



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107281185 A

(43)申请公布日 2017.10.24

(21)申请号 201710455652.8

A61P 17/14(2006.01)

(22)申请日 2017.06.16

(71)申请人 曹凡

地址 271500 山东省泰安市东平县东平办事处龙山大街008号1号楼

(72)发明人 曹凡

(74)专利代理机构 北京鼎承知识产权代理有限公司 11551

代理人 张波涛 管莹

(51)Int.Cl.

A61K 31/506(2006.01)

A61K 31/496(2006.01)

A61K 31/12(2006.01)

A61K 47/10(2006.01)

A61K 9/107(2006.01)

权利要求书1页 说明书9页

(54)发明名称

一种促进毛发生长的乳化组合物及其制备方法

(57)摘要

本发明涉及一种促进毛发生长的乳化组合物及其制备方法,所述乳化组合物以米诺地尔、酮康唑和姜黄素组合作为有效成分。与其它已知具有促进毛发生长的植物提取物(如齐墩果酸、EGCG)相比,米诺地尔与姜黄素组合对毛发生长的促进作用更为显著,而且在加入酮康唑之后呈现出协同增效作用。将所述有效成分制备成的乳化组合物刺激性更低,稳定性更佳,长期保存不会引起分层或者有效成分的析出,便于患者使用和保存。

1. 一种促进毛发生长的乳化组合物,其有效成分为米诺地尔、酮康唑和姜黄素的组合。

2. 根据权利要求1所述的乳化组合物,其特征在于,米诺地尔、姜黄素和酮康唑的质量比为1-5:1-10:1-6,优选的质量比为1-3:2-8:1-5,尤其优选的质量比为1-2:2-6:1-4,更优选的质量比为1-2:2-4:1-3,具体地,可以为1:3:2,2:4:1,1:2:1。

3. 根据权利要求1所述的乳化组合物,其特征在于,所述有效成分占乳化组合物的含量为8-20%(重量),优选8-15%,更优选8%-12%,具体地,可以为8%,9%,12%,15%,20%。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的乳化组合物,其特征在于,所述乳化组合物还包含10-20%的油相基质,20%-40%的助溶剂,4%-10%的乳化剂,0.05%-0.2%的防腐剂,且pH值为6.5-7.5。

5. 根据权利要求4所述的乳化组合物,其特征在于,所述油相基质选自植物油、中链脂肪酸三甘油酯、长链脂肪酸三甘油酯或者油酸乙酯;所述助溶剂选自甲醇、乙醇、丙二醇、甘油或者聚乙二醇类;所述乳化剂选自油酸钠、硬脂酸钠、脂肪酸山梨坦类、泊洛沙姆类、蔗糖脂肪酸类、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯或者聚氧乙烯固化蓖麻油;所述防腐剂选自苯扎氯铵、山梨酸钾、苯甲酸钠、尼泊金甲酯或者尼泊金乙酯。

6. 根据权利要求5所述的乳化组合物,其特征在于,所述油相基质为大豆油或者油酸乙酯,所述助溶剂为乙醇、甘油或者聚乙二醇200中一种或多种,所述乳化剂选自吐温80或者聚氧乙烯固化蓖麻油中的一种或者两种组合,所述防腐剂选自苯扎氯铵、苯甲酸钠或者尼泊金甲酯中的一种或多种。

7. 根据权利要求4-6中任一项所述的乳化组合物,其特征在于,所述乳化组合物包含8%-12%的有效成分,10%-20%的油酸乙酯,3%-5%的乙醇,5%-15%的甘油,10-20%的聚乙二醇200,4%-5%的吐温80,4%-6%的聚氧乙烯固化蓖麻油,0.1%-0.15%的苯扎氯铵,且pH值为6.5-7.5。

8. 一种制备根据权利要求7所述的乳化组合物的方法,所述制备方法如下:

a) 将米诺地尔、酮康唑和姜黄素按质量比混匀后粉碎,过筛备用;

b) 将乙醇、甘油和聚乙二醇200按处方量混合后,按处方量加入步骤a所得药粉,搅拌均匀至充分溶解,备用;

c) 将吐温80、苯扎氯铵按处方量和水一起研磨均匀得水相;

d) 按处方量将聚氧乙烯固化蓖麻油溶解于油酸乙酯中得油相;

e) 将油相加入到水相中在研钵中进行研磨,研磨均匀后,加入步骤b制备得到的溶液加入到研钵中,调节pH至6.5-7.5,继续研磨均匀,随后使用超声波乳化装置二次乳化,乳化充分后即得所述乳化组合物。

9. 根据权利要求1-7中任一项所述的乳化组合物在制备用于治疗雄激素性脱发的药物中的用途。

## 一种促进毛发生长的乳化组合物及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体地,涉及一种促进毛发生长的乳化组合物及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 脱发是目前困扰现代人的一大难题。头发对良好的自我形成十分重要,尤其是年轻人,比起老年人脱发,年轻人脱发更容易导致自信心丧失。脱发的诱因很多,从病因角度分类,主要包括雄激素性脱发、病理性脱发、化学性脱发、物理性脱发、营养性脱发、肥胖性脱发、遗传性脱发、神经性脱发等。

[0003] 雄激素性脱发(androgetic alopecia,AGA)是最为常见的脱发类型。AGA是一种发生于青春期和青春期后的毛发进行性减少性疾病,从外观上看主要是前额部和头顶部的头发软毛化而变细变短,最终额头的发际线后退而头顶部的头发消失。AGA的关键性特征是头发毛囊生长期缩短并伴有终端头发毛囊小型化。国内最新流行病学调查显示,本病在我国的总体患病率达到21.3%,并且所有研究都表明发病率随着年龄增长而逐渐增加。

[0004] AGA的常见治疗方法包括药物治疗与非药物治疗,如5- $\alpha$ 还原酶抑制剂、富含血小板血浆和头发移植等。目前较为公认AGA与雄激素、雄激素受体及雄激素代谢相关酶密切相关。最为常用的药物有非那雄胺、米诺地尔等。非那雄胺是特异性的2型5 $\alpha$ -还原酶抑制剂,可阻碍睾酮向双氢睾酮转化,从而降低血清及组织中双氢睾酮浓度。非那雄胺通过使患者头皮及血清中双氢睾酮的浓度下降,抑制毛囊变小,促进毛发生长,逆转脱发过程。但是该类药物长期服用有较为明显副作用,如男性呈现部分女性化的特征(如乳腺发育等)、性欲减退等。米诺地尔是近年来普遍公认的对脱发有明显疗效的外用化学药,其促进头发生长的作用机理为扩张血管和增加真皮乳头血流量,促进毛囊上皮细胞的增殖和分化,作用于毛发周期,延长毛发生长期、缩短休止期,推迟退行期。口服米诺地尔可以引发全身性反应,包括多毛症和心血管反应,局部外用含米诺地尔的各种溶液是最佳选择。已有充分的临床试验证实米诺地尔对AGA有较好的疗效,但需长期用药维持疗效。由于米诺地尔在水中的溶解度很小,目前市售产品常包含较高浓度的乙醇或丙二醇,频繁使用易导致头屑增加、头皮瘙痒、皮肤红肿干燥、过敏性皮炎等不良反应,阻碍患者长期使用。

[0005] 近年来,植物提取物也成为防治脱发药物的开发热点。例如,有研究表明,表没食子儿茶素没食子酸酯可能通过选择性抑制5- $\alpha$ 还原酶活性有助于预防或治疗AGA。此外,已有研究证实齐墩果酸、甘草酸、槲皮素、黄芩素、姜黄素等都可促进毛发生长。

[0006] 但是,目前尚且没有关于米诺地尔与植物提取物等联合使用促进毛发生长的报道。

### 发明内容

[0007] 为了克服目前防治脱发存在的问题和不足以及现有制剂产生的不良反应,本发明提供了一种促进毛发生长的乳化组合物,并进一步提供了制备所述乳化组合物的方法。经

研究发现,将米诺地尔与植物提取物姜黄素以及抗真菌药酮康唑联合使用时,对毛发生长产生协同增效作用,将所述有效成分制成稳定的乳化组合物更便于患者使用。

[0008] 本发明的技术方案如下:

[0009] 一种促进毛发生长的乳化组合物,其有效成分为米诺地尔、酮康唑和姜黄素的组合。

[0010] 在一个实施方案中,米诺地尔、姜黄素和酮康唑的质量比为1-5:1-10:1-6,优选的质量比为1-3:2-8:1-5,尤其优选的质量比为1-2:2-6:1-4,更优选的质量比为1-2:2-4:1-3,具体地,可以为1:3:2,2:4:1,1:2:1。

[0011] 在一个实施方案中,所述有效成分占乳化组合物的含量为8-20% (重量),优选8-15%,更优选8%-12%,具体地,可以为8%,9%,12%,15%,20%。

[0012] 在一个实施方案中,所述乳化组合物还包含10-20%的油相基质,20%-40%的助溶剂,4%-10%的乳化剂,0.05%-0.2%的防腐剂,且pH值为6.5-7.5。

[0013] 其中,所述油相基质选自植物油、中链脂肪酸三甘油酯、长链脂肪酸三甘油酯或油酸乙酯。

[0014] 所述助溶剂选自甲醇、乙醇、丙二醇、甘油或聚乙二醇类。

[0015] 所述乳化剂选自油酸钠、硬脂酸钠、脂肪酸山梨坦类,泊洛沙姆类,蔗糖脂肪酸类、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯固化蓖麻油等。

[0016] 所述防腐剂选自苯扎氯铵,山梨酸钾,苯甲酸钠,尼泊金甲酯或者尼泊金乙酯。

[0017] 适当时,可使用pH调节剂使得pH范围在6.5-7.5之间。所述pH调节剂是呈酸性或者呈碱性的pH调节剂,或者二者的组合;所述呈酸性的pH调节剂选自盐酸、磷酸、硝酸、乳酸、乙酸、枸橼酸、酒石酸等或其组合;所述呈碱性的pH调节剂选自氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钾、磷酸钠、磷酸钾等或其组合。

[0018] 在一个实施方案中,所述油相基质为大豆油或者油酸乙酯,所述助溶剂为乙醇、甘油或者聚乙二醇200中一种或多种,所述乳化剂选自吐温80或者聚氧乙烯固化蓖麻油中的一种或者两种组合,所述防腐剂选自苯扎氯铵、苯甲酸钠或者尼泊金甲酯中的一种或多种。

[0019] 在一个优选的实施方案中,所述乳化组合物包含8%-12%的有效成分,10%-20%的油酸乙酯,3%-5%的乙醇,5%-15%的甘油,10-20%的聚乙二醇200,4%-5%的吐温80,4%-6%的聚氧乙烯固化蓖麻油,0.1%-0.15%的苯扎氯铵,且pH值为6.5-7.5。

[0020] 本发明的另一目的还在于提供一种所述乳化物的制备方法,所述制备方法包括如下步骤:

[0021] a) 将米诺地尔、酮康唑和姜黄素按质量比混匀后粉碎,过筛备用;

[0022] b) 将乙醇、甘油和聚乙二醇200按处方量混合后,按处方量加入步骤a所得药粉,搅拌均匀至充分溶解,备用;

[0023] c) 将吐温80、苯扎氯铵按处方量和水一起研磨均匀得水相;

[0024] d) 按处方量将聚氧乙烯固化蓖麻油溶解于油酸乙酯中得油相;

[0025] e) 将油相加入到水相中在研钵中进行研磨,研磨均匀后,加入步骤b制备得到的溶液加入到研钵中,调节pH至6.5-7.5,继续研磨均匀,随后使用超声波乳化装置二次乳化,乳化充分后即得所述乳化组合物。

[0026] 本发明的另一目的还在于提供一种所述乳化组合物的用途,其用于制备治疗雄激

素性脱发的药物。

[0027] 有益效果

[0028] 本发明的乳化组合物以米诺地尔、酮康唑和姜黄素组合作为有效成分。在研究的过程中,本发明人惊讶地发现,与其它已知具有促进毛发生长的植物提取物(如齐墩果酸、EGCG)相比,米诺地尔与姜黄素组合对毛发生长的促进作用更为显著,而且在加入酮康唑之后呈现出协同增效的促进作用,这是现有技术中从未报道过的。而且,本发明将所述有效成分制备成乳化物,尽可能少地使用乙醇并以刺激性更低的甘油和聚乙二醇200替代常规溶剂丙二醇增强米诺地尔的溶解性,有效地避免由丙二醇导致的刺激性以及如头屑、皮肤瘙痒红肿等局部皮肤反应。同时,所述乳化组合物的pH值维持在弱酸性至中性的范围,可以更进一步地减少对皮肤的刺激性。本发明制备得到的乳化组合物具有更佳稳定性,长期保存不会引起分层或者有效成分的析出,便于患者使用和保存。

## 具体实施方式

[0029] 在下文中更详细地描述了本发明以有助于对本发明的理解。

[0030] 应当理解的是,在说明书和权利要求书中使用的术语或词语不应当理解为具有在字典中限定的含义,而应理解为在以下原则的基础上具有与其在本发明上下文中的含义一致的含义:术语的概念可以适当地由发明人为了对本发明的最佳说明而限定。

[0031] 试验例1:对AGA治疗作用的大鼠筛选试验

[0032] 1.1实验动物

[0033] 选取42只雄性Wistar大鼠,6周龄左右,体重在190-210g之间。将所有大鼠置于温湿度适宜的动物房中饲养,每日通风1-2次,每次1小时。每日保证各12小时白天和黑夜交替,同时保持安静并避免其他干扰。保证大鼠有足够的活动空间。给予大鼠维持饲料进行喂养,采用市政自来水作为大鼠饮用水,饮水不受限制。所有大鼠先进行2周的适应性饲养后开始实验。

[0034] 1.2动物分组

[0035] 将42只大鼠随机分为7组,分别为组1:空白对照组6只;组2:模型组6只;组3:米诺地尔组6只;组4:米诺地尔+齐墩果酸(1:2)组6只;组5:米诺地尔+EGCG(1:2)组6只;组6:米诺地尔+姜黄素(1:2)组6只;组7:米诺地尔+姜黄素+酮康唑(1:2:1)组6只。各组之间的动物在体重、周龄、全身状态等方面无显著性差异。

[0036] 1.3实验药物

[0037] 将实验药物溶于乙醇、甘油和水(4:4:2)组成的溶剂中,制成10%的外用甘油制剂。

[0038] 1.4造模

[0039] 除空白对照组之外,所有大鼠每天于背部皮下注射剂量为5mg/kg/日的丙酸睾酮1次,持续8周,空白对照组在大鼠背部相同部位皮下注射等量生理盐水。连续皮下注射丙酸睾酮3周后,观察所有注射造模药物的大鼠,背部皮毛均开始毛色变灰,且容易断裂。4周后开始出现毛发脱落,造模动物脱毛区皮毛更为稀疏,纤细,易断。表明造模成功。

[0040] 1.5给药

[0041] 从实验开始第2天起,对组3-7使用实验用甘油制剂进行治疗,组1和组2不给药。在

实验过程中,除了组1皮下注射生理盐水之外,其余各组持续皮下注射丙酸睾酮,维持大鼠体内的雄激素水平。

[0042] 1.6实验动物观察

[0043] 1.6.1一般状态观察

[0044] 每天观察各组大鼠的脱毛程度,并观察药物涂抹区是否出现红肿、渗液等皮肤局部反应。

[0045] 1.6.2制备皮肤组织切片

[0046] 实验8周后,选取各组大鼠背部脱毛区,平行脊柱取材,选取面积约为 $3 \times 2\text{cm}^2$ ,每只大鼠取三块面积基本相同的皮肤组织切片。按照常规皮肤组织病理过程制作标本,石蜡包埋、切片,HE染色,在显微镜下观察大鼠鼠毛囊形态学变化并计数视野内的毛囊总数,取三块切片的平均值,进行相关统计学分析,数据以 $\bar{X} \pm \text{SD}$ 表示。当 $p < 0.05$ 时,差异显著,有统计学意义。

[0047] 1.7实验结果

[0048] 1.7.1肉眼观察大鼠毛发脱落情况

[0049] 表1、肉眼观察各组大鼠毛发脱落情况

组别	毛发脱落情况
空白对照组 (组 1)	背部毛发浓厚, 完全覆盖, 未见明显毛发脱落。
模型组 (组 2)	背部毛发明显脱落, 变薄, 变少, 毛发变为灰色, 缺乏光泽, 毛发质地软、脆。
米诺地尔组 (组 3)	与空白对照组相比, 背部毛发变少、薄, 可见多块因毛发脱落而暴露的皮肤表皮, 毛色变化不明显, 毛发质地偏软。
米诺地尔+齐墩果酸 (1:2) 组 (组 4)	与空白对照组相比, 背部毛发变少、薄, 可见少量因毛发脱落而暴露的皮肤表皮, 毛色变化不明显, 毛发质地偏软。与组 3 相比, 背部毛发存留情况略好, 暴露的皮肤表皮面积较小, 毛发质地稍好。
米诺地尔+EGCG (1:2) 组 (组 5)	与空白对照组相比, 背部毛发变少、薄, 可见少量因毛发脱落而暴露的皮肤表皮, 毛色变化不明显。与组 3 相比, 背部毛发脱落情况略好, 暴露的皮肤表皮面积较小。与组 4 相比, 毛发量无明显差异, 毛发质地明显偏硬。
米诺地尔+姜黄素 (1:2) 组 (组 6)	与空白对照组相比, 背部毛发变少、薄, 可见少量暴露的皮肤表皮, 毛色变化不明显。与组 3-5 相比, 存留的毛发量更多, 且表皮暴露面积较小, 毛发硬度较大。
米诺地尔+姜黄素+酮康唑 (1:2:1) 组 (组 7)	与空白对照组相比, 背部毛发略有变少、变薄, 几乎未见暴露的皮肤表皮, 毛色变化不明显, 毛发质地较硬, 略有弹性。与组 6 相比, 存留的毛发量

[0050]

[0051]

**更多，且没有明显的表皮暴露，毛发质地更接近空白对照组。**

[0052] 从表1列出的肉眼观察结果可以看出，米诺地尔+齐墩果酸(1:2)组和米诺地尔+EGCG(1:2)组相较于米诺地尔单用组，有一定改善脱发的作用，但是相较于米诺地尔+姜黄素(1:2)组，效果较差。米诺地尔+姜黄素+酮康唑(1:2:1)组改善脱发的效果明显优于其他各组，与空白对照组大鼠的毛发情况最为接近。各组的药物涂抹区均未出现红肿、渗液等皮肤局部反应。

[0053] 1.7.2切片毛囊观察与毛囊计数

[0054] 观察皮肤毛囊的横断面情况，空白对照组中毛囊密度最高，造模组中视野内可见毛囊明显减少，其它各组较空白对照组均有不同程度的减少，而且各组之间毛囊密度可见明显差异，组7>组6>组5≈组4>组3。

[0055] 表2、各组毛囊计数情况比较

[0056]

组别	总毛囊数
空白对照组(组1)	39.52±3.54
模型组(组2)	10.43±2.32*
米诺地尔组(组3)	16.34±2.60*#
米诺地尔+齐墩果酸(1:2)组(组4)	18.65±3.27*#
米诺地尔+EGCG(1:2)组(组5)	19.91±3.11*#
米诺地尔+姜黄素(1:2)组(组6)	24.58±2.84*#
米诺地尔+姜黄素+酮康唑(1:2:1)组(组7)	34.70±2.56*#

[0057] 注：\*与空白对照组相比， $p < 0.05$ ；#与造模组相比， $p < 0.05$ ；\$与米诺地尔+姜黄素+酮康唑(1:2:1)组相比， $p < 0.05$ 。

[0058] 从表2可以看出，米诺地尔与齐墩果酸、EGCG、姜黄素联合使用时促进毛发生长的作用优于单用米诺地尔，其中米诺地尔与姜黄素联合使用时效果最好，在米诺地尔与姜黄素联用时加入抗真菌药酮康唑后，促进毛发生长的作用有显著性增强( $p < 0.05$ )。上述结果表明米诺地尔+姜黄素+酮康唑在促进毛发生长、防止脱发方面取得了协同增效的作用。

[0059] 试验例2：对AGA治疗作用的停药试验

[0060] 按照试验例1的方法及分组进行相关实验，在给药8周后各组停止给药，但继续注射丙酸睾酮；各组停药3周后，按照试验例1中1.6.2部分内容制备皮肤组织切片，对毛囊总数计数，以考察停药后的大鼠毛发生长情况，具体结果如下：

[0061] 表3、各组毛囊计数情况比较



组别	总毛囊数
空白对照组 (组 1)	43.23±3.97
模型组 (组 2)	7.62±1.44*
米诺地尔组 (组 3)	9.18±2.84
[0062] 米诺地尔+齐墩果酸 (1:2) 组 (组 4)	11.27±2.96
米诺地尔+EGCG (1:2) 组 (组 5)	10.59±3.25
米诺地尔+姜黄素 (1:2) 组 (组 6)	15.89±2.84 <sup>#</sup>
米诺地尔+姜黄素+酮康唑 (1:2:1) 组 (组 7)	28.24±3.19 <sup>#</sup> <sup>\$</sup>

[0063] 注:\*与空白对照组相比,  $p < 0.05$ ; #与造模组相比,  $p < 0.05$ ; \$与米诺地尔+姜黄素+酮康唑 (1:2:1) 组相比,  $p < 0.05$ 。

#### [0064] 实施例1

[0065] 一种促进毛发生长的乳化组合物包含10%的有效成分, 20%的油酸乙酯, 3%的乙醇, 10%的甘油, 20%的聚乙二醇200, 4%的吐温80, 4%的聚氧乙烯固化蓖麻油, 0.1%的苯扎氯铵, 且pH值为6.8, 其中有效成分中米诺地尔、姜黄素和酮康唑的质量比为1:2:1;

[0066] 制备方法包括以下步骤:

[0067] a) 将米诺地尔、酮康唑和姜黄素按质量比混匀后粉碎, 过筛备用;

[0068] b) 将乙醇、甘油和聚乙二醇200按处方量混合后, 按处方量加入步骤a所得药粉, 搅拌均匀至充分溶解, 备用;

[0069] c) 将吐温80、苯扎氯铵按处方量和水一起研磨均匀得水相;

[0070] d) 按处方量将聚氧乙烯固化蓖麻油溶解于油酸乙酯中得油相;

[0071] e) 将油相加入到水相中在研钵中进行研磨, 研磨均匀后, 加入步骤b制备得到的溶液加入到研钵中, 调节pH至6.8, 继续研磨均匀, 随后使用超声波乳化装置二次乳化, 乳化充分后即得所述乳化组合物。

#### [0072] 实施例2

[0073] 一种促进毛发生长的乳化组合物包含12%的有效成分, 18%的油酸乙酯, 5%的乙醇, 12%的甘油, 18%的聚乙二醇200, 4%的吐温80, 5%的聚氧乙烯固化蓖麻油, 0.1%的苯扎氯铵, 且pH值为6.9, 其中有效成分中米诺地尔、姜黄素和酮康唑的质量比为1:3:2;

[0074] 制备方法包括以下步骤:

[0075] a) 将米诺地尔、酮康唑和姜黄素按质量比混匀后粉碎, 过筛备用;

[0076] b) 将乙醇、甘油和聚乙二醇200按处方量混合后, 按处方量加入步骤a所得药粉, 搅拌均匀至充分溶解, 备用;

[0077] c) 将吐温80、苯扎氯铵按处方量和水一起研磨均匀得水相;

[0078] d) 按处方量将聚氧乙烯固化蓖麻油溶解于油酸乙酯中得油相;

[0079] e) 将油相加入到水相中在研钵中进行研磨,研磨均匀后,加入步骤b制备得到的溶液加入到研钵中,调节pH至6.9,继续研磨均匀,随后使用超声波乳化装置二次乳化,乳化充分后即得所述乳化组合物。

### [0080] 实施例3

[0081] 一种促进毛发生长的乳化组合物包含8%的有效成分,15%的油酸乙酯,4%的乙醇,15%的甘油,15%的聚乙二醇200,5%的吐温80,4%的聚氧乙烯固化蓖麻油,0.1%的苯扎氯铵,且pH值为7.3,其中有效成分中米诺地尔、姜黄素和酮康唑的质量比为2:4:1;

[0082] 制备方法包括以下步骤:

[0083] a) 将米诺地尔、酮康唑和姜黄素按质量比混匀后粉碎,过筛备用;

[0084] b) 将乙醇、甘油和聚乙二醇200按处方量混合后,按处方量加入步骤a所得药粉,搅拌均匀至充分溶解,备用;

[0085] c) 将吐温80、苯扎氯铵按处方量和水一起研磨均匀得水相;

[0086] d) 按处方量将聚氧乙烯固化蓖麻油溶解于油酸乙酯中得油相;

[0087] e) 将油相加入到水相中在研钵中进行研磨,研磨均匀后,加入步骤b制备得到的溶液加入到研钵中,调节pH至7.3,继续研磨均匀,随后使用超声波乳化装置二次乳化,乳化充分后即得所述乳化组合物。

### [0088] 试验例3:乳化组合物的稳定性研究

#### [0089] 2.1低温试验

[0090] 取实施例1的乳化组合物样品,置于4℃冰箱内48h,取出后置于40℃水浴锅中水浴48h,重复循环3次后观察乳剂外观变化。

#### [0091] 2.2冻融试验

[0092] 取实施例1的乳化组合物样品,置于-20℃冰箱内48h,取出后置于40℃水浴锅中水浴48h,重复循环3次后观察乳剂外观变化。

#### [0093] 2.3加速稳定性试验

[0094] 取实施例1的乳化组合物样品,置于40℃±2℃、RH75%±5%条件下6个月,于第0个月、1个月、2个月、3个月、6个月取样,观察其外观颜色、性状、测定其中米诺地尔的含量。

#### [0095] 2.4长期稳定性试验

[0096] 取实施例1的乳化组合物样品,置于25℃±2℃、RH60%±5%条件下6个月,于第0个月、3个月、6个月、9个月、12个月取样,观察其外观颜色、性状、测定米诺地尔的含量。

#### [0097] 2.5试验结果

##### [0098] 2.5.1低温和冻融试验结果

[0099] 反复低温或冻融后,实施例1的乳化组合物保持乳白色且均一无分层的外观。

##### [0100] 2.5.2加速稳定性试验结果

[0101] 表3、实施例1乳化组合物的加速稳定性试验结果

[0102]

时间 (月)	考察项目			
	外观颜色	性状	米诺地尔含量 (%)	pH
0	乳白色	均一, 无分层	100.30	6.8
1	乳白色	均一, 无分层	100.11	6.8
2	乳白色	均一, 无分层	100.04	6.7
3	乳白色	均一, 无分层	99.73	6.7
6	乳白色	均一, 无分层	98.26	6.6

[0103] 2.5.3长期稳定性试验结果

[0104] 表4、实施例1乳化组合物的长期稳定性试验结果

[0105]

时间 (月)	考察项目			
	外观颜色	性状	米诺地尔含量 (%)	pH
0	乳白色	均一, 无分层	100.92	6.8
3	乳白色	均一, 无分层	100.05	6.8
6	乳白色	均一, 无分层	99.34	6.7
9	乳白色	均一, 无分层	98.51	6.6
12	乳白色	均一, 无分层	97.22	6.6

[0106] 从以上稳定性结果可以看出,本发明的乳化组合物在试验过程中保持良好的外观性状,虽然米诺地尔的含量略有降低,但是在规定的标准之内。可见,本发明的乳化组合物具有良好的稳定性。

[0107] 以上描述了本发明优选实施方式,然其并非用以限定本发明。本领域技术人员对在此公开的实施方案可进行并不偏离本发明范畴和精神的改进和变化。