



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115068423 A

(43) 申请公布日 2022.09.20

(21) 申请号 202110267507.3

(22) 申请日 2021.03.12

(71) 申请人 浙江万晟药业有限公司

地址 311305 浙江省杭州市临安区青山湖
街道王家山路1号

(72) 发明人 孙克 鲍毅 阎晓文 冯大林
单瑞平 桂盼

(51) Int.Cl.

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61P 17/14 (2006.01)

A61P 17/10 (2006.01)

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

一种克拉司酮泡沫剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种克拉司酮泡沫剂及其制备方法,其组成包含克拉司酮药液,所述克拉司酮药液包含克拉司酮、乙醇、透皮促进剂、泡沫骨架、乳化剂、抗氧化剂、PH调节剂和纯化水。本发明克拉司酮泡沫剂可长期稳定储存、安全有效、生产工艺简便。

1. 一种克拉司酮泡沫剂,其特征在于,包含克拉司酮药液,所述克拉司酮药液包含如下重量百分比的组分:

克拉司酮1%~7.5%

乙醇45%~50%

透皮促进剂5%~10%

泡沫骨架5%~13%

乳化剂1%~5%

抗氧化剂0.1%~0.5%

PH调节剂0.9%~1.5%

其余为纯化水。

2. 根据权利要求1所述的克拉司酮泡沫剂,其特征在于,所述克拉司酮泡沫剂进一步包含抛射剂,每百份重量的克拉司酮药液加入8~10份重量的抛射剂。

3. 根据权利要求1所述的克拉司酮泡沫剂,其特征在于,所述透皮促进剂选自甘油、聚乙二醇、丙二醇中的一种或几种。

4. 根据权利要求1所述的克拉司酮泡沫剂,其特征在于,所述泡沫骨架为高级脂肪醇,所述高级脂肪醇选自十八醇、十六醇、十六十八醇、十四醇、二十二醇的一种或几种。

5. 根据权利要求1所述的克拉司酮泡沫剂,其特征在于,所述乳化剂选自单、双硬脂酸甘油酯、磷脂、十二烷基硫酸钠、聚山梨酯80、聚山梨酯60、聚山梨酯40、聚山梨酯20、泊洛沙姆124、泊洛沙姆188、泊洛沙姆182中的一种或几种。

6. 根据权利要求1所述的克拉司酮泡沫剂,其特征在于,所述抗氧化剂选自2,6-二叔丁基对甲苯酚、二丁基羟基甲苯、抗坏血酸、抗坏血酸钙、棕榈酸抗坏血酸酯、丁基羟基茴香醚、硫代二丙酸中的一种或几种。

7. 根据权利要求1所述的克拉司酮泡沫剂,其特征在于,所述PH调节剂选自磷酸盐缓冲液、醋酸盐缓冲液、乳酸缓冲液、枸橼酸缓冲液中的一种或几种。

8. 根据权利要求2所述的克拉司酮泡沫剂,其特征在于,所述抛射剂选自烷烃或卤代烷烃,所述烷烃或卤代烷烃选自四氟乙烷、七氟丙烷、丁烷、丙烷、异丁烷中的一种或几种。

9. 权利要求2所述的克拉司酮泡沫剂的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

醇相制备:将克拉司酮、泡沫骨架、乳化剂、抗氧化剂、乙醇混合并加热溶解至澄清,60℃保温备用;

水相制备:将纯化水、透皮促进剂、PH调节剂混合并加热溶解至澄清,60℃保温备用;

总混:将水相加入到醇相中,搅拌降温至50℃;

灌装、充气:将药液灌装至药用气雾罐,压盖,充入抛射剂。

10. 权利要求1-9任一项所述的克拉司酮泡沫剂在制备治疗痤疮和脱发的药物中的用途。

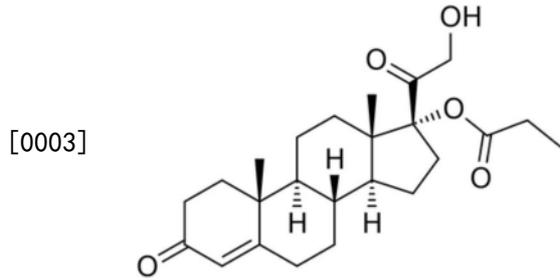
一种克拉司酮泡沫剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于医药领域,具体涉及一种克拉司酮泡沫剂组成及其制备方法。

背景技术

[0002] 克拉司酮(Clascoterone,又称CB-03-01)是一种局部雄激素受体(AR)抑制剂,化学名为21-羟基-17-(1-氧代丙氧基)孕甾-4-烯-3,20-二酮,其结构式如下:



[0004] 2020年8月,1.0%的克拉司酮乳膏在美国首次获得批准,用于12岁或12岁以上患者的寻常型痤疮局部治疗。7.5%的克拉司酮乳液用于遗传脱发,将于2020年第4季度在女性中启动II期临床研究,于2020年第1季度在男性中启动III期临床研究。

[0005] 但是,目前克拉司酮外用乳膏或乳液存在涂抹油腻,不易涂抹均匀,影响面部美观的缺点,更不利于具有毛发区域的皮肤使用,因此,针对上述缺陷,本发明开发了一种新的克拉司酮泡沫剂。

发明内容

[0006] 本发明的目的在于提供一种克拉司酮泡沫剂,以及所述克拉司酮泡沫剂的制备方法。

[0007] 为了实现上述目的,本发明采用了如下技术方案:

[0008] 本发明一方面提供了一种克拉司酮泡沫剂,包含克拉司酮药液,所述克拉司酮药液包含如下重量百分比的组分:

[0009] 克拉司酮1%~7.5%

[0010] 乙醇45%~50%

[0011] 透皮促进剂5%~10%

[0012] 泡沫骨架5%~13%

[0013] 乳化剂1%~5%

[0014] 抗氧化剂0.1%~0.5%

[0015] PH调节剂0.9%~1.5%

[0016] 其余为纯化水。

[0017] 作为优选的方案,所述克拉司酮泡沫剂进一步包含抛射剂,每百份重量的克拉司酮药液加入8~10份重量的抛射剂。

[0018] 作为优选的方案,所述透皮促进剂选自甘油、聚乙二醇、丙二醇中的一种或几种。

[0019] 作为优选的方案,所述泡沫骨架为高级脂肪醇,所述高级脂肪醇选自十八醇、十六醇、十六十八醇、十四醇、二十二醇的一种或几种。

[0020] 作为优选的方案,所述乳化剂选自单、双硬脂酸甘油酯、磷脂、十二烷基硫酸钠、聚山梨酯80、聚山梨酯60、聚山梨酯40、聚山梨酯20、泊洛沙姆124、泊洛沙姆188、泊洛沙姆182中的一种或几种。

[0021] 作为优选的方案,所述抗氧化剂选自2,6-二叔丁基对甲苯酚、二丁基羟基甲苯、抗坏血酸、抗坏血酸钙、棕榈酸抗坏血酸酯、丁基羟基茴香醚、硫代二丙酸中的一种或几种。

[0022] 作为优选的方案,所述PH调节剂选自磷酸盐缓冲液、醋酸盐缓冲液、乳酸缓冲液、枸橼酸缓冲液中的一种或几种。

[0023] 作为优选的方案,所述抛射剂选自烷烃或卤代烷烃,所述烷烃或卤代烷烃选自四氟乙烷、七氟丙烷、丁烷、丙烷、异丁烷中的一种或几种。

[0024] 本发明另一方面提供了所述的克拉司酮泡沫剂的制备方法,包括以下步骤:

[0025] 醇相制备:将克拉司酮、泡沫骨架、乳化剂、抗氧化剂、乙醇混合并加热溶解至澄清,60℃保温备用;

[0026] 水相制备:将纯化水、透皮促进剂、PH调节剂混合并加热溶解至澄清,60℃保温备用;

[0027] 总混:将水相加入到醇相中,搅拌降温至50℃;

[0028] 灌装、充气:将药液灌装至药用气雾罐,压盖,充入抛射剂。

[0029] 本发明另一方面提供了上述的克拉司酮泡沫剂在制备治疗痤疮和脱发的药物中的用途。

[0030] 本发明的积极进步效果在于:

[0031] 1、本发明克拉司酮泡沫剂使用更方便,其使用时可以按压阀门喷出,泡沫剂密度小,相比于乳膏、乳液更容易分布于表皮,更利于涂抹后药物分散均匀。

[0032] 2、本发明克拉司酮泡沫剂泡沫破裂快,用于具有毛发区域的皮肤时更显其优势,药物易通过毛发进入角质层,较其他制剂使用更加方便。

[0033] 3、本发明克拉司酮泡沫剂质地较轻,安全性高,无明显刺激作用,长期使用不会影响患者顺受性。

[0034] 4、本发明克拉司酮泡沫剂生产工艺简便、组分简单易获得、均一性好、稳定性高,杂质增长小、适用于工业化生产。

具体实施方式

[0035] 以下实施例、实验例是对本发明进行进一步的说明,不应理解为是对本发明的限制。除非另行定义,文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外,任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

[0036] 实施例中的原辅料可以通过市售获得。本发明所用的克拉司酮是按照中国专利CN02815719.2公开的方法制备所得。

[0037] 实施例1:克拉司酮泡沫剂(1%)制备

[0038] 克拉司酮泡沫剂(1%)各组分重量比如表1:

[0039] 表1:克拉司酮泡沫剂(1%)各组分用量

	组分	配比
	克拉司酮	1%
[0040]	十八醇	3%
	十六醇	2%
	聚山梨酯 80	1%
	二丁基羟基甲苯	0.1%
	枸橼酸	0.9%
	无水乙醇	50%
[0041]	甘油	5%
	纯化水	37%
	总计	100%
	七氟丙烷	8%

[0042] (1) 醇相制备:将克拉司酮、十八醇、十六醇、聚山梨酯80、二丁基羟基甲苯、无水乙醇混合并加热溶清,60℃保温备用。

[0043] (2) 水相制备:将纯化水、甘油、枸橼酸混合并加热溶清,60℃保温备用。

[0044] (3) 总混:将水相加入到醇相中,搅拌5分钟,搅拌降温至50℃,制得克拉司酮药液。

[0045] (4) 灌封、充气:将药液灌装至药用气雾罐,压盖,按照克拉司酮药液与抛射剂重量比为100:8充入抛射剂七氟丙烷。

[0046] 将样品进行检验,结果见表2。

[0047] 表2:克拉司酮泡沫剂(1%)检验结果

检验项目	检验标准	检验结果
性状	药液喷出应为类白色泡沫	类白色泡沫
化学鉴别	应呈正反应	正反应
安全防爆试验	不得有爆破、漏气	无爆破、漏气
PH值	4.0~4.5	4.2
有关物质	应不得大于2.0%	0.5
泄漏率	应符合规定	符合规定
喷射速率	应不得小于3克/秒	3.9克/秒
喷出总量	应不得少于标示量85%	95%
微生物限度	应符合规定	符合规定
含量	应为标示量90%~110%	100.5%

[0049] 试验结果显示,其性状、有关物质、含量等均符合泡沫剂质量要求。

[0050] 实施例2:克拉司酮泡沫剂(7.5%)制备

[0051] 克拉司酮泡沫剂(7.5%)各组分重量比如表3:

[0052] 表3:克拉司酮泡沫剂(7.5%)各组分用量

[0053]

组分	配比
克拉司酮	7.5%
十八醇	7%
十六醇	6%
聚山梨酯80	3%
二丁基羟基甲苯	0.5%
枸橼酸	1.5%
无水乙醇	50%
甘油	8%
纯化水	16.5%
总计	100%
四氟乙烷	8%

[0054] (1) 醇相制备:将克拉司酮、十八醇、十六醇、聚山梨酯80、二丁基羟基甲苯、无水乙醇混合并加热溶清,60℃保温备用。

[0055] (2) 水相制备:将纯化水、甘油、枸橼酸混合并加热溶清,60℃保温备用。

[0056] (3) 总混:将水相加入到醇相中,搅拌5分钟,搅拌降温至50℃。

[0057] (4) 灌封、充气:将药液灌装至药用气雾罐,压盖,按照克拉司酮药液与抛射剂重量比为100:8充入抛射剂四氟乙烷。

[0058] 将样品进行检验,结果见表4。

[0059] 表4:克拉司酮泡沫剂(7.5%)检验结果

[0060]

检验项目	检验标准	检验结果
性状	药液喷出应为类白色泡沫	类白色泡沫
化学鉴别	应呈正反应	正反应
安全防爆试验	不得有爆破、漏气	无爆破、漏气
PH 值	4.0~4.5	4.1
有关物质	应不得大于 2.0%	0.4
泄漏率	应符合规定	符合规定

[0061]	喷射速率	应不得小于 3 克/秒	3.9 克/秒
	喷出总量	应不得少于标示量 85%	96%
	微生物限度	应符合规定	符合规定
	含量	应为标示量 90%~110%	100.3%

[0062] 试验结果显示,其性状、有关物质、含量等均符合泡沫剂质量要求。

[0063] 实施例3:克拉司酮泡沫剂稳定性考察

[0064] 按照实施例1制备的克拉司酮泡沫剂样品,在30℃下进行6个月稳定性考察,结果见表5。

[0065] 表5:克拉司酮泡沫剂稳定性结果

制剂种类		自制制剂		
时间	条件	性状	含量/%	有关物质/%
				总杂
0 天	--	类白色软膏	99.45	0.10
30 天	30℃	类白色泡沫	99.35	0.12
60 天	30℃	类白色泡沫	99.32	0.14
90 天	30℃	类白色泡沫	99.30	0.17
180 天	30℃	类白色泡沫	99.10	0.19

[0067] 试验结果显示,含量和杂质没有太大变化,表明克拉司酮泡沫剂有着良好的稳定性,产品能维持良好的性状。

[0068] 实施例4:克拉司酮泡沫剂刺激性考察

[0069] 按照实施例1制备的克拉司酮泡沫剂样品,进行刺激性考察,考察方法如下:检疫合格的16只家兔(新西兰兔,购自杭州余杭科联兔业专业合作社)分配到4组,分别为供试品完整皮肤组、供试品破损皮肤组、空白基质对照完整皮肤组和空白基质对照破损皮肤组,每组4只,雌雄各半。各组动物均采用自体左右侧自身对比,本试验设置给药频率和期限为每天给药1次,贴敷4小时,连续给药28天,0.5ml/侧/只进行皮肤过敏试验,试验期间,每天观察1次。观察内容包括外观、体征、皮肤、行为活动、腺体分泌、呼吸、眼、耳、鼻、肛门、粪便性状、四肢等症状,结果显示克拉司酮泡沫剂无明显刺激作用。

[0070] 实施例5:克拉司酮泡沫剂消泡实验

[0071] 按照实施例1制备的克拉司酮泡沫剂样品加入到量筒中,放入28℃、30℃、33℃、35℃、40℃水浴中,观察消泡时间,结果见表6。

[0072] 表6:克拉司酮泡沫剂消泡时间结果

温度	自制制剂		
	称样量 (g)	消泡时间 (秒)	消泡后性状
28℃	1.3	不消泡	白色泡沫
30℃	1.4	63	无色至淡黄色澄清溶液
	1.5	60	
	1.5	61	
33℃	1.7	55	无色至淡黄色澄清溶液
	1.6	57	
	1.4	58	
35℃	1.5	47	无色至淡黄色澄清溶液
	1.5	48	
	1.2	46	
40℃	1.6	39	无色至淡黄色澄清溶液
	1.4	35	
	1.5	36	

[0074] 试验结果显示,喷出物为白色细腻泡沫,低于约30℃,不流动,不消泡。大于30℃,则泡沫逐渐消泡成无色至淡黄色澄清溶液,大于33℃,泡沫均可以在一分钟内消除。

[0075] 综上,本发明可以简单、安全、低成本的方法制备出物理性状稳定、可长期稳定储存、安全有效、泡沫破裂快,且药物易通过毛发进入角质层,散布较其他制剂迅速、均匀的克拉司酮泡沫剂样品。