尔的含量均显著高于商购米诺地尔酊剂,存在统计学上的差异性。因此,与商购酊剂相比,本发明的提高生发活性物质药效的组合物对离体皮肤的渗入性更高,药效将得到明显的提高。

[0156] (2) 动物实验检测生发效率试验

[0157] 试验材料:C57BL/6小鼠、商购的5%米诺地尔酊剂、本发明实施例1和实施例2的组合物

[0158] 试验内容:C57BL/6小鼠18只(雄性,6周龄)背部剃毛,再用脱毛膏进一步脱毛。24h后随机分为模型对照组(5只)、实施例1组(5只)、实施例2组(5只)以及商购酊剂组(3只),同时进行造模剂涂抹及给药处理,连续21天。具体处理如下:模型对照组:每天每只小鼠背部涂抹100 μ L 0.5%丙酸睾酮(75%乙醇配制),无其他给药处理;实施例组及商购酊剂组:每天每只小鼠背部涂抹100 μ L 0.5%丙酸睾酮,1h后各组给予第一次药物处理(药物有效剂量均为5mg/次/鼠),间隔6h再进行第二次药物处理。给药的1、7、14、21天对小鼠实施麻醉处理后,拍照记录各组小鼠毛发生长情况,实验结果如图6所示。

[0159] 试验结果显示,分别涂抹本发明实施例1和实施例2的组合物的小鼠的毛发复生速率均显著优于涂抹商购酊剂组的小鼠毛发复生速率。因此,与商购酊剂相比,本发明的提高生发活性物质药效的组合物具有较好的生发药效。

[0160] 以上所述仅为本发明的实施例,并非因此限制本发明的专利范围,凡是利用本发明说明书内容所作的等效结构或等效流程变换,或直接或间接运用在其他相关的技术领域,均同理包括在本发明的专利保护范围内。

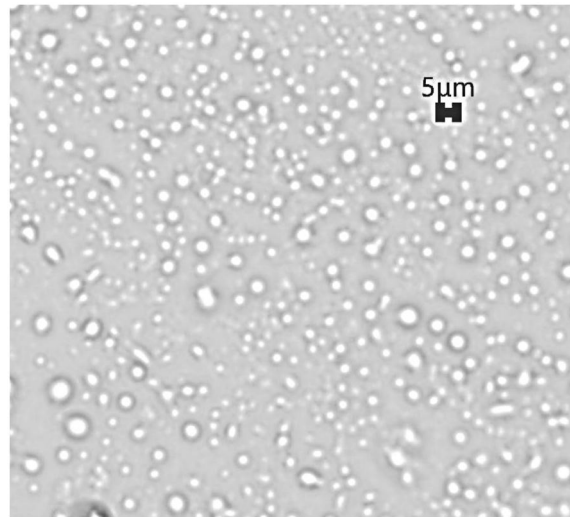


图1

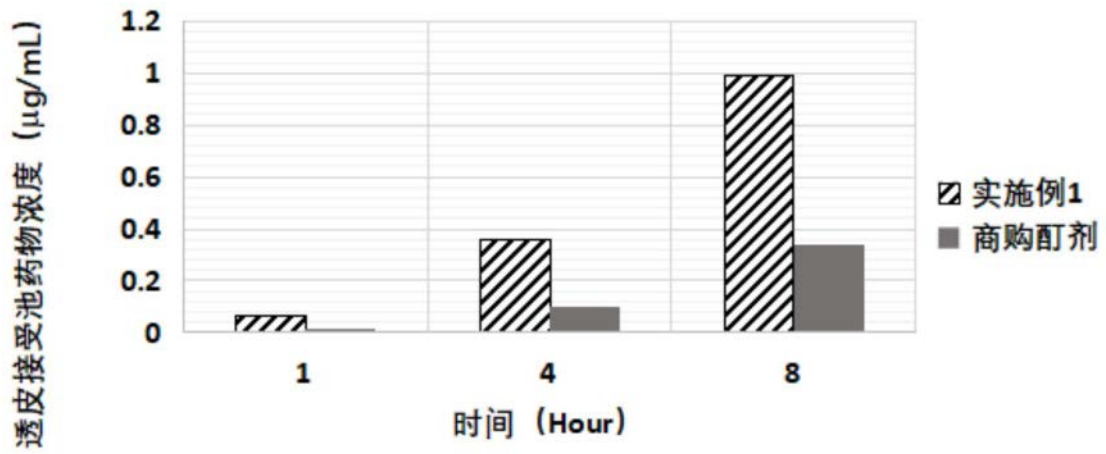


图2

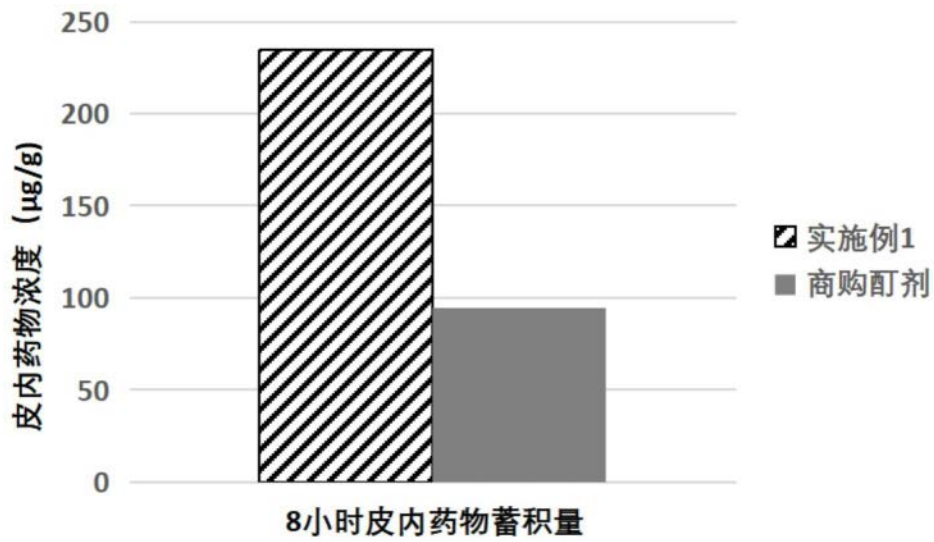


图3

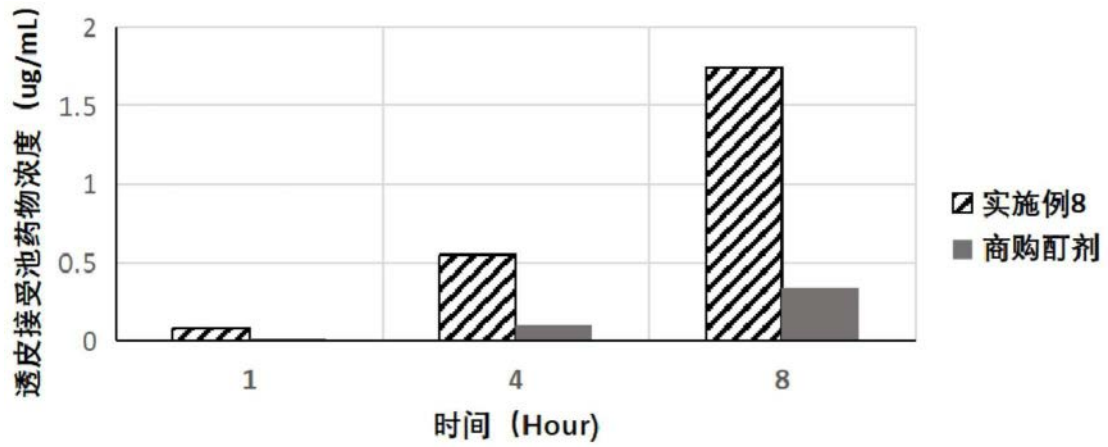


图4

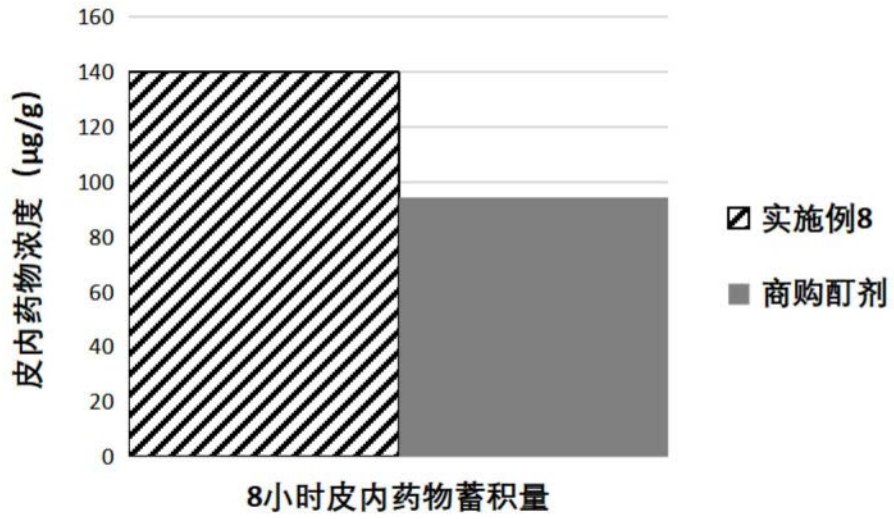


图5

	模型对照组	实施例 1	实施例 2	商购酞剂组
1天				
7天				
14天				
21天				

图6