

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710168470.9

[51] Int. Cl.

A61K 9/127 (2006.01)

A61K 31/196 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 47/24 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 5 月 27 日

[11] 公开号 CN 101439021A

[22] 申请日 2007.11.20

[21] 申请号 200710168470.9

[71] 申请人 襄樊学院

地址 441053 湖北省襄樊市襄城区隆中路 7 号

[72] 发明人 李先红

权利要求书 1 页 说明书 5 页

[54] 发明名称

复方双氯芬酸钠、甲氨喋呤柔性脂质体及其制备方法

[57] 摘要

本发明提供一种复方双氯芬酸钠、甲氨喋呤柔性脂质体及其制备方法，其组分为双氯芬酸 0.5 ~ 3.8 克、甲氨喋呤 0.01 ~ 2.0 克、磷脂 0.5 ~ 8.0 克、胆酸钠 0.5 ~ 3.0 克、潜溶剂 5.0 ~ 20.0 克、磷酸盐缓冲液(pH 为 7.2)余量。上述组分加热溶解混合搅拌后，超声波处理 5 - 10 分钟过滤即可，本柔性脂质体可直接用于人体皮肤患处，对风湿性关节炎、类风湿性关节炎，各种非关节性发炎以及皮肤癌、乳腺癌、卵巢癌、骨肉癌都具有镇痛和治疗作用，克服了现相同药物需口服容易刺激肠胃或毒副作用的问题，本发明具有起效快，透皮吸收好、使用极为方便的显著特点。

1、一种复方双氯芬酸钠、甲氨喋呤柔性脂质体，包括双氯芬酸钠、甲氨喋呤和胆酸钠，其特征是：所述每 100 克柔性脂质体中的组分为：

双氯芬酸钠	0.5~3.8 克
甲氨喋呤	0.01~2.0 克
磷脂	0.5~8.0 克
胆酸钠	0.5~3.0 克
潜溶剂	5.0~20.0 克

磷酸盐缓冲液（pH 为 7.2）余量。

2、根据权利要求 1 所述的一种复方双氯芬酸钠、甲氨喋呤柔性脂质体，其特征在于：所述磷脂是卵磷脂、脑磷脂、大豆磷脂或合成磷脂。

3、根据权利要求 1 所述的一种复方双氯芬酸钠、甲氨喋呤柔性脂质体，其特征在于：所述潜溶剂是无水乙醇或甘油。

4、根据权利要求 1 所述的一种复方双氯芬酸钠、甲氨喋呤柔性脂质体，其特征在于：所述磷酸盐缓冲液的 PH 值为 7.2。

5、一种用于权利要求 1 复方双氯芬酸钠、甲氨喋呤柔性脂质体的制备方法，其特征在于：取磷脂、胆酸钠、潜溶剂组分、加热溶解后，加入双氯芬酸钠、甲氨喋呤、磷酸盐缓冲液快速搅拌，超声处理 5—10 分钟，用 0.45μm 微孔滤膜过滤，即得柔性脂质体。

复方双氯芬酸钠、甲氨喋呤柔性脂质体及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种外用消炎镇痛与提高免疫功能的柔性脂质体及其制备方法，具体的说涉及一种复方双氯芬酸钠、甲氨喋呤柔性脂质体及其制备方法。

背景技术

目前，在临床治疗类风湿关节炎、骨关节炎、强直性髓柱炎各种软组织损伤，红斑狼疮、牙痛、痛经及癌症、手术后疼痛以及通过抗炎作用抑制细胞增殖而治疗急性白血病、绒毛膜上皮癌、恶性葡萄胎、骨肉瘤等病症多采用双氯芬酸钠和甲氨喋呤药物，但这两种药物已上市的均为针剂、片剂和栓剂，在通过口服或注射后，很易导致不良反应和副作用，如胃肠道不良反应出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻；肝功能损害包括黄疸、丙氨酸基转达移酶、碱性磷酸、Y—谷氨酰转肽酶等增高；长期使用可出现疗效低下现象，并可能引起急性间质性肺炎或肝功能障碍，损害肾功能或性功能等。

发明内容

本发明的目的之一在于提供一种以双氯芬酸钠、甲氨喋呤为主药，以卵磷脂、胆酸钠为膜材，以磷酸盐缓冲液为溶剂，效果好、毒性低的复方双氯芬酸钠、甲氨喋呤柔性脂质体，可直接用于人体皮肤的患处，具有显著的镇痛和治疗作用。

本发明包括双氯芬酸钠、甲氨喋呤和胆酸钠，其具体组分是：双氯芬酸钠 0.5～3.8 克、甲氨喋呤 0.01～2.0 克、磷脂 0.5～8.0 克、胆酸钠 0.5～3.0 克、潜溶剂 5.0～20.0 克、磷酸盐缓冲液余量。

所述磷脂是卵磷脂、脑磷脂、大豆磷脂或合成磷脂。

所述潜溶剂是无水乙醇或甘油。

所述磷酸盐缓冲液的 PH 值为 7.2。

本发明的另一目的在于提供一种制备上述柔性脂质体的方法：其具体方案是：取磷脂、胆酸钠、潜溶剂组分、加热溶解后，加入双氯芬酸钠、甲氨喋呤、磷酸盐缓冲液快速搅拌，超声处理 5—10 分钟，用 0.45 μm 微孔滤膜过滤，即得柔性脂质体。

本发明技术方案中：双氯芬酸钠和甲氨喋呤为镇痛与抗炎的药物主体，磷脂是构成脂质体的主要膜材，是形成脂质体双分子层的基础物质，且本身也具有极为重要的生理功能，所形成的人工生物膜易被机体消化分解，胆酸钠的加入可以改变磷脂膜的组成，使形成的类脂集体对皮肤的透过能力增强，可将更多的药物带入体内，而潜溶剂的加入，增加了药物在载体中的溶解度，更有利人体对药物的吸收。

本发明临床使用时可直接作用于人体皮肤的患处，结合透皮给药的特性，能够充分发挥双氯芬酸钠和甲氨喋呤两种药物的特性，具有消炎镇痛和提高免疫功能显著功效，克服了现有双氯芬酸钠与甲氨喋呤口服药容易引发副作用和不良反应的诸多缺点。

本发明经试验具有以下效果：

1、体外透皮试验

将鼠皮装于 Franz 扩散池，角质层面向供给室，真皮层面向接受池，将本发明涂布于角质层表面，滤液采用高效液相色谱法测定样品浓度，结果见附表：

	累积透过量/ $\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-1}$		
	4h	8h	12h
双氯芬酸钠	317	450	530
甲氨喋呤	86	126	151

由上述附表可见,本发明双氯芬酸钠、甲氨喋呤复方柔性脂质体透皮性能良好。

2、临床疗效观察

A、病例选择 本试验按照 1987 年美国风湿病学会类风湿关节炎分类标准,选择符合类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)诊断标准的患者 44 例,随机分为治疗组 24 例,男性 9 例,女性 15 例,年龄 23~70 岁。平均年龄(61 ± 9.7)岁。对照组 20 例,男性 7 例,女性 13 例,年龄 19~70 岁,平均年龄(52 ± 8.8)岁。两组病程 2 个月~350 个月。对药物过敏者、孕妇及哺乳期妇女均不入选。

B、治疗方法 治疗组外用双氯芬酸钠柔性脂质体凝胶剂,每次适量(视关节大小每个关节用药约 0.5~1.0 g),直接涂擦患处,tid。对照组给予戴芬片,每次 75mg。两组均为 4 周为一疗程,治疗期间停用其它治疗方法及药物,并观察其症状体征及疗效,记录结果。

C、疗效判断标准 参照《类风湿关节炎诊断指南(草案)》诊断标准,依据两组患者治疗前后第 4 周时记录晨僵时间,关节疼痛指数,关节压痛数,关节肿胀数,关节功能受阻程度,疲劳程度等指标评价疗效。即分为显效:一疗程后临床症状和体征及实验室指标改善 70%以上;有效:临床症状和体征及实验室指标改善 50%~70%;微效:临床症状和体征及实验室指标改善 20%~50%;无效:临床症状和体征及实验室指标改善 20%以下。以显微和有效计算总有效率。

D、治疗结果 治疗组 24 例,显效 10 例(42%),有效 10 例(42%),微效 3 例(12%),无效 1 例(4%),总有效率 83%。对照组 20 例,显效 9 例(45%),有效 7 例(35%),微效 3 例(15%),无效 1 例(5%),总有效率 80%。两组总有效率经 χ^2 检验,有显著性差异($P < 0.05$)。

具体实施方式

以下所述实施例详细地说明了本发明。在下述实施例中，均以 100 克为总体单位。

实施例 1:

取卵磷脂 0.7 克、胆酸钠 1.8 克、无水乙醇 10 克加热溶解后，加入双氯芬酸钠 0.8 克、甲氨喋呤 0.02 克、PH 值为 7.2 的磷酸盐缓冲液 86.68 克，快速搅拌，超声波处理 6 分钟，采用 0.45 μm 微孔滤膜过滤，即得柔性脂质体。

实施例 2:

取脑磷脂 1.5 克、胆酸钠 0.6 克、甘油 11 克加热溶解后，加入双氯芬酸钠 2 克、甲氨喋呤 1.2 克、PH 值为 7.2 的磷酸盐缓冲液 81.7 克，快速搅拌，超声波处理 8 分钟，采用 0.45 μm 微孔滤膜过滤，即得柔性脂质体。

实施例 3:

取大豆磷脂 7.5 克、胆酸钠 3 克、无水乙醇 15 克加热溶解后，加入双氯芬酸钠 2.5 克、甲氨喋呤 0.09 克、PH 值为 7.2 的磷酸盐缓冲液 68.91 克，快速搅拌，超声波处理 5 分钟，采用 0.45 μm 微孔滤膜过滤，即得柔性脂质体。

实施例 4:

取合成磷脂 3.2 克、胆酸钠 1.6 克、甘油 6 克加热溶解后，加入双氯芬酸钠 1.4 克、甲氨喋呤 1.6 克、PH 值为 7.2 的磷酸盐缓冲液 82.2 克，快速搅拌，超声波处理 10 分钟，采用 0.45 μm 微孔滤膜过滤，即得柔性脂质体。

实施例 5:

取大豆磷脂 6.2 克、胆酸钠 0.9 克、无水乙醇 6 克加热溶解后，加入双氯芬酸钠 0.6 克、甲氨喋呤 0.7 克、PH 值为 7.2 的磷酸盐缓冲液 80.6 克，快速搅拌，超声波处理 9 分钟，采用 0.45 μm 微孔滤膜过滤，即得柔性脂质体。

实施例 6:

取卵磷脂 2.1 克、胆酸 2.2 克、甘油 19 克加热溶解后，加入双氯芬酸钠 3.6 克、甲氨喋呤 1.8 克、PH 值为 7.2 的磷酸盐缓冲液 65.3 克，快速搅拌，超声波处理 7 分钟，采用 0.45 μm 微孔滤膜过滤，即得柔性脂质体。