

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200910192553.0

**A61K 9/14 (2006.01)**

**A61K 9/19 (2006.01)**

**A61K 31/439 (2006.01)**

**A61K 47/12 (2006.01)**

**A61K 47/14 (2006.01)**

**A61K 47/24 (2006.01)**

[43] 公开日 2010 年 3 月 3 日

[11] 公开号 CN 101658495A

[51] Int. Cl. (续)

**A61K 47/34 (2006.01)**

**A61P 25/04 (2006.01)**

[22] 申请日 2009.9.22

[21] 申请号 200910192553.0

[71] 申请人 广东药学院

地址 510006 广东省广州市番禺区大学城外  
环东路 280 号

[72] 发明人 林华庆 张 蜀 邓 红 陈桐楷  
李 园 余楚钦

[74] 专利代理机构 广州粤高专利商标代理有限公司  
代理人 陈 卫

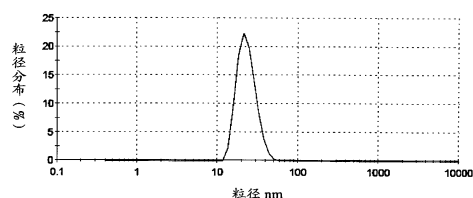
权利要求书 2 页 说明书 8 页 附图 2 页

[54] 发明名称

一种氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒及其制备方法

[57] 摘要

本发明提供了一种氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒及其制备方法。所述氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒由以下重量百分比的组分制成：氢溴酸高乌甲素 0.1 ~ 1%，脂质材料 1 ~ 8%，磷脂 0 ~ 5%，乳化剂 0.5 ~ 10%，余量为水。所述制备方法的步骤为：将乳化剂和水充分混匀制成水相；将氢溴酸高乌甲素、脂质材料和磷脂充分混合熔融制成油相；水相和油相分别加热至 65 ~ 85℃，在搅拌条件下将水相加到油相中，制成初乳；将初乳高压乳匀得到混悬液；将混悬液置于 0 ~ 4℃ 条件下，冷却固化，制得氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒。本发明采用高压乳匀法制备氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒，无需使用有机溶剂，适合工业化大生产。



1. 一种氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒,其特征在於由以下重量百分比的组分制成:

氢溴酸高乌甲素	0.1 ~ 1%
脂质材料	1 ~ 8%
磷脂	0 ~ 5%
乳化剂	0.5 ~ 10%
余量为水。	

2. 如权利要求 1 所述的氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒,其特征在於所述的脂质材料包括硬脂酸、棕榈酸、硬脂酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、三硬脂酸甘油酯、三棕榈酸甘油酯或三月桂酸甘油酯中的任意一种或两种以上任意比例的混合物。

3. 如权利要求 1 所述的氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒,其特征在於所述的磷脂为大豆磷脂、蛋黄磷脂或卵磷脂中的任意一种或两种以上任意比例的混合物。

4. 如权利要求 1 所述的氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒,其特征在於所述的乳化剂为泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、吐温-80 或吐温-20 中的任意一种或两种以上任意比例的混合物。

5. 如权利要求 1 所述的氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒,其特征在於所述水为蒸馏水或去离子水。

6. 一种权利要求 1 所述氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒的制备方法,其特征在於步骤如下:

步骤 1: 将乳化剂和水充分混匀制成水相; 将氢溴酸高乌甲素、脂质材料和磷脂充分混合熔融制成油相;

步骤 2: 水相和油相分别加热至 65 ~ 85℃, 在搅拌条件下将水相加到油相中, 制成初乳;

步骤 3: 将初乳高压乳匀得到混悬液;

步骤 4: 将混悬液置于 0 ~ 4℃ 条件下, 冷却固化, 制得氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒。

7. 如权利要求 6 所述的制备方法,其特征在於步骤 1 所述乳化剂和水充分

混匀的方法是超声分散。

8. 如权利要求6所述的制备方法,其特征在于步骤3制得的混悬液用微孔滤膜过滤后,再加入冻干保护剂冻干即得氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒的冻干制剂。

## 一种氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒及其制备方法

### 技术领域

本发明涉及一种氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒及其制备方法，属于制药技术领域。

### 背景技术

氢溴酸高乌甲素(Lappaconite Hydrobromide,  $C_{32}H_{44}N_2O_8 \cdot HBr \cdot H_2O$ )是毛茛科植物高乌头根中提取得到的有效成分拉巴乌头的碱氢溴酸盐，为单分子，1982年经我国药政部门批准，成为国内首创的非成瘾性镇痛药。主要是通过阻滞电压依从性的钠离子通道，抑制神经传导，抑制突触前膜对去甲肾上腺素的重摄取，使突触间的去甲肾上腺素增加，从而抑制传入纤维P物质的释放，而发挥镇痛效应。其镇痛强度是氨基比林的7倍，与度冷丁相比镇痛效果相当，但维持时间长，是优良的非成瘾性镇痛药，无致畸胎致突变作用，也不会发生蓄积中毒。

氢溴酸高乌甲素具有较强的镇痛作用，用于治疗中度以上疼痛，具有适应范围广、镇痛效果好的特点，可作为治疗癌症疼痛的优选药物。氢溴酸高乌甲素为小剂量、难溶性药物，由于该药属镇痛药，临床上要求其制剂吸收与起效要快，才能达到迅速止痛的目的和效果，而现在临床上应用的氢溴酸高乌甲素主要为口服制剂和注射剂，口服制剂服用后普遍存在溶出度低，吸收较差，生物利用度较低且以及首过效应问题。注射剂质量要求高，制备过程需要特定的条件和设备，生产费用较大，价格较高，使用不便，注射时产生创伤和疼痛，且维持时间较短。另外，市售的高乌甲素贴片属于普通贴剂，贴敷皮肤后，起效较慢，在 $(1.7 \pm 0.534)$ 小时起效，作用维持时间72小时；且由于制备过程中使用有机溶剂，有轻度的局部刺激性，无法满足临床的需要。

固体脂质纳米粒(Solid lipid nanoparticles, SLN)是20世纪90年代发展起来的一种新型纳米给药系统，以固态的天然或合成的类脂为载体，将药物包裹于类脂核中制成固态胶粒。固体脂质纳米粒作为给药新载体，与其他胶体给药系统相比，具有以下优点：①控制药物释放和药物靶向，②增加药物的稳定性，

③载药量高,④可结合亲脂性及亲水性药物,⑤载体无生物毒性,⑥能大规模生产。高压乳匀法是目前制备固体脂质纳米粒的经典方法,利用高压推动液体通过一个狭窄的管道,液体通过很短的距离而获得很大的速度,分裂成纳米级的小粒子。现有技术中制备固体脂质纳米粒需要使用有机溶剂,易造成有机溶剂残留,从而产生一定的毒性。另外,固体脂质纳米粒的载药量低,目前为止,固体脂质纳米粒的载药量一般仅为1%~5%,低载药量限制了固体脂质纳米粒的广泛应用。而且现有技术中也未见有氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒的报道。

### 发明内容

本发明要解决的技术问题是弥补已有技术的不足,目的在于提供一种粒径小、透皮吸收快、起效时间短,且包封率高的氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒。

本发明还有一个目的是提供上述氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒的不需要使用有机溶剂制备方法。

本发明通过以下技术方案实现上述目的:

本发明提供的氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒由氢溴酸高乌甲素、脂质材料、磷脂、乳化剂组成,其组成百分比为:

氢溴酸高乌甲素	0.1~1%
脂质材料	1~8%
磷脂	0~5%
乳化剂	0.5~10%
余量为水。	

所述的脂质材料包括硬脂酸、棕榈酸、硬脂酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、三硬脂酸甘油酯、三棕榈酸甘油酯或三月桂酸甘油酯中的任意一种或两种以上任意比例的混合物。

所述的磷脂为大豆磷脂、蛋黄磷脂或卵磷脂中的任意一种或两种以上任意比例的混合物。

所述的乳化剂为泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、吐温-80 或吐温-20 中的任意一种或两种以上任意比例的混合物。

所述水为蒸馏水或去离子水。

本发明所述氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒的制备方法步骤如下:

步骤 1: 将乳化剂和水充分混匀制成水相; 将氢溴酸高乌甲素、脂质材料和磷脂充分混合熔融制成油相;

步骤 2: 水相和油相分别加热至 65 ~ 85℃, 保持温度不变, 在搅拌条件下将水相加到油相中, 制成初乳;

步骤 3: 将初乳高压乳匀得到混悬液;

步骤 4: 将混悬液置于 0 ~ 4℃ 条件下, 冷却固化, 制得氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒。

上述步骤 1 所述乳化剂和水充分混匀优选超声分散。

将上述氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒混悬液进行微孔滤膜过滤后, 再加入冻干保护剂冻干即得冻干制剂。

所述混悬液为半透明且带淡蓝色乳光。

上述氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒除可制成透皮给药系统外, 还可制成包括注射剂、片剂等给药剂型, 给药途径可以为注射给药、口服给药、经皮给药等。该药临床主要用于镇痛, 无成瘾性。

与现有技术相比, 本发明具有以下有益效果:

本发明以体内可降解的天然脂质材料作为载体, 生理相容性好。

本发明提供的制剂可以增强氢溴酸高乌甲素的稳定性, 提高药物的生物利用度, 提高药物的治疗指数, 减少用药剂量和毒副作用。本发明提供的制剂与脂质体相比, 具有较好的稳定性。

本发明采用固体脂质纳米粒技术包封氢溴酸高乌甲素可提高药物的生物利用度, 制备过程中不使用有机溶剂, 由于氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒粒径小, 透皮吸收快, 起效时间短, 主药氢溴酸高乌甲素分子中含有极性基团和非极性基团, 容易穿透皮肤组织, 镇痛效果好。本法可避免使用对人体有害的附加剂和有机溶剂, 尤其适用于对热不稳定的药物, 还比较适合工业化大生产。

本发明采用高压乳匀法制备氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒, 与其他药物制备固体脂质纳米粒相比, 本发明无需使用有机溶剂, 提供了制备包封率高、稳定性好并有一定缓控释作用的固体脂质纳米粒载体系统。

#### 附图说明

图 1 为实施例 1 的氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒粒径分布图, 所制备的氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒水分散体为均一、稳定的半透明状分散系, 带

淡蓝色乳光, 平均粒径为 26.6nm, 多分散度为 0.412, 说明粒径分布均匀。

图 2 为实施例 1 的氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒 Zeta 电位图, Zeta 电位为 -24mV, 说明氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒水分散体稳定性良好。

图 3 为实施例 1 的氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒体外累计释药曲线。结果可见, 以生理盐水和 pH7.4 磷酸缓冲盐 (PBS) 为释放介质, 其累积释放率并无明显差异, 前 10 小时释药速率较快, 随后缓慢释放, 经过 72 小时药物累积释放率约 92%。

### 具体实施方式

以下通过具体实施方式进一步说明本发明。本发明对氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒的形态、粒径、Zeta 电位、包封率、载药量、体外释放等指标的评价试验方法如下:

#### 1 形态观察

取适量经水稀释的氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒水分散液滴加在覆盖有 Formvar 膜的铜网上, 滤纸吸掉边缘多余液体, 用 2 % 的磷钨酸溶液负染, 自然晾干后, 在透射电镜下观察其形态。

#### 2 粒径与 Zeta 电位的测定

取氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒水分散体用蒸馏水适量稀释, 用激光粒度仪测定纳米粒的粒径及 Zeta 电位。

#### 3 包封率的测定

精密移取 2mL 氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒水分散液, 加至超滤离心管中超滤, 弃去初滤液, 收集续滤液。精密移取 1mL 续滤液置于 10mL 容量瓶中, 加甲醇稀释定容, 经 0.45  $\mu\text{m}$  微孔滤膜过滤, 然后注入液相色谱仪进行测定, 计算游离药物的量( $W_f$ )。同时精密移取 1mL 氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒水分散液加甲醇破乳定容至 10mL, 离心处理后用 0.45 $\mu\text{m}$  微孔滤膜过滤, 注入液相色谱仪进行测定, 计算 SLN 中药物总含量( $W_t$ )。按下面公式计算包封率。

$$\text{包封率} = \frac{W_t - W_f}{W_t} \times 100\%$$

#### 4 载药量的测定

将氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒混悬液分装后, 冷冻干燥得冻干粉剂。

按下面公式计算载药量。

$$\text{载药量} = \frac{\text{制剂中药物的量}}{\text{制剂冻干后总量}} \times 100\%$$

### 5 体外释放试验

精密量取新制备的载药纳米粒 2 mL, 放于事先经处理的透析袋(截留分子量 8000-13000)中, 扎紧透析袋, 置于 50 mL 具塞锥形瓶中, 加入 50 mL 释放介质。将锥形瓶避光放入(37 ± 0.5)℃ 恒温的振荡器中, 120 r · min<sup>-1</sup> 振荡, 于 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72 h 取样 5 mL, 同时补充同温等量的新鲜释放介质, 取出的介质用 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 取续滤液 HPLC 法测定药物的浓度, 计算累积释放率。

### 实施例 1

处方中的百分比为该组分在整个处方中所占的重量百分比, 下列各实施例相同。

处方:	氢溴酸高乌甲素	200mg
	单硬脂酸甘油酯	2.5g
	泊洛沙姆 188	1.5g
	吐温-80	1.5g
	水	50mL

制备氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒:

步骤 1: 将泊洛沙姆 188 和吐温-80 置于烧杯中混合后, 加适量蒸馏水超声分散至完全溶解, 构成水相; 将氢溴酸高乌甲素、单硬脂酸甘油酯充分混合熔融, 构成油相;

步骤 2: 将水相和油相分别加热至 75℃, 在搅拌条件下将水相滴加到油相中, 制成初乳;

步骤 3: 将初乳高压乳匀得透明带淡蓝色乳光的混悬液;

步骤 4: 将该半透明混悬液置于 0~4℃ 条件下, 冷却固化, 形成固体脂质纳米粒的水分散体。

检测: 氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒的平均粒径为 26.6nm, 包封率为 51.6%。

### 实施例 2



处方:	氢溴酸高乌甲素	320mg
	棕榈酸	1g
	泊洛沙姆 407	3.5g
	水	50mL

制备氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒:

步骤 1: 将泊洛沙姆 407 置于烧杯中, 加适量蒸馏水超声分散至完全溶解, 构成水相; 将氢溴酸高乌甲素、棕榈酸充分混合熔融, 构成油相;

步骤 2: 将水相和油相分别加热至 85℃, 在搅拌条件下将水相滴加到油相中, 制成初乳;

步骤 3: 将初乳高压乳匀得透明带淡蓝色乳光的混悬液;

步骤 4: 将该半透明混悬液置于 0~4℃条件下, 冷却固化, 形成固体脂质纳米粒的水分散体。

检测: 氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒的平均粒径为 28.2nm, 包封率为 53.7%。

### 实施例 3

处方:	氢溴酸高乌甲素	500mg
	山嵛酸甘油酯	1.5g
	泊洛沙姆 188	0.5g
	蛋黄磷脂	2g
	水	50mL

制备氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒:

步骤 1: 将泊洛沙姆 188 置于烧杯中, 加适量蒸馏水超声分散至完全溶解, 构成水相; 将氢溴酸高乌甲素、山嵛酸甘油酯、蛋黄磷脂充分混合熔融, 构成油相;

步骤 2: 将水相和油相分别加热至 65℃, 在搅拌条件下将水相滴加到油相中, 制成初乳;

步骤 3: 将初乳高压乳匀得透明带淡蓝色乳光的混悬液;

步骤 4: 将该半透明混悬液置于 0~4℃条件下, 冷却固化, 形成固体脂质纳米粒的水分散体。

检测: 氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒的平均粒径为 30.8nm, 包封率为

55.1%。

#### 实施例 4

处方:	氢溴酸高乌甲素	450mg
	三硬脂酸甘油酯	4.6g
	泊洛沙姆 407	0.4g
	蛋黄磷脂	1g
	水	50mL

制备氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒:

步骤 1: 将泊洛沙姆 407 置于烧杯中, 加适量蒸馏水超声分散至完全溶解, 构成水相; 将氢溴酸高乌甲素、三硬脂酸甘油酯、蛋黄磷脂充分混合熔融, 构成油相;

步骤 2: 将水相和油相分别加热至 70℃, 在搅拌条件下将水相滴加到油相中, 制成初乳;

步骤 3: 将初乳高压乳匀得透明带淡蓝色乳光的混悬液;

步骤 4: 将该半透明混悬液置于 0~4℃条件下, 冷却固化, 形成固体脂质纳米粒的水分散体。

检测: 氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒的平均粒径为 29.6nm, 包封率为 54.3%。

#### 实施例 5

处方:	氢溴酸高乌甲素	140mg
	硬脂酸	1.5g
	泊洛沙姆 407	2.5g
	吐温-80、	2.5g
	水	50mL

制备氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒:

步骤 1: 将泊洛沙姆 407 和吐温-80 置于烧杯中混合后, 加适量蒸馏水超声分散至完全溶解, 构成水相; 将氢溴酸高乌甲素、硬脂酸充分混合熔融, 构成油相;

步骤 2: 将水相和油相分别加热至 80℃, 在搅拌条件下将水相滴加到油相中, 制成初乳;

步骤 3: 将初乳高压乳匀得透明带淡蓝色乳光的混悬液;

步骤 4: 将该半透明混悬液置于 0~4℃条件下, 冷却固化, 形成固体脂质纳米粒的水分散体。

检测: 氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒的平均粒径为 32.1nm, 包封率为 52.9%。

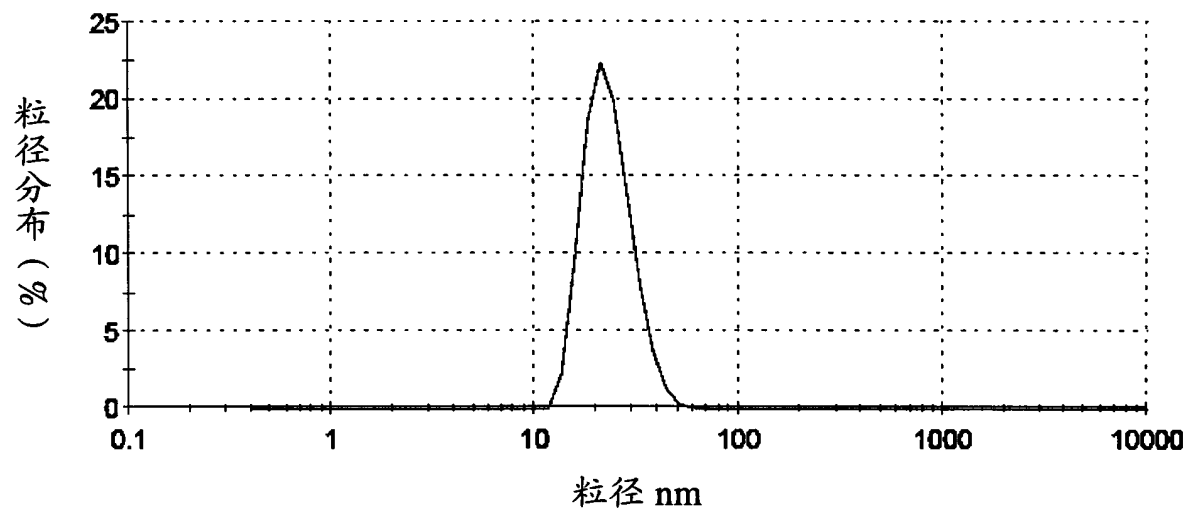


图 1

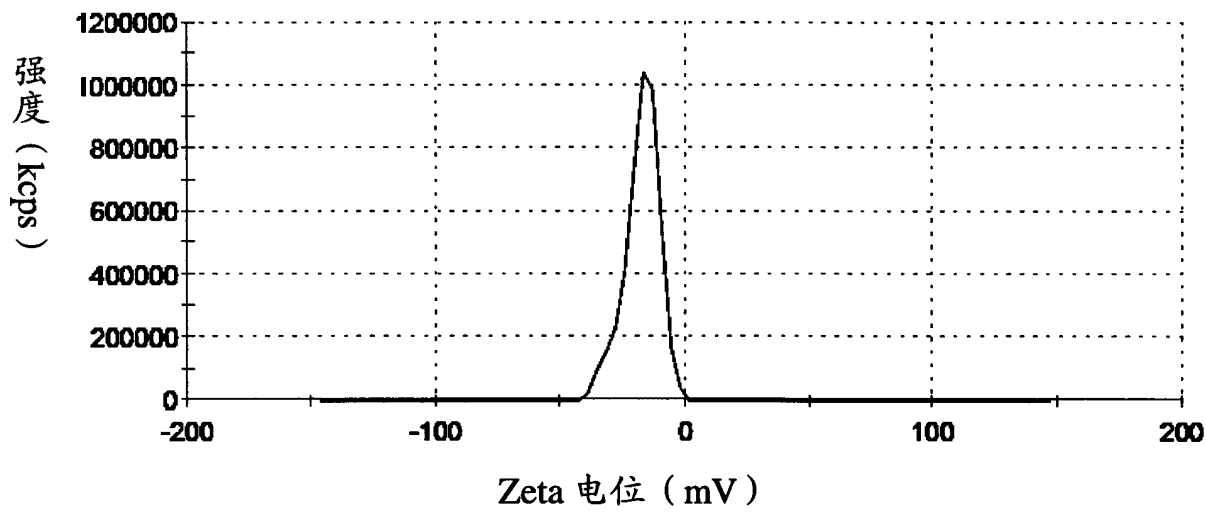


图 2

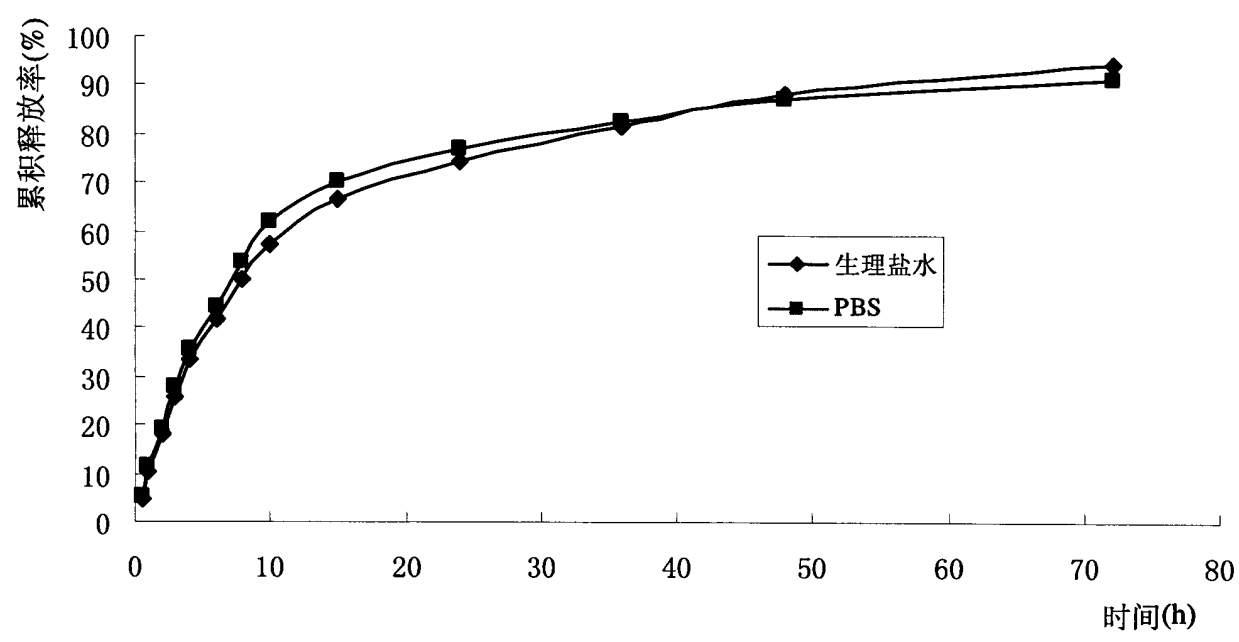


图 3