



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104382850 B

(45)授权公告日 2017.12.22

(21)申请号 201410554031.1

A61K 9/06(2006.01)

(22)申请日 2014.10.17

A61K 31/381(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

A61K 47/44(2017.01)

申请公布号 CN 104382850 A

A61K 47/14(2006.01)

A61K 47/26(2006.01)

(43)申请公布日 2015.03.04

(73)专利权人 烟台大学

(56)对比文件

地址 264005 山东省烟台市莱山区清泉路
30号

CN 101229121 A,2008.07.30,

(72)发明人 孙考祥 王正 慕宏杰 王文艳
王爱萍

王雨青 等.不同助表面活性剂对o/w型微乳形成的影响.《中国医药工业杂志》.2011,第42卷(第12期),

(74)专利代理机构 北京方圆嘉禾知识产权代理有限公司 11385

张晓军 等.罗替戈汀透皮贴剂的研究进展.《药物评价研究》.2012,第35卷(第1期),

代理人 董芙蓉

审查员 魏秀丽

(51)Int.Cl.

A61K 9/107(2006.01)

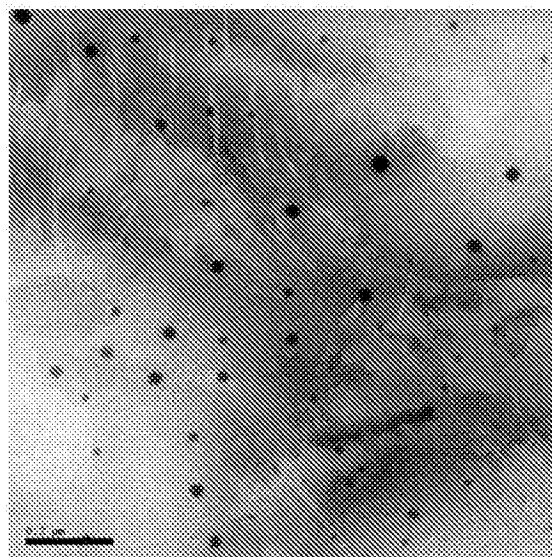
权利要求书1页 说明书11页 附图1页

(54)发明名称

一种罗替戈汀微乳及微乳凝胶

(57)摘要

本发明涉及一种罗替戈汀微乳及微乳凝胶,属于药物制剂学领域。罗替戈汀微乳,包含药物活性成分和药物载体,所述药物活性成分为罗替戈汀,所述药物载体为水包油型微乳液,所述水包油型微乳液包括乳化剂、助乳化剂、油相和水相;所述罗替戈汀微乳按照如下重量百分比组成:罗替戈汀0.1%-10%、油相1%-30%、乳化剂3.5%-45%、助乳化剂1.5%-20%、水相10%-90%;罗替戈汀微乳凝胶,包括上述罗替戈汀微乳,还包括高分子凝胶材料,所述高分子凝胶材料与上述罗替戈汀微乳的重量百分比为0.3%-3%。罗替戈汀微乳稳定性好、且具有渗透促进作用;罗替戈汀微乳凝胶生物利用度高。



1. 一种罗替戈汀微乳, 包含药物活性成分和药物载体, 其特征在于, 所述药物活性成分为罗替戈汀, 所述药物载体为水包油型微乳液, 所述水包油型微乳液包括乳化剂、助乳化剂、油相和水相; 所述罗替戈汀微乳按照如下重量百分比组成:

罗替戈汀	1%-5%
油相	3%-15%
乳化剂	10%-30%
助乳化剂	3%-15%
水相	40%-80%

所述油相为油酸聚乙二醇甘油酯和/或辛酸癸酸三甘油酯;

所述乳化剂为失水山梨醇脂肪酸酯聚氧乙烯醚、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯、聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯氢化蓖麻油中的一种或几种组合物;

所述助乳化剂为乙醇、丙二醇、甘油、聚乙二醇、乙氧基二乙二醇中的一种或几种组合物。

2. 根据权利要求1所述的罗替戈汀微乳, 其特征在于, 所述水相为去离子水或蒸馏水。

3. 根据权利要求1所述的罗替戈汀微乳, 其特征在于, 所述罗替戈汀微乳的粒径为10-100nm。

4. 一种罗替戈汀微乳凝胶, 包括权利要求1-3任一项所述的罗替戈汀微乳, 其特征在于, 还包括高分子凝胶材料, 所述高分子凝胶材料用量为所述罗替戈汀微乳的0.3重量百分比-3重量百分比。

5. 根据权利要求4所述的罗替戈汀微乳凝胶, 其特征在于, 所述高分子凝胶材料为卡波姆。

一种罗替戈汀微乳及微乳凝胶

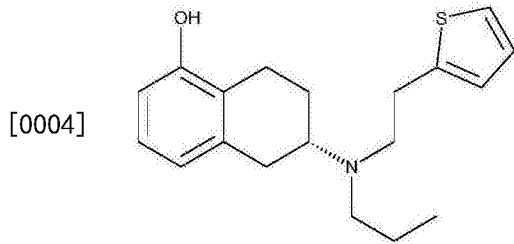
技术领域

[0001] 本发明涉及一种罗替戈汀微乳及微乳凝胶,属于药物制剂学领域。

背景技术

[0002] 罗替戈汀是一种新型的多巴胺受体激动剂,其水溶性差,水溶液的含药量低,且经皮渗透效果差;由于其肝首过效应明显,代谢速率极快,因而不适合口服或注射给药。

[0003] 罗替戈汀结构式:



[0005] 现有技术中罗替戈汀一般以一种每日一贴的罗替戈汀透皮贴片使用,该贴片以硅酮为基质,24h生物利用度为44.4%。但临床研究表明,使用该贴片的患者近半数会产生皮肤局部反应,例如红斑、皮炎和瘙痒。而且罗替戈汀结构中苯环上有一个易被氧化的羟基,有晶型转化现象,罗替戈汀上市贴剂曾经因为产生雪花状结晶被召回。

[0006] 目前进一步改进的技术是将罗替戈汀制成罗替戈汀微球,但罗替戈汀微球为注射给药,且制备工艺复杂,制备过程中会用到氯仿、二氯甲烷类溶剂,其残留物会对人体产生副作用。

[0007] 因此,有必要提出有效的技术方案,解决上述问题。

发明内容

[0008] 本发明针对上述现有技术的不足,提供一种稳定性好、且具有渗透促进作用的罗替戈汀微乳。

[0009] 本发明解决上述技术问题的技术方案如下:一种罗替戈汀微乳,包含药物活性成分和药物载体,所述药物活性成分为罗替戈汀,所述药物载体为水包油型微乳液,所述水包油型微乳液包括乳化剂、助乳化剂、油相和水相;所述罗替戈汀微乳按照如下重量百分比组成:

罗替戈汀	0.1%-10%
油相	1%-30%
[0010] 乳化剂	3.5%-45%
助乳化剂	1.5%-20%
水相	10%-90%

[0011] 优选的,罗替戈汀微乳按照如下重量百分比组成:

	罗替戈汀	1%-5%
	油相	3%-15%
[0012]	乳化剂	10%-30%
	助乳化剂	3%-15%
	水相	40%-80%

[0013] 优选的,所述油相为甘油酯类和\或脂肪酸类。

[0014] 优选的,所述油相为油酸聚乙二醇甘油酯类和/或辛酸癸酸三甘油酯类。

[0015] 优选的,所述乳化剂为失水山梨醇脂肪酸酯聚乙烯醚、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯、聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯氢化蓖麻油中的一种或几种组合物。

[0016] 优选的,所述助乳化剂为乙醇、丙二醇、甘油、聚乙二醇、乙氧基二乙二醇、聚甘油油酸酯、聚甘油异硬脂酸酯、失水山梨醇酯中的一种或几种组合物。

[0017] 优选的,所述水相为去离子水或蒸馏水。

[0018] 优选的,所述罗替戈汀微乳的粒径为10-100nm。

[0019] 本发明还提供一种生物利用度高的罗替戈汀微乳凝胶。

[0020] 包括上述罗替戈汀微乳,还包括高分子凝胶材料,所述高分子凝胶材料与所述罗替戈汀微乳的重量百分比为0.3%-3%。

[0021] 优选的,所述高分子凝胶材料为卡波姆。

[0022] 微乳是均一透明且热力学、动力学稳定的多相体系,由油、水、乳化剂和助乳化剂组成,粒径在10-100nm之间。微乳是一种“临界溶液”,因为其不仅具有普通乳剂的性质,同时也具有许多溶液剂的性质,比如微乳存在药物的饱和溶解度,无普通溶剂的分配系数,在油和水之间测不到界面张力,热力学稳定等特征。

[0023] 本发明制备微乳的油相、乳化剂和助乳化剂,有时也起着药物促渗剂的作用。可见,微乳液作为药物载体可能促进药物的经皮吸收。以微乳为罗替戈汀微乳的载体,制备微乳的关键在于组分的选择与各组分比例的设计。

[0024] 药物微乳液经皮给药的限速步骤主要要两个,一是药物在内相与外相间的分配过程,二是药物经皮肤的渗透过程。微乳液组成的设计可影响以上两个步骤。为通过调整微乳的组成配方来控制药物的经皮吸收提供了可能。

[0025] 本发明向微乳液中加入高分子凝胶材料,可以形成透明、稳定的网状结构,在网络中含有微乳液液滴,称为微乳液凝胶,凝胶稳定的三维网状结构可防止药物沉淀的析出,这一点对于具有多晶现象的罗替戈汀的给药来讲是十分有意义的。考察不同凝胶基质及同一基质不同浓度对微乳凝胶形成的影响,从而得到高渗透性、高载药量的罗替戈汀微乳凝胶制剂。本发明凝胶具有很好的相容性,对皮肤的刺激性小。

附图说明

[0026] 图1为罗替戈汀微乳的电子显微镜成像图;

[0027] 图2为实施例2.1-2.7以及上市贴剂在大鼠腹部给药后的血浆药物浓度-时间曲线图。

具体实施方式

[0028] 以下对本发明的原理和特征进行描述,所举实例只用于解释本发明,并非用于限定本发明的范围。

[0029] 实施例1总重量为100g的罗替戈汀微乳的制备

[0030] 实施例1.1

	药物活性成分	罗替戈汀	10.0g
	油相	油酸聚乙二醇甘油酯	31.2g
[0031]	乳化剂	吐温-85	46.3g
	助乳化剂	乙醇	11.6g
	水相	水	9.9g

[0032] 将上述重量的油相、乳化剂、助乳化剂、罗替戈汀充分混合均匀,在室温、磁力搅拌条件下滴加上述重量的水,继续搅拌30分钟,即得罗替戈汀微乳。

[0033] 微乳的制备过程中,搅拌时间及环境的温度包括但并不局限于以上所述,最终是以微乳制备成功为准。

[0034] 实施例1.2

	药物活性成分	罗替戈汀	0.1g
	油相	油酸	1.0g
[0035]	乳化剂	辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯	3.5g
	助乳化剂	丙二醇	5.5g
	水相	水	89.9g

[0036] 制备方法同实施例1.1。

[0037] 实施例1.3

[0038]	药物活性成分	罗替戈汀	0.1g
	油相	辛酸癸酸三甘油酯	3.0g
	乳化剂	聚氧乙烯蓖麻油	5.5g
[0039]	助乳化剂	乙醇	1.5g
	水相	水	89.9g

[0040] 制备方法同实施例1.1。

[0041] 实施例1.4

	药物活性成分	罗替戈汀	3.0 g
	油相	辛酸癸酸三甘油酯	9.8g
[0042]	乳化剂	聚氧乙烯蓖麻油	26.1g
	助乳化剂	PEG-400	13.1g
	水相	水	49g

[0043] 制备方法同实施例1.1。

[0044] 实施例1.5

	药物活性成分	罗替戈汀	1.0g
	油相	油酸聚乙二醇甘油酯	7.8g
[0045]	乳化剂	吐温-20	20.9g
	助乳化剂	乙醇	10.5g
	水相	水	58.8g

[0046] 制备方法同实施例1.1。

[0047] 实施例1.6

	药物活性成分	罗替戈汀	2g
	油相	油酸聚乙二醇甘油酯	7.21g
[0048]	乳化剂	聚氧乙烯氢化蓖麻油	17.62g
	助乳化剂	乙氧基二乙二醇	6.53g
	水相	水	66.64g

[0049] 制备方法同实施例1.1。

[0050] 实施例1.7

	药物活性成分	罗替戈汀	3.0g
	油相	油酸聚乙二醇甘油酯	12.9g
[0051]	乳化剂	聚氧乙烯氢化蓖麻油	31.6g
	助乳化剂	乙氧基二乙二醇	11.7g
	水相	水	40.8g
[0052]	制备方法同实施例1.1。		
[0053]	实施例1.8		
	药物活性成分	罗替戈汀	1.0g
	油相	油酸聚乙二醇甘油酯	4.6g
[0054]	乳化剂	聚氧乙烯氢化蓖麻油	11.2g
	助乳化剂	乙氧基二乙二醇	4.1g
	水相	水	79.2g
[0055]	制备方法同实施例1.1。		
[0056]	实施例1.9		
	药物活性成分	罗替戈汀	2g
	油相	辛酸癸酸三甘油酯	5.01g
[0057]	乳化剂	聚氧乙烯氢化蓖麻油	19.76g
	助乳化剂	乙醇	6.59g
	水相	水	66.64g
[0058]	制备方法同实施例1.1。		
[0059]	实施例1.10		
	药物活性成分	罗替戈汀	2.0g
[0060]	油相	油酸聚乙二醇甘油酯	6.8g
	乳化剂	聚氧乙烯氢化蓖麻油	13.5g
	乳化剂	辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯	6.7g
[0061]	助乳化剂	乙氧基二乙二醇	5.0g
	水相	水	66.0g

[0062] 制备方法同实施例1.1。

[0063] 实施例1.11

	药物活性成分	罗替戈汀	5.0g
	油相	油酸聚乙二醇甘油酯	16.7g
[0064]	乳化剂	聚氧乙烯氢化蓖麻油	24.1g
	乳化剂	辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯	12.0g
	助乳化剂	乙氧基二乙二醇	9.00g
	水相	水	33.2g

[0065] 制备方法同实施例1.1。

[0066] 实施例1.12

	药物活性成分	罗替戈汀	2g
	油相	油酸	6.8g
[0067]	乳化剂	吐温-80	13.5g
	乳化剂	司盘	6.72g
	助乳化剂	PEG-400	5.04g
	水相	水	66g

[0068] 制备方法同实施例1.1。

[0069] 对照例1.13

[0070] 罗替戈汀橄榄油饱和溶液的制备,将10g罗替戈汀与100g橄榄油充分混合,25℃恒温水浴24h,3600r/min离心10分钟,取上层清液,制得罗替戈汀橄榄油饱和溶液。

[0071] 对照例1.14

[0072] 罗替戈汀混悬液的制备,将90g水和10g罗替戈汀混合,涡旋10分钟,制得罗替戈汀水混悬液。

[0073] 将上述实施例1.1-1.12制备的罗替戈汀微乳,以及对照例1.13、1.14进行检测,测定方法及结果如下:

[0074] 1、罗替戈汀微乳粒径检测

[0075] 仪器:Deisa™ Nano C粒度分析仪(美国BECKMAN COULTER公司)温度为25℃,折光率为1.3328。粒度测量结果见表1。

[0076] 2、罗替戈汀微乳体外渗透试验检测

[0077] 试验方法:用剃须刀小心脱去大鼠腹部毛发,饲养24h,剥离腹部皮肤,仔细除去皮下脂肪组织、肌肉组织及粘连物,滤纸吸干水分。将鼠皮置于供给池和接收池之间,组装Franz扩散池,有效扩散面积为1.34cm²,角质层面向供给池,真皮层面向接收池,固定。在供给池中加入罗替戈汀微乳2mL(罗替戈汀含量1%)。为达到漏槽条件,选择40%PEG生理盐水

为接收液。接收池中加入定量的接收液并磁力搅拌,定时取液并补充等量的接收液,实验在37℃恒温水浴条件下进行。HPLC法测定并计算24h累积渗透量 Q_{24} (Q_{24} 为单位皮肤面积上给药24小时累计透过皮肤的罗替戈汀的总量)。

[0078] 色谱条件为色谱柱:Discovery C18(250mm×4.6mm,5 μ m),流动相:乙腈-0.3%磷酸水(34:66),检测波长:223nm,流速:1.0mL·min⁻¹,柱温:35℃,进样量:20 μ L。

[0079] 体外渗透试验检测结果见表1。

[0080] 表1.罗替戈汀微乳粒度和体外渗透试验检测表

	粒径	Q_{24}
[0081]	(nm)	(μ g·cm ⁻²)
实施例 1.1	78.5±0.98	66.46±8.24
实施例 1.2	36.4±1.24	16.54±1.18
实施例 1.3	91.0±2.21	11.77±1.34
实施例 1.4	34.1±0.92	59.26±7.52
实施例 1.5	43.3±0.65	54.25±6.88
实施例 1.6	33.5±0.35	83.3±9.3
实施例 1.7	24.6±0.65	43.3±7.54
[0082] 实施例 1.8	24.1±0.23	61.3±5.66
实施例 1.9	34.2±0.66	52.83±6.46
实施例 1.10	26.7±0.91	93.8±6.43
实施例 1.11	41.2±1.21	37.42±4.72
实施例 1.12	39.4±1.14	41.6±5.87
橄榄油饱和溶液	-	28.24±7.47
水混悬液	-	未检出

[0083] 表1列出了实施例1.1-1.12,以及对照例1.13、1.14的粒径和按照上述方式进行体外经皮渗透试验后,24小时的累计经皮渗透量。

[0084] 由表1可看出,罗替戈汀的水混悬液按照上述实验方式进行体外经皮实验24小时后未能检出罗替戈汀的释放。因为只有溶解的药物才可能透过皮肤。因此可以得出结论:罗替戈汀微乳的设计可增大水介质中的罗替戈汀的经皮渗透量。

[0085] 罗替戈汀微乳按照上述方式进行体外经皮渗透试验后,24小时的累计经皮渗透量也可大大高于罗替戈汀橄榄油饱和溶液。进一步证明了罗替戈汀微乳液促进罗替戈汀经皮渗透的效果。

[0086] 实施例2.罗替戈汀微乳凝胶的制备

[0087] 实施例2.1

[0088] 将实施例1.4制备的100g罗替戈汀微乳与重量含量为1g的卡波姆凝胶基质混合,充分溶胀,得到罗替戈汀微乳凝胶。其中充分溶胀指在室温下溶胀过夜或在40℃条件下溶胀2小时以上即可。上述微乳凝胶溶胀过程包括但不限于所列的温度、时间,最终是以达到溶胀目的为准。

[0089] 上述罗替戈汀微乳或罗替戈汀微乳凝胶中还可加入防腐剂、抗氧剂、保水剂等成分。

[0090] 实施例2.2

[0091] 将实施例1.5制备的100g罗替戈汀微乳与重量含量为1g的卡波姆凝胶基质混合,充分溶胀,得到罗替戈汀微乳凝胶。

[0092] 实施例2.3

[0093] 将实施例1.6制备的100g罗替戈汀微乳与重量含量为1g的卡波姆凝胶基质混合,充分溶胀,得到罗替戈汀微乳凝胶。

[0094] 实施例2.4

[0095] 将实施例1.10制备的100g罗替戈汀微乳与重量含量为0.3g的卡波姆凝胶基质混合,充分溶胀,得到罗替戈汀微乳凝胶。

[0096] 实施例2.5

[0097] 将实施例1.10制备的100g罗替戈汀微乳与重量含量为0.5g的卡波姆凝胶基质混合,充分溶胀,得到罗替戈汀微乳凝胶。

[0098] 实施例2.6

[0099] 将实施例1.10制备的100g罗替戈汀微乳与重量含量为1g的卡波姆凝胶基质混合,充分溶胀,得到罗替戈汀微乳凝胶。

[0100] 实施例2.7

[0101] 将实施例1.10制备的100g罗替戈汀微乳与重量含量为5g的卡波姆凝胶基质混合,充分溶胀,得到罗替戈汀微乳凝胶。

[0102] 将上述实施例2.1-2.7制备的罗替戈汀微乳凝胶进行检测,测定方法及结果如下:

[0103] 1、罗替戈汀微乳凝胶粘度的测定

[0104] 用粘度计检测微乳凝胶的粘度,温度为25℃,剪切速率为50rpm。粘度测量结果见表2。

[0105] 2、罗替戈汀微乳凝胶的体外经皮渗透试验

[0106] 皮肤的获取方法、Franz扩散池的组装及测定方法同“罗替戈汀微乳的体外经皮渗透试验”。在供给池中加入实施例2.1-2.7罗替戈汀微乳凝胶2g。体外经皮渗透试验测量结果见表2。

[0107] 表2. 罗替戈汀微乳凝胶粘度和体外经皮渗透试验检测表

	粘度 (mPa.s)	Q ₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$)
实施例 2.1	30541±358	65.2±4.64
实施例 2.2	28825±255	63.2±5.27
[0108] 实施例 2.3	29337±524	84.9±4.88
实施例 2.4	10372±383	44.23±4.23
实施例 2.5	28454±474	56.22±5.46
实施例 2.6	27214±525	91.71±12.44
实施例 2.7	35136±671	59.26±7.52

[0109] 3、罗替戈汀微乳凝胶在大鼠腹部给药后生物利用度试验

[0110] LC-MS/MS条件:内标物:(S)-5,6,7,8-四氢-6-[丙基[4-氟苯乙基]氨基]-1-萘酚盐酸盐。

[0111] 色谱条件:色谱柱:Lichrospher C₁₈流动相:甲醇:水(70:30,0.1mmol醋酸铵,0.05%冰乙酸);柱温:25℃;检测波长:271.5nm;流速:0.2mL·min⁻¹;进样量:20 μ L。

[0112] 质谱条件:离子源:电喷雾离子化源(ESI);离子喷射电压:4000v;检测方式:正离子检测方式;鞘气压力:30psi;辅气压力:5psi;毛细传输管温度:350℃;扫描方式:选择反应检测(SRM);碰撞能量:25ev;罗替戈汀、内标物离子对:316.0/147.1,328.1/147.1。

[0113] 血浆采集与处理:实施例2.1-2.7和上市的透皮贴剂Neupro®(9mg·贴⁻¹)。将大鼠腹部脱毛后放养24h后给药,剂量为1.20mg·kg⁻¹,并根据该剂量将相应重量的罗替戈汀凝胶均匀涂布于0.8×0.8cm²防水膜上,用医用胶带固定于大鼠腹部。上市贴剂Neupro®按1.20mg·kg⁻¹所对应的贴片(9mg/20cm²)面积剪裁,固定方式同上。分别于给药后的1、2、4、6、8、10、12、24、48h取血0.5mL置于含有20 μ L肝素的1.5mLEP管中3600r·min⁻¹离心10min后,取出上层血浆-20℃冷冻保存。

[0114] 试验方法:用移液枪取100 μ L空白血浆于玻璃离心管中,移加10 μ L的内标溶液(5.0ng·mL⁻¹),涡流混30s,用移液管再加入3mL的提取剂(正己烷:二氯甲烷:异丙醇=2:1:0.1),涡流3min后3600r·min⁻¹离心10min,用移液管取上层清液于另一玻璃试管中,在氮气流下吹干,然后加入100 μ L流动相涡流1min进行复溶,13000r·min⁻¹离心10min,取上清液用液质联用色谱法测定含量。检测结果见表3。

[0115] 4、药物代谢动力学分析

[0116] 用WinNonlin6.3软件计算罗替戈汀微乳凝胶给药后的药动学参数。血药浓度-时间曲线见图2。

[0117] 表3. 罗替戈汀微乳凝胶给药后生物利用度和药物代谢动力学检测表

[0118]		AUC ₀₋₂₄	24hF	AUC ₀₋₄₈	48hF
	实施例 2.1	110.8818	94.16%	131.4937	77.63%
	实施例 2.2	95.3521	80.94%	110.4687	65.21%
	实施例 2.3	121.253	102.93%	150.2265	88.69%
[0119]	实施例 2.4	112.3268	95.35%	147.6219	87.14%
	实施例 2.5	127.6616	108.37%	158.3271	93.46%
	实施例 2.6	145.7651	123.78%	187.6239	110.77%
	实施例 2.7	122.261	103.82%	142.2835	84.00%
	上市贴剂	117.7587	100%	169.3884	100%

[0120] 注:AUC₀₋₂₄和AUC₀₋₄₈分别为血药浓度-时间曲线(图2)给药后24小时和48小时的曲线下面积。24hF和48hF分别为给药后24小时和48小时,罗替戈汀微乳凝胶相对于上市贴剂Neupro®的相对生物利用度。

[0121] 由表3可看出,罗替戈汀微乳凝胶的设计可提高罗替戈汀给药后的生物利用度,特别是给药后24小时的生物利用度。

[0122] 5、皮肤刺激性研究

[0123] 取健康大鼠12只随机分为两组,每组6只,第一组大鼠给实施例2.6所述的罗替戈汀微乳凝胶45mg,第二组给上市贴剂Neupro®,给药面积均为2cm²,分别用医用胶带固定。于给药3d后观察并统计两组大鼠的皮肤损伤状况,皮肤损伤得分如下:没有红斑,记0分;红斑点数量<5,记1分;红斑点数量5-10,记2分;红斑点数量>10,记3分。

[0124] 结果表明,微乳凝胶组没有观察到红斑,得分为0;上市贴剂组观察到明显的红斑,得分为1.33±0.52。结果表示为均值±S.D. (n=6)。因此,罗替戈汀微乳凝胶可降低皮肤红斑的发生率。

[0125] 6、稳定性实验

[0126] 将实施例2.1-2.7制备的罗替戈汀微乳凝胶分成两份,一份置于4℃冰箱冷藏,另一份置于室温条件下。分别于0.5,1,2,3,6个月取样,离心10min,转速为3600r·min⁻¹,观察是否有分层现象或者沉淀产生。

[0127] 经过6个月的稳定性考察,经离心未出现相分离或产生沉淀。

[0128] 本发明罗替戈汀微乳凝胶可进一步加工而得其他制剂,如贴剂、巴布剂等。

[0129] 本发明可用其他的不违背本发明的精神或主要特征的具体形式来概述。因此,无论从哪一点来看,本发明的上述实施方案都只能认为是对本发明的说明而不能限制本发明,权利要求书指出了本发明的范围,而上述的说明并未指出本发明的范围,因此,在与本

发明的权利要求书相当的含义和范围内的任何改变,都应认为是包括在权利要求书的范围内。本发明包括但不限于罗替戈汀微乳进一步加工制得微乳凝胶,还包括罗替戈汀微乳进一步加工制得喷雾剂、膜剂、原位凝胶剂等,也属于本发明保护的范畴。

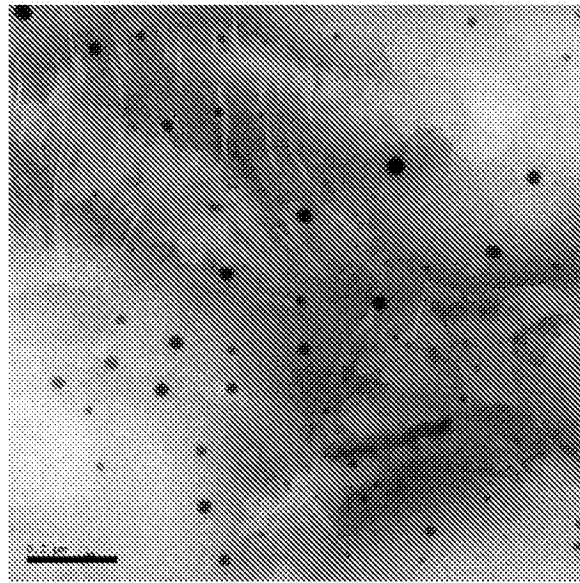


图1

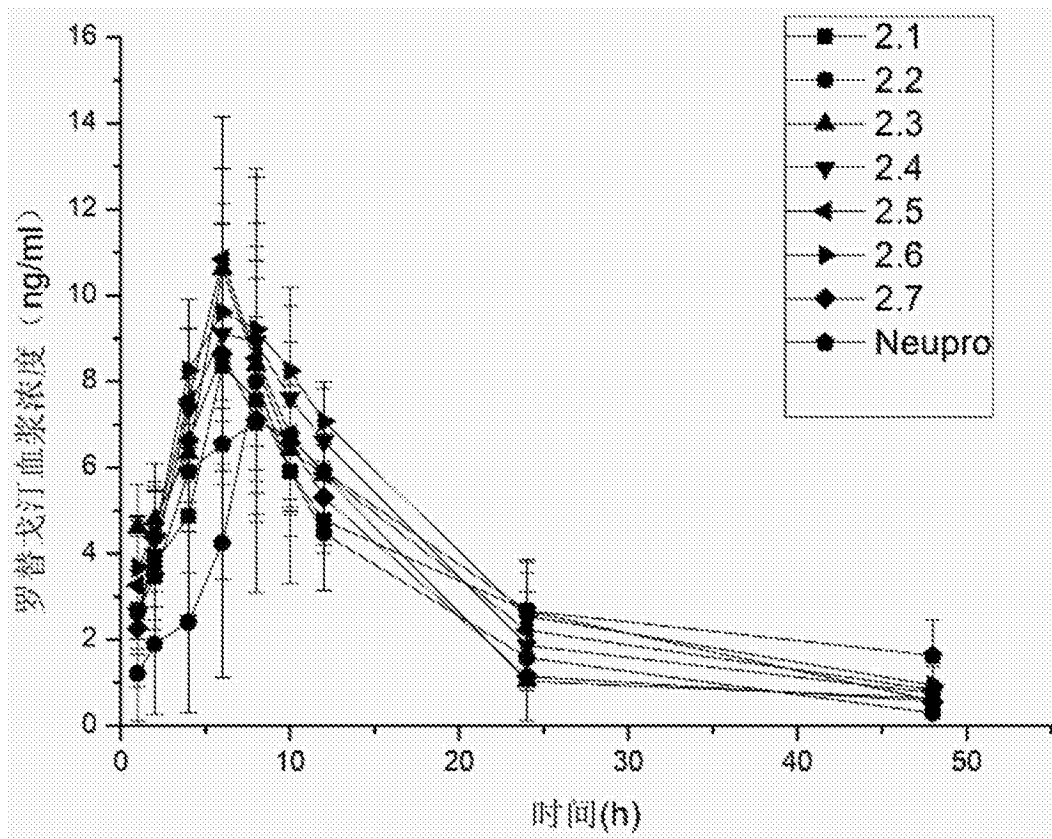


图2