



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 113750034 A

(43)申请公布日 2021.12.07

(21)申请号 202010506353.4

A61P 31/10(2006.01)

(22)申请日 2020.06.05

(71)申请人 中南大学湘雅三医院

地址 410013 湖南省长沙市岳麓区桐梓坡路138号

(72)发明人 阳国平 李维 曾韵 王震宇

(74)专利代理机构 湖南兆弘专利事务所(普通合伙) 43008

代理人 黄丽

(51)Int.Cl.

A61K 9/06(2006.01)

A61K 31/506(2006.01)

A61K 47/69(2017.01)

A61K 47/10(2006.01)

A61P 27/16(2006.01)

权利要求书2页 说明书10页 附图1页

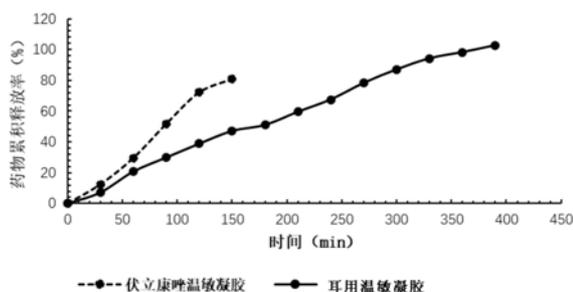
(54)发明名称

耳用温敏凝胶及其制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种耳用温敏凝胶及其制备方法,耳用温敏凝胶包括以下质量分数的原料:伏立康唑包合物0.2%~3%,泊洛沙姆407 18%~20%,泊洛沙姆188 2%~8%和水50%~79%。制备方法包括将碘丁基-β-环糊精钠溶液中滴加伏立康唑的乙醇溶液,制成伏立康唑环糊精包合物,然后将泊洛沙姆407和泊洛沙姆188先加入水中经溶胀制成空白凝胶基质,再加入伏立康唑环糊精包合物溶液,或者将泊洛沙姆407、泊洛沙姆188和伏立康唑环糊精包合物加入水中经溶胀,即得产品。本发明的耳道温敏凝胶药物缓释效果好、可有效减少给药次数和延长药物作用时间,刺激性小,安全性高,可明显提高患者的用药依从性。

伏立康唑累积释放情况



1. 一种耳用温敏凝胶,其特征在于,包括以下质量分数的原料:

伏立康唑环糊精包合物	0.2%~3%,
泊洛沙姆 407	18%~20%,
泊洛沙姆 188	2%~8%, 和
水	50%~79%;

所述伏立康唑环糊精包合物主要由磺丁基- $\beta$ -环糊精钠溶液与伏立康唑的乙醇溶液制备得到。

2. 根据权利要求1所述的耳用温敏凝胶,其特征在于,还包括辅料,所述辅料包括防腐剂、润湿剂、透皮剂和粘附剂中的一种或多种。

3. 根据权利要求2所述的耳用温敏凝胶,其特征在于,所述防腐剂包括苯甲酸钠、苯扎溴铵、溶菌酶和尼泊金乙酯中的一种或多种,所述润湿剂包括甘油和/或丙二醇,所述透皮剂包括氮酮和/或薄荷醇,所述粘附剂包括羟丙甲基纤维素和/或壳聚糖;按质量分数计,所述防腐剂为0.05%~0.5%,所述润湿剂为5%~10%,所述透皮剂为5%~10%,所述粘附剂为0.5%~2%。

4. 一种耳用温敏凝胶的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

将伏立康唑环糊精包合物溶于水中,得到伏立康唑环糊精包合物溶液,所述伏立康唑环糊精包合物主要由磺丁基- $\beta$ -环糊精钠溶液与伏立康唑的乙醇溶液制备得到;将泊洛沙姆407和泊洛沙姆188加入水中分散均匀,然后在 $4^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$ 环境下溶胀24h~48h,得到空白凝胶基质;将伏立康唑环糊精包合物溶液加入空白凝胶基质中,混匀,得到耳用温敏凝胶。

5. 根据权利要求4所述的耳用温敏凝胶的制备方法,其特征在于,按质量分数计,所述伏立康唑环糊精包合物为0.2%~3%,所述泊洛沙姆407为18%~20%,所述泊洛沙姆188为2%~8%,所述水的总量为50%~79%。

6. 根据权利要求5所述的耳用温敏凝胶的制备方法,其特征在于,还包括向所述空白凝胶基质中加入辅料,所述辅料包括防腐剂、润湿剂、透皮剂和粘附剂中的一种或多种;所述防腐剂包括苯甲酸钠、苯扎溴铵、溶菌酶和尼泊金乙酯中的一种或多种,所述润湿剂包括甘油和/或丙二醇,所述透皮剂包括氮酮和/或薄荷醇,所述粘附剂包括羟丙甲基纤维素和/或壳聚糖;按质量分数计,所述防腐剂为0.05%~0.5%,所述润湿剂为5%~10%,所述透皮剂为5%~10%,所述粘附剂为0.5%~2%。

7. 一种耳用温敏凝胶的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

将泊洛沙姆407、泊洛沙姆188和伏立康唑环糊精包合物加入到水中,均匀分散,然后在 $4^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$ 环境下溶胀24h~48h,得到耳用温敏凝胶,其中,所述伏立康唑环糊精包合物主要由磺丁基- $\beta$ -环糊精钠溶液与伏立康唑的乙醇溶液制备得到。

8. 根据权利要求7所述的耳用温敏凝胶的制备方法,其特征在于,按质量分数计,所述伏立康唑环糊精包合物为0.2%~3%,所述泊洛沙姆407为18%~20%,所述泊洛沙姆188为2%~8%,所述水为50%~79%。

9. 根据权利要求8所述的耳用温敏凝胶的制备方法,其特征在于,还包括向所述水中加入辅料,所述辅料包括防腐剂、润湿剂、透皮剂和粘附剂中的一种或多种;所述防腐剂包括

苯甲酸钠、苯扎溴铵、溶菌酶和尼泊金乙酯中的一种或多种,所述润湿剂包括甘油和/或丙二醇,所述透皮剂包括氮酮和/或薄荷醇,所述粘附剂包括羟丙甲基纤维素和/或壳聚糖;按质量分数计,所述防腐剂为0.05%~0.5%,所述润湿剂为5%~10%,所述透皮剂为5%~10%,所述粘附剂为0.5%~2%。

10. 根据权利要求4~9中任一项所述的耳用温敏凝胶的制备方法,其特征在于,所述伏立康唑环糊精包合物主要由以下过程制备得到:将磺丁基- $\beta$ -环糊精钠加入水中,加热至完全溶解,加热温度为30°C~50°C,得到磺丁基- $\beta$ -环糊精钠溶液,将伏立康唑溶于乙醇中,得到伏立康唑的乙醇溶液,向磺丁基- $\beta$ -环糊精钠溶液中逐滴加入伏立康唑的乙醇溶液,伏立康唑总质量与磺丁基- $\beta$ -环糊精钠质量之比为1:10~30,滴加完后,以转速100r/min~400r/min搅拌1h~5h,搅拌温度为30°C~50°C,使发生包合,过滤,将滤液干燥,得到伏立康唑环糊精包合物;其中,所述伏立康唑与乙醇的质量体积比为0.1g~0.2g:1mL~3mL,所述乙醇为乙醇溶液或无水乙醇;

和/或,所述耳用温敏凝胶的胶凝温度为30°C~36°C,所述耳用温敏凝胶针对的菌种包括念珠菌、曲霉菌和毛霉菌中的一种或多种。

## 耳用温敏凝胶及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂领域,涉及一种耳用温敏凝胶及其制备方法,尤其涉及一种含伏立康唑磺丁基- $\beta$ -环糊精钠的耳用温敏凝胶及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 外耳道真菌病(又叫真菌性外耳道炎),是侵入外耳道或外耳道内的条件致病性真菌感染引起的耳道常见病,引起外耳道亚急性或慢性炎性病变,患者会出现耳痛、耳痒、耳内流脓,且会合并细菌感染,反复发作,久治不愈。外耳道真菌病常见的致病菌有酵母菌、念珠菌、芽生菌、曲霉菌、毛霉菌、放线菌、青霉菌等,其中最常见的是曲霉菌属,如烟曲霉菌、黑曲霉菌、黄曲霉菌等。耳真菌病不仅治疗周期长,且容易复发。且外耳道真菌病的发生不仅具有地理因素,同时也随着时间和季节的变化产生变化。在亚热带、热带地区及雨季,发病率较高。感染无性别差异,儿童较少。据报道,外耳道真菌病在北美地区的耳部疾病中发病率约9%,该病虽然没有致命性,但是会影响到患者的正常生活,通常需要长期的治疗和随访。

[0003] 目前临床针对外耳道真菌病的治疗手段为在初步清洁外耳道后进行局部抗真菌药物的治疗,常见治疗方法有采用硼酸酒精、水杨酸酒精滴耳,酒精的消炎、止痒作用较强,但酒精对人体的刺激性较大,使用时患者会产生灼痛、刺痛感,导致患者依从性差。也采用外耳道涂抹抗真菌药物软膏剂来治疗疾病,但因为外耳道的生理性弯曲狭窄,药物很难均匀分布在外耳道各部位,同时药膏不能及时清理更新,影响治疗效果。医生给药操作增加患者的不便及治疗成本,而患者自行给药可能会导致治疗效果差;临床上也采用氟康唑溶液进行滴耳治疗,通常医生临时配制氟康唑氯化钠溶液或氟康唑水溶液,该方法治疗效果较好,但需要临时配制、溶液难以保存。

[0004] 耳道真菌病常用的治疗药物为抗真菌药物,比如伏立康唑、伊曲康唑、克霉唑等三唑类药物,常用给药方式为静脉注射和口服给药,目前国内尚未出现针对耳真菌病的专用制剂。目前市场可以治疗耳真菌病的制剂较少,并且因为人体的外耳道为特殊结构,一些普通的给药操作也相当麻烦,常用的耳道制剂为滴耳液。但随着耳真菌病的日益增多,传统的治疗方法已不能满足临床需求,治疗耳真菌病的制剂开发迫在眉睫。

### 发明内容

[0005] 本发明要解决的技术问题是克服现有技术的不足,提供一种药物缓释效果好、可明显减少给药次数、延长药物作用时间、刺激性小甚至无、安全性高、可明显提高患者用药依从性的耳用温敏凝胶及其制备方法。

[0006] 为解决上述技术问题,本发明采用以下技术方案。

	伏立康唑环糊精包合物	0.2%~3%,
[0007]	泊洛沙姆 407	18%~20%,
	泊洛沙姆 188	2%~8%, 和
	水	50%~79%;

[0008] 所述伏立康唑环糊精包合物主要由磺丁基- $\beta$ -环糊精钠溶液与伏立康唑的乙醇溶液制备得到。

[0009] 上述的耳用温敏凝胶,优选的,还包括辅料,所述辅料包括防腐剂、润湿剂、透皮剂和粘附剂中的一种或多种。

[0010] 上述的耳用温敏凝胶,优选的,所述防腐剂包括苯甲酸钠、苯扎溴铵、溶菌酶和尼泊金乙酯中的一种或多种,所述润湿剂包括甘油和/或丙二醇,所述透皮剂包括氮酮和/或薄荷醇,所述粘附剂包括羟丙甲基纤维素和/或壳聚糖。

[0011] 上述的耳用温敏凝胶,优选的,按质量分数计,所述防腐剂为0.05%~0.5%,所述润湿剂为5%~10%,所述透皮剂为5%~10%,所述粘附剂为0.5%~2%。

[0012] 耳用温敏凝胶所有原料质量分数之和为100%。

[0013] 作为一个总的技术构思,本发明还提供一种耳用温敏凝胶的制备方法,包括以下步骤:

[0014] 将伏立康唑环糊精包合物溶于水中,得到伏立康唑环糊精包合物溶液,所述伏立康唑环糊精包合物主要由磺丁基- $\beta$ -环糊精钠溶液与伏立康唑的乙醇溶液制备得到;将泊洛沙姆407和泊洛沙姆188加入水中分散均匀,然后在4℃ $\pm$ 1℃环境下溶胀24h~48h,得到空白凝胶基质;将伏立康唑环糊精包合物溶液加入空白凝胶基质中,混匀,得到耳用温敏凝胶。

[0015] 上述的耳用温敏凝胶的制备方法,优选的,按质量分数计,所述伏立康唑环糊精包合物为0.2%~3%,所述泊洛沙姆407为18%~20%,所述泊洛沙姆188为2%~8%,所述水的总量为50%~79%。

[0016] 上述的耳用温敏凝胶的制备方法,优选的,还包括向所述空白凝胶基质中加入辅料,所述辅料包括防腐剂、润湿剂、透皮剂和粘附剂中的一种或多种。

[0017] 上述的耳用温敏凝胶的制备方法,优选的,所述防腐剂包括苯甲酸钠、苯扎溴铵、溶菌酶和尼泊金乙酯中的一种或多种,所述润湿剂包括甘油和/或丙二醇,所述透皮剂包括氮酮和/或薄荷醇,所述粘附剂包括羟丙甲基纤维素和/或壳聚糖。

[0018] 上述的耳用温敏凝胶的制备方法,优选的,按质量分数计,所述防腐剂为0.05%~0.5%,所述润湿剂为5%~10%,所述透皮剂为5%~10%,所述粘附剂为0.5%~2%。

[0019] 作为一个总的技术构思,本发明还提供一种耳用温敏凝胶的制备方法,包括以下步骤:

[0020] 将泊洛沙姆407、泊洛沙姆188和伏立康唑环糊精包合物加入到水中,均匀分散,然后在4℃ $\pm$ 1℃环境下溶胀24h~48h,得到耳用温敏凝胶,其中,所述伏立康唑环糊精包合物主要由磺丁基- $\beta$ -环糊精钠溶液与伏立康唑的乙醇溶液制备得到。

[0021] 上述的耳用温敏凝胶的制备方法,优选的,按质量分数计,所述伏立康唑环糊精包合物为0.2%~3%,所述泊洛沙姆407为18%~20%,所述泊洛沙姆188为2%~8%,所述水

为50%~79%。

[0022] 上述的耳用温敏凝胶的制备方法,优选的,还包括向所述水中加入辅料,所述辅料包括防腐剂、润湿剂、透皮剂和粘附剂中的一种或多种。

[0023] 上述的耳用温敏凝胶的制备方法,优选的,所述防腐剂包括苯甲酸钠、苯扎溴铵、溶菌酶和尼泊金乙酯中的一种或多种,所述润湿剂包括甘油和/或丙二醇,所述透皮剂包括氮酮和/或薄荷醇,所述粘附剂包括羟丙甲基纤维素和/或壳聚糖。

[0024] 上述的耳用温敏凝胶的制备方法,优选的,按质量分数计,所述防腐剂为0.05%~0.5%,所述润湿剂为5%~10%,所述透皮剂为5%~10%,所述粘附剂为0.5%~2%。

[0025] 上述的两种耳用温敏凝胶的制备方法中,优选的,所述伏立康唑环糊精包合物主要由以下过程制备得到:将磺丁基-β-环糊精钠加入水中,加热至完全溶解,加热温度为30℃~50℃,得到磺丁基-β-环糊精钠溶液,将伏立康唑溶于乙醇中,得到伏立康唑的乙醇溶液,向磺丁基-β-环糊精钠溶液中逐滴加入伏立康唑的乙醇溶液,伏立康唑总质量与磺丁基-β-环糊精钠质量之比为1:10~30,滴加完后,以转速100r/min~400r/min搅拌1h~5h,搅拌温度为30℃~50℃,使发生包合,过滤,将滤液干燥,得到伏立康唑环糊精包合物;其中,所述伏立康唑与乙醇的质量体积比为0.1g~0.2g:1mL~3mL,所述乙醇为乙醇溶液或无水乙醇。

[0026] 上述的两种耳用温敏凝胶的制备方法中,优选的,所述耳用温敏凝胶的胶凝温度为30℃~36℃。

[0027] 上述的两种耳用温敏凝胶的制备方法中,优选的,所述耳用温敏凝胶针对的菌种包括念珠菌、曲霉菌和毛霉菌中的一种或多种。

[0028] 与现有技术相比,本发明的优点在于:

[0029] (1) 本发明的耳用温敏凝胶(也称为耳用温度敏感性水凝胶)通过采用伏立康唑环糊精包合物、泊洛沙姆407、泊洛沙姆188作为主要原料与配方共同协同,使得产物具有优异的药物缓释作用和抗菌效果。本发明的耳用温敏凝胶的胶凝温度在30℃-36℃之间,在常温下为可流动的液体状态,而接触人体耳道时会快速转变成凝胶,具有很强的可操作性,能够实现药物在人体耳道内均匀覆盖,并且实现恰到好处的药物缓释效果,有效减少了给药次数,延长了药物作用时间,提高了患者的用药依从性,减少给药的繁琐操作。本发明的耳用温敏凝胶在转变过程中不涉及到任何有机化学溶剂等有毒物质,具有很好的安全性。

[0030] 本发明主要采用泊洛沙姆407来控制耳用温敏凝胶的胶凝温度,采用泊洛沙姆188对胶凝温度进行微调。泊洛沙姆407为18%-20%、泊洛沙姆188为2%-8%的范围时,有利于控制胶凝温度在30℃-36℃之间。泊洛沙姆407对于温敏凝胶的胶凝温度影响较大,其含量改变影响温度幅度大,而泊洛沙姆188对于温敏凝胶的胶凝温度影响较小,其含量改变会导致温度的小幅度变化,本发明通过将泊洛沙姆407的范围控制在较小范围内,而扩大泊洛沙姆188的范围,来达到目标的胶凝温度,能够优化前期流程,更加简单方便。

[0031] (2) 本发明的制备方法中,主要采用伏立康唑环糊精包合物、泊洛沙姆407和泊洛沙姆188进行协同增效,明显提高了药物的稳定性、水溶性和安全性,特别是有效控制了药物的释放速率,吸收效果更好,减少对皮肤的刺激性。本发明采用冷溶法对温敏凝胶进行制备,伏立康唑环糊精包合物、泊洛沙姆407和泊洛沙姆188在室温下进行混合,在低温环境中进行溶胀,避免高温对于药物及其他辅料的影响,从而提高药物的稳定性和安全性。同时伏

立康唑环糊精包合物可有效提高缓释效果,易溶于水,降低了有机溶剂乙醇的使用,从而减少了制剂对于皮肤的刺激性。

[0032] (3) 本发明在制备伏立康唑环糊精包合物的过程中,伏立康唑的乙醇溶液采用滴加的方式加入磺丁基- $\beta$ -环糊精钠溶液中,能够使伏立康唑与环糊精的包合更加充分,提高包合率,伏立康唑总质量与磺丁基- $\beta$ -环糊精钠的质量之比控制在1:10~30,以转速100r/min~400r/min搅拌1h~5h,包合温度为30~50℃,本发明以水溶液为包合溶剂,采用无水乙醇为有机溶剂,易于蒸发,材料易得,工艺简单,所制备的伏立康唑环糊精包合物对人体的刺激性小且安全无毒,伏立康唑环糊精包合物在温敏凝胶溶液中溶解度较高,可使药物在溶液中均匀分布,增强疗效,更特别的是,伏立康唑环糊精包合物能够明显增加在温敏凝胶中的药物缓释时间,达到更好的缓释效果,减少对于皮肤的刺激性,提高伏立康唑的吸收。

### 附图说明

[0033] 图1为本发明实施例1制备的耳用温敏凝胶与对照的伏立康唑温敏凝胶的凝胶溶蚀曲线。

[0034] 图2为本发明实施例1制备的耳用温敏凝胶与对照的伏立康唑温敏凝胶的药物释放曲线。

### 具体实施方式

[0035] 以下结合说明书附图和具体优选的实施例对本发明作进一步描述,但并不因此而限制本发明的保护范围。

[0036] 以下实施例中所采用的材料和仪器均为市售。

[0037] 实施例1:

[0038] 一种本发明的耳用温敏凝胶,包括以下质量分数的组分:

伏立康唑环糊精包合物	1%
泊洛沙姆 407	19%
泊洛沙姆 188	8%
[0039] 丙二醇(润湿剂)	5%
苯甲酸钠(防腐剂)	0.1%, 和
去离子水	66.9%。

[0040] 伏立康唑环糊精包合物主要由磺丁基- $\beta$ -环糊精钠溶液与伏立康唑的乙醇溶液制备得到。

[0041] 一种本实施例的耳用温敏凝胶的制备方法,包括以下步骤:

[0042] (1) 精密称取2.0g磺丁基- $\beta$ -环糊精钠溶于20mL水中,加热至50℃,待其完全溶解。精密称取0.1g伏立康唑,溶于1mL体积分数为95%的乙醇溶液中,然后将伏立康唑的乙醇溶液缓慢滴入至磺丁基- $\beta$ -环糊精钠水溶液中,50℃下以转速100r/min的速率搅拌3h,趁热过滤,滤液干燥蒸干,得伏立康唑环糊精包合物。

[0043] (2) 将伏立康唑环糊精包合物加入部分去离子水中,该部分去离子水占原料总量

的10wt%，搅拌溶解后，得到伏立康唑环糊精包合物溶液。将泊洛沙姆407和泊洛沙姆188加入另一部分去离子水中，该另一部分去离子水占原料总量的56.9wt%，均匀分散后，在4℃环境下溶胀24h，得到空白凝胶基质。将伏立康唑环糊精包合物溶液、丙二醇、苯甲酸钠加入至空白凝胶基质，搅拌使其分散均匀，得到耳用温敏凝胶。

[0044] 实施例2:

[0045] 一种本发明的耳用温敏凝胶，包括以下质量分数的组分：

	伏立康唑环糊精包合物	1.2%
	泊洛沙姆 407	20%
[0046]	泊洛沙姆 188	4%
	羟丙甲基纤维素（粘附剂）	0.5%
	丙二醇（润湿剂）	6%，和
[0047]	去离子水	68.3%。

[0048] 伏立康唑环糊精包合物主要由磺丁基-β-环糊精钠溶液与伏立康唑的乙醇溶液制备得到。

[0049] 一种本实施例的耳用温敏凝胶的制备方法，包括以下步骤：

[0050] (1) 精密称取1.5g磺丁基-β-环糊精钠溶于20mL水中，加热至40℃，待其完全溶解。精密称取0.1g伏立康唑，溶于1mL体积分数为95%的乙醇溶液中，然后逐滴加入至磺丁基-β-环糊精钠水溶液中，40℃下以转速为200r/min搅拌包合4h，趁热过滤，滤液冷冻干燥24h以上，得到伏立康唑环糊精包合物。

[0051] (2) 将伏立康唑环糊精包合物加入部分去离子水中，该部分去离子水占原料总量的10wt%，搅拌溶解后，得到伏立康唑环糊精包合物溶液。将泊洛沙姆407、泊洛沙姆188、加入另一部分去离子水中，该另一部分去离子水占原料总量的58.3wt%，均匀分散后，在4℃环境下溶胀24h，得到空白凝胶基质；将伏立康唑环糊精包合物溶液、羟丙甲基纤维素、丙二醇加入空白凝胶基质中，混匀，得到耳用温敏凝胶。

[0052] 实施例3:

[0053] 一种本发明的耳用温敏凝胶，包括以下质量分数的组分：

	伏立康唑环糊精包合物	1.5%
	泊洛沙姆 407	20%
[0054]	泊洛沙姆 188	8%
	甘油（润湿剂）	10%
	溶菌酶（防腐剂）	0.5%，和
	去离子水	60%。

[0055] 伏立康唑环糊精包合物主要由磺丁基-β-环糊精钠溶液与伏立康唑的乙醇溶液制

备得到。

[0056] 一种本实施例的耳用温敏凝胶的制备方法,包括以下步骤:

[0057] (1) 精密称取2.0g磺丁基- $\beta$ -环糊精钠溶于30mL水中,加热至40℃,待其完全溶解;精密称取0.1g伏立康唑,溶于1mL体积分数为95%的乙醇溶液中,然后逐滴加入磺丁基- $\beta$ -环糊精钠水溶液中,40℃下以400r/min搅拌包合3h,趁热过滤,滤液冷冻干燥48h,得到伏立康唑环糊精包合物。

[0058] (2) 将泊洛沙姆407和泊洛沙姆188加入部分去离子水中,该部分去离子水占原料总量的50wt%,均匀分散后,加入伏立康唑环糊精包合物、甘油和溶菌酶,最后加去离子水至总质量分数为100%,搅拌使其分散均匀,在4℃环境下溶胀24h,得到耳用温敏凝胶。

[0059] 实施例4:

[0060] 一种本发明的耳用温敏凝胶,包括以下质量分数的组分:

伏立康唑环糊精包合物	1%
泊洛沙姆 407	18%
泊洛沙姆 188	2%
[0061] 壳聚糖 (粘附剂)	0.5%
溶菌酶 (防腐剂)	0.5%, 和
去离子水	78%。

[0062] 伏立康唑环糊精包合物主要由磺丁基- $\beta$ -环糊精钠溶液与伏立康唑的乙醇溶液制备得到。

[0063] 一种本实施例的耳用温敏凝胶的制备方法,包括以下步骤:

[0064] (1) 精密称取1.6g磺丁基- $\beta$ -环糊精钠溶于20mL水中,加热至40℃,待其完全溶解;精密称取0.1g伏立康唑,溶于1mL体积分数为95%的乙醇溶液中,然后逐滴加入至磺丁基- $\beta$ -环糊精钠水溶液中,40℃下以300r/min速度搅拌包合1.5h,趁热过滤,滤液蒸干,得到伏立康唑环糊精包合物。

[0065] (2) 将伏立康唑环糊精包合物加入部分去离子水中,该部分去离子水占原料总量的10wt%,搅拌溶解后,得到伏立康唑环糊精包合物溶液。将泊洛沙姆407和泊洛沙姆188加入另一部分去离子水中,该另一部分去离子水占原料总量的68wt%,均匀分散后,在4℃环境下溶胀48h,得到空白凝胶基质。将伏立康唑环糊精包合物溶液、溶菌酶、壳聚糖加入至空白凝胶基质,搅拌使其分散均匀,得到耳用温敏凝胶。

[0066] 以下对各实施例所得耳用温敏凝胶的性能进行检测:

[0067] 1、各实施例的产品胶凝温度和胶凝时间测定

[0068] 胶凝温度的检测方法:采用试管倒置法进行测定,称取2g耳用温敏凝胶(溶液态)注入试管中,将试管置于以0.1℃持续缓慢升温的水浴中,以精确度为0.1℃的温度计进行检测。随着温度的升高,凝胶溶液黏度也增大,当将试管倒置时,凝胶溶液完全胶凝且不再流动时的温度则为该制剂的胶凝温度,由溶液转变为凝胶的时间记为胶凝时间,每实施例各测定三次,取平均值。结果见表1。

[0069] 结论:所有实施例的胶凝温度均满足制备要求,即在室温下(25℃)呈现溶液状态,

在人体温度时能够转变为凝胶,并且能够在较短且合适的时间内发生胶凝,避免快速胶凝而导致给药不方便,胶凝过慢会导致温敏凝胶流出,药物泄露。

[0070] 表1各实施例耳用温敏凝胶的胶凝温度和胶凝时间

试剂	胶凝温度(°C)	胶凝时间(s)
实施例1	33.5	100
实施例2	31.2	92
实施例3	30.5	88
实施例4	35.8	112

[0072] 2、高效液相色谱法检测伏立康唑含量均一性

[0073] 色谱条件:色谱柱:Thermos

[0074] 流动相:甲醇:水=60:40

[0075] 检测波长:256nm

[0076] 柱温:室温

[0077] 流速:1.0mL/min

[0078] 进样量:20 $\mu$ L

[0079] 含量测定方法:精密称取耳用温敏凝胶1.0g于10mL容量瓶中,用纯甲醇稀释至相应刻度,充分振荡均匀,取100 $\mu$ L溶液,加入900 $\mu$ L 50%甲醇,振荡均匀,进样分析,峰面积带入伏立康唑标准曲线进行计算,得到其浓度,考察样品浓度和实际测定浓度。每份试剂测定三次,计算其相对标准偏差(RSD)值,对照组为伏立康唑温敏凝胶,制备方法同实施例1,区别仅在于将伏立康唑环糊精包合物溶液替换为伏立康唑的乙醇溶液,结果见表2。各实施例中,耳用温敏凝胶的三次平均测定含量都较为接近,药物标示量在95%-115%之间,而伏立康唑温敏凝胶的三次平均测定含量相差较大,其RSD值为21.29%,本发明的耳用温敏凝胶的RSD值均远低于21.29%,说明本发明的耳用温敏凝胶的药物分布均匀,而伏立康唑温敏凝胶的药物分布不均匀。

[0080] 表2各实施例耳用温敏凝胶的药物含量均一性

试剂	平行	标示量	RSD
[0081]			

[0082]	对照组	1	83.46	
		2	94.74	
		3	125.09	
		Mean	101.10	21.29
	实施例 1	1	98.44	
		2	100.57	
		3	99.99	
		Mean	99.67	1.10
	实施例 2	1	98.19	
		2	104.88	
		3	104.94	
		Mean	102.67	3.78
	实施例 3	1	107.44	
		2	112.26	
		3	117.77	
		Mean	112.49	5.17
实施例 4	1	104.48		
	2	102.7		
	3	100.48		
	Mean	102.55	2.00	

[0083] 3、耳用温敏凝胶的体外释放度考察

[0084] 采用无膜溶出法,取干净西林瓶称重,记录其重量,精密称量实施例1制备的耳用温敏凝胶5.0g和伏立康唑温敏凝胶于西林瓶中,记录凝胶重量。将西林瓶放入37℃恒温加热水浴锅中恒温至完全胶凝。分别加入2.00mL37℃PBS缓冲液(pH=7.4),37℃下恒温振荡,每隔30min后取出缓冲介质,迅速擦干西林瓶并进行称重,然后加入2.00mL37℃的PBS缓冲液(pH=7.4),重复上述操作,直至凝胶完全溶解。相邻时间点的总重量差值即为温敏凝胶在此期间的溶蚀量。

[0085] 将每次取出的PBS缓冲液用50%甲醇稀释至10mL,用0.45μm滤膜进行过滤,按色谱条件进样分析,测定伏立康唑(伏立康唑环糊精包合物为物理包合,不影响伏立康唑的化学结构,液相中只会检测到伏立康唑)的浓度,即为伏立康唑的相邻时间点的释放量,计算温敏凝胶药物的累计释放量。

[0086] 结果如图1和图2所示,本发明的耳用温敏凝胶延长了凝胶溶蚀时间,提高了药物释放率,在6h时药物累积释放达到了90%以上,说明本发明的耳用温敏凝胶是优良的药物

释放平台载体。而伏立康唑温敏凝胶的释放时间仅为3h左右,本发明的耳用温敏凝胶药物释放时间达6h以上,同时通过图1溶蚀曲线和图2和释放曲线可以发现,对比伏立康唑温敏凝胶,本发明制备的耳用温敏凝胶的曲线更加平缓,趋于线性,符合零级动力学方程,说明本发明的耳用温敏凝胶在体外的药物释放速率不随时间而发生改变,能够保证一定时间药物的固定释放量,达到更好的缓释效果。

[0087] 4、耳用温敏凝胶的体外抑菌实验

[0088] 体外抑菌实验:体外抑菌试验采用药敏纸片法,并与无菌纯水(空白对照)进行对比。结果本品对曲霉菌、白色念珠菌有抑制作用,对外耳道常见感染菌敏感,试验结果见表3,其中,抑菌圈均值越大,抑制效果越好。

[0089] 表3各实施例与无菌纯水体外抑菌试验的抑菌圈均值

[0090] 单位:毫米(mm)

试剂	实验标准菌	
	曲霉菌	白色念珠菌
实施例1	24	20
实施例2	20	17
实施例3	23	18
实施例4	20	18
无菌纯水空白对照	0	0

[0092] 5、动物耳道刺激性和安全性实验

[0093] 选择实施例1作为配方制剂,在家兔上进行耳道刺激性和安全性实验,选择健康合格,并且经耳道检查无异常的成年新西兰大白兔15只,随机分成三组,每组5只,分别为生理盐水组(阴性对照组)、伏立康唑乙醇溶液组(阳性对照组)、耳用温敏凝胶组(给药组)。将相应的药物用注射器滴于新西兰兔的双耳,每次1-2滴,每天2次,连续给药7d。每天观察并记录兔耳道的变化,如是否红肿、充血、肿胀等,同时观察给药后动物的情况,是否有躁动不安、抓鼻等现象。实验结果见表4。

[0094] 表4兔耳局部给药安全性结果

	生理盐水组	伏立康唑乙醇溶液组	本发明的耳用温敏凝胶组
红肿	0	2	0
充血	0	1	0
行为异常	0	0	0
总分	0	3	0

[0096] 生理盐水组和耳用温敏凝胶组均对兔耳皮肤无刺激性,并未出现红肿、充血、行为异常等不良反应,而伏立康唑乙醇溶液组存在红肿和充血现象,对家兔有一定刺激性。

[0097] 6、动物初步疗效实验

[0098] 选择实施例1作为配方制剂,在耳道感染的家兔上进行初步疗效实验,选择健康合

格,并且经耳道检查无异常的成年新西兰大白兔,编号记录,用注射器沿兔耳边缘向中心注入菌液,分别注入曲霉菌和白念珠菌,每种真菌注入量为0.25mL/耳,每天注射一次,连续注射3d,5d后取家兔耳道分泌物作真菌培养检查,两种真菌呈阳性结果的即为造模成功,随机分成三组,每组10只,分别为生理盐水组(阴性对照组)、伏立康唑乙醇溶液组(阳性对照组)、耳用温敏凝胶组(给药组)。生理盐水组给药剂量(阴性对照组):4次/d,1-2d/次,连续给药7d。伏立康唑乙醇溶液组给药剂量(阳性对照组):4次/d,1-2d/次,连续给药7d。耳用温敏凝胶组给药剂量(给药组):2次/d,1-2d/次,连续给药7d。给药第五天后,每天取耳道分泌物进行真菌培养,观察其疗效情况。结果见表5。

[0099] 表5不同实验组的治愈率和无效率

	痊愈率			缓解率			无效率		
	5d	6d	7d	5d	6d	7d	5d	6d	7d
[0100] 生理盐水组	0%	0%	0%	10%	10%	10%	90%	90%	90%
伏立康唑溶液组	70%	80%	90%	90%	100%	100%	10%	0%	0%
耳用温敏凝胶组	80%	90%	90%	100%	100%	100%	0%	0%	0%

[0101] 定疗效评定标准为:

[0102] 痊愈:症状体征完全消失;

[0103] 缓解:症状体征较前减轻;

[0104] 无效:症状体征与治疗前无改善。

[0105] 由以上结果可知,本发明所制备的耳用温敏凝胶具有快速高效的抗真菌效果,并且具有优异的药物缓释作用,减少了给药次数,对于耳道刺激性小,作用迅速且疗效高。

[0106] 以上所述,仅是本发明的较佳实施例而已,并非对本发明作任何形式上的限制。虽然本发明已以较佳实施例揭示如上,然而并非用以限定本发明。任何熟悉本领域的技术人员,在不脱离本发明的精神实质和技术方案的情况下,都可利用上述揭示的方法和技术内容对本发明技术方案做出许多可能的变动和修饰,或修改为等同变化的等效实施例。因此,凡是未脱离本发明技术方案的内容,依据本发明的技术实质对以上实施例所做的任何简单修改、等同替换、等效变化及修饰,均仍属于本发明技术方案保护的范围内。

### 伏立康唑累积溶蚀情况

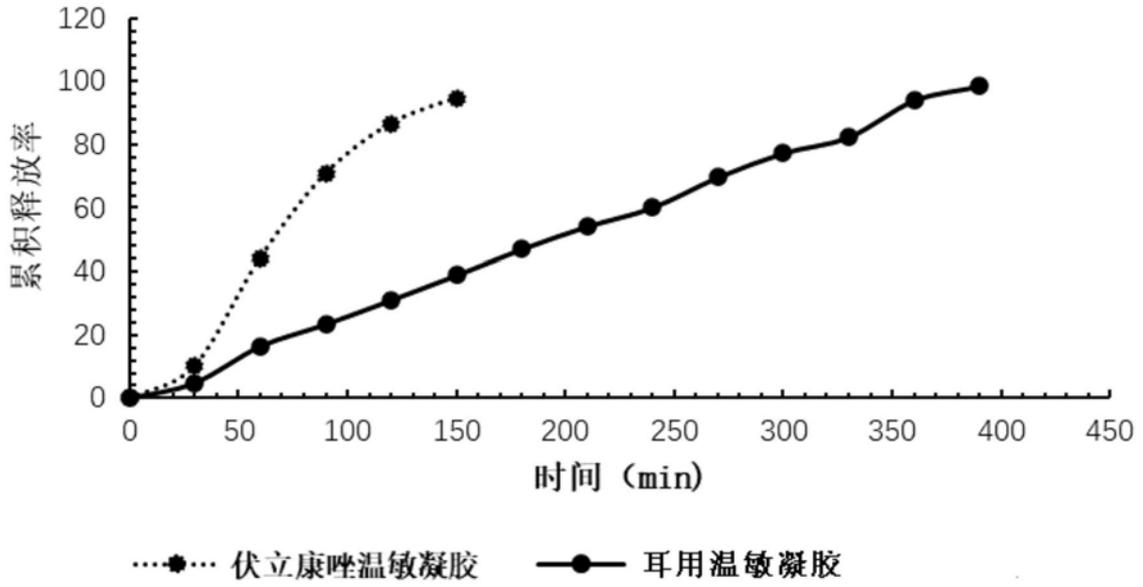


图1

### 伏立康唑累积释放情况

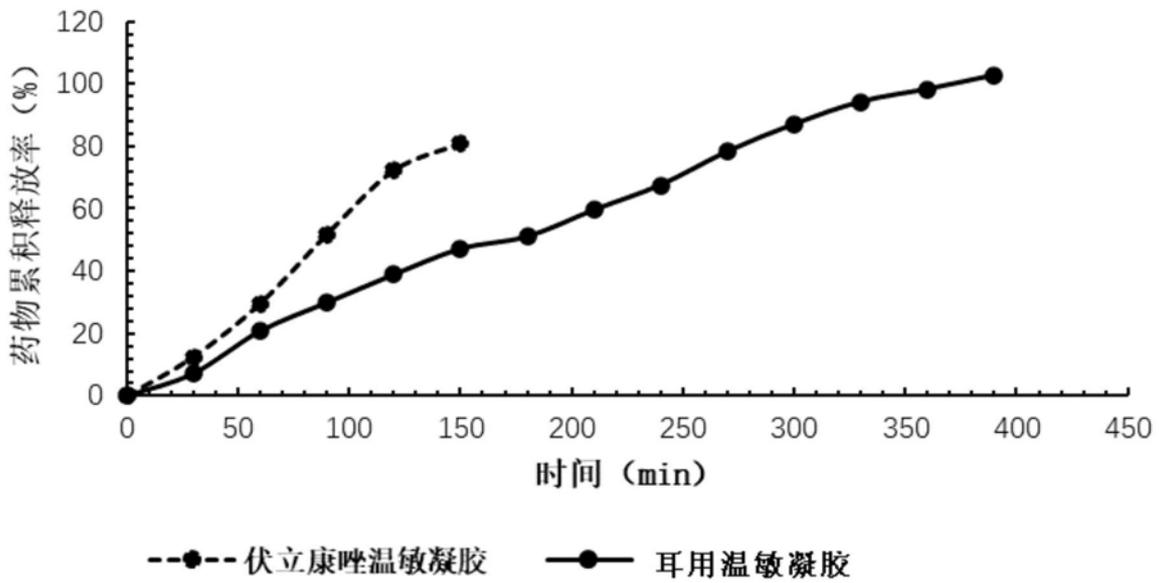


图2