

[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 200810238236.3

[51] Int. Cl.

A61K 9/127 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 4 月 29 日

[11] 公开号 CN 101416944A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 9/00 (2006.01)

[22] 申请日 2008.12.11

[21] 申请号 200810238236.3

[71] 申请人 海南数尔药物研究有限公司

地址 570125 海南省海口市金贸中路 1 号半山花园晓峰阁 1378 室

[72] 发明人 陶灵刚

权利要求书 2 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

阿魏酸钠纳米胶束制剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及可静脉注射的阿魏酸钠纳米胶束制剂及其制备方法, 该阿魏酸钠纳米胶束制剂具有多种优点, 其很好地控制了产品的质量, 稳定性好, 且极大地提高了生物利用度, 并且得到的纳米胶束冻干制剂粒径小, 具有靶向的特点, 本发明的制备方法还具有适合工业化生产、生产成本低的优点。

1、一种阿魏酸钠纳米胶束制剂，其中按重量份数计，其包含阿魏酸钠 0.5-5 份，聚乙二醇衍生化磷脂 1-20 份，冻干支持剂 0.5-20 份。

2、权利要求 1 的阿魏酸钠纳米胶束制剂，其还包含 pH 调节剂 0.05-1 份，该量足以调节 pH 至 6.0-8.0。

3、权利要求 1 或 2 的阿魏酸钠纳米胶束制剂，其中所述聚乙二醇衍生化磷脂中的聚乙二醇分子量范围为 200-20000，优选 1000-10000，更优选 2000，磷脂选自磷脂酰乙醇胺、磷脂酰胆碱、磷脂酰肌醇、磷脂酰丝氨酸、二磷脂酰甘油、缩酸磷脂、溶血胆碱磷脂、溶血乙醇胺磷脂、二硬脂酰磷脂酰乙醇胺、二棕榈酰磷脂酰乙醇胺或二油酰磷脂酰乙醇胺，优选聚乙二醇 2000 二硬脂酰磷脂酰乙醇胺（PEG2000-DSPE）。

4、权利要求 1 或 2 的阿魏酸钠纳米胶束制剂，其中所述冻干支持剂选自甘露醇、乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、木糖醇、麦芽糖、甘氨酸、氯化钠中的一种或几种，优选甘露醇或葡萄糖。

5、权利要求 2 的阿魏酸钠纳米胶束制剂，其中所述 pH 值调节剂选自盐酸、乳酸、氢氧化钠、枸橼酸、枸橼酸钠、酒石酸、酒石酸钠、醋酸、醋酸钠、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠中的一种或多种，优选枸橼酸和枸橼酸钠缓冲液或磷酸盐缓冲液。

6、权利要求 1 或 2 的阿魏酸钠纳米胶束制剂，所述纳米胶束制剂为可静脉注射的制剂。

7、一种阿魏酸钠纳米胶束制剂的制备方法，其包括将阿魏酸钠包裹于聚乙二醇衍生化磷脂中制成聚合物脂膜，然后加入溶有冻干支持剂的水或缓冲溶液中水化，得到阿魏酸钠纳米胶束溶液。

8、权利要求 7 的制备方法，其包括步骤：

（1）将阿魏酸钠和聚乙二醇衍生化磷脂溶于有机溶剂或其混合物中，混合分散均匀，减压除去有机溶剂，得得到阿魏酸钠的聚合物脂膜；

（2）向所得的聚合物脂膜中加入溶有冻干支持剂的水溶液，再加入 pH 调节剂缓冲溶液调节 pH 值为 6.0-8.0，水浴加热进行水化，得到阿魏酸钠的聚乙二醇衍生化磷脂包载纳米胶束溶液；

（3）将得到的胶束溶液冷冻干燥，得到阿魏酸钠的冻干制剂。

9、权利要求 8 的制备方法，其中在步骤 2) 中的水浴加热的温度为 50-70℃，水化时间为 1-3 小时。

10. 权利要求 8 的制备方法，其中步骤 (1) 中的有机溶剂为甲醇、乙醇、氯仿、二氯甲烷、正己烷、正丁醇中的一种或几种；步骤 (2) 中的冻干支持剂为甘露醇，pH 调节剂为磷酸盐缓冲液。

阿魏酸钠纳米胶束制剂及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种阿魏酸钠纳米胶束制剂及其制备方法，特别地，所述阿魏酸钠纳米胶束制剂为静脉可注射的。

背景技术

阿魏酸钠（英文名：sodium ferulate，别名：川穹素，当归素）是从中药当归、川芎中提取的有效单体成分阿魏酸（ferulaic acid, ferulic acid）的钠盐，其化学名为3-甲氧基-4-羟基桂皮酸盐二水合物，分子式为： $C_{10}H_9O_4Na \cdot 2H_2O$ ，可拮抗非肽类内皮素受体，能拮抗内皮素引起的血管收缩、升压及血管平滑肌细胞增殖，减轻血管内皮损伤；增加NO的合成，松弛血管平滑肌；抑制血小板聚集、抗凝血、改善血液流变学特征；抑制胆固醇的合成，降低血脂，清除自由基，防止脂质过氧化损伤；影响补体，并具有一定的镇痛、解痉作用。主要用于动脉粥样硬化、冠心病、脑血管病、肾小球疾病、肺动脉高压、糖尿病性血管病变、脉管炎等血管性疾病以及白细胞和血小板减少，亦可用于偏头痛、血管性头痛等的治疗。

目前，国内市场上的阿魏酸钠冻干粉针剂均采用传统工艺配制而成，比如采用常规溶媒结晶法或冻干法，其制备得到的产品存在质量稳定性差、药液刺激性强、溶解度差、澄明度不合格率高、pH值下降、含量下降、颜色加深、易于变质等问题，造成疗效不稳定问题或严重地影响疗效。造成上述问题的主要原因可能是阿魏酸钠在制备过程中部分杂质如蛋白质、鞣质等未完全去除，及阿魏酸钠本身的不稳定性。本领域技术人员寻求多种方法解决该问题，但都未取得成功。因此，制备一种稳定的阿魏酸钠制剂是当前阿魏酸钠的药物研究领域迫切需要解决的一个技术问题。

本发明人经过长期认真的研究，意想不到的发现将广泛应用于改变磷脂、蛋白质类药物性质的聚合物纳米胶束技术应用于阿魏酸钠，通过按照本发明所述的配方或所述配方与制备方法制备得到的阿魏酸钠纳米胶束制剂可以从根本上解决传统工艺生产阿魏酸钠制剂存在的上述问题，从而完成了本发明。

发明内容

本发明的一个目的在于提供一种阿魏酸钠纳米胶束制剂，其中按重量份数计，其包含阿魏酸钠 0.5-5 份，聚乙二醇衍生化磷脂 1-20 份，冻干支持剂 0.5-20 份。

在本发明提供的阿魏酸钠纳米胶束制剂中，其还可以包含 pH 调节剂 0.05-1 份，该量足以调至 pH 至 6.0-8.0。

在本发明的一个实施方案中，所述阿魏酸钠纳米胶束制剂包含（按重量份数计）阿魏酸钠 0.7-4 份，聚乙二醇衍生化磷脂 2-15 份，冻干支持剂 0.7-15 份，pH 值调节剂 0.07-0.7 份。

在更优选的实施方案中，所述阿魏酸钠纳米胶束制剂包含（按重量份数计）阿魏酸钠 1-3 份，聚乙二醇衍生化磷脂 2-12 份，冻干支持剂 1-10 份，pH 调节剂 0.1-0.5 份。

本发明的另一个目的在于提供一种阿魏酸钠纳米胶束制剂的制备方法，其包括将阿魏酸钠包裹于聚乙二醇衍生化磷脂中制成聚合物脂膜，然后加入溶有冻干支持剂的水或缓冲溶液中水化，得到阿魏酸钠纳米胶束溶液。

在本发明的一个实施方案中，所述阿魏酸钠纳米胶束制剂的制备方法包括步骤：

（1）将阿魏酸钠和聚乙二醇衍生化磷脂溶于有机溶剂或其混合物中，混合分散均匀，减压除去有机溶剂，得到阿魏酸钠的聚合物脂膜；

（2）向所得的聚合物脂膜中加入溶有冻干支持剂的水溶液，再加入 pH 调节剂缓冲溶液调节 pH 值为 6.0-8.0，水浴加热进行水化，得到阿魏酸钠的聚乙二醇衍生化磷脂包载纳米胶束溶液。

（3）将得到的胶束溶液冷冻干燥，得到阿魏酸钠的冻干制剂。

在本发明的一个优选的实施方案中，在步骤 2) 中的水浴加热的温度为 50-70℃，水化时间为 1-3 小时。

在本发明的实施方案中，所述聚乙二醇衍生化磷脂是由聚乙二醇分子通过共价键与磷脂分子上的活性基团结合而成，活性基团如含氮碱基或羟基；其中聚乙二醇分子量范围为 200-20000，优选 1000-10000，更优选 2000，其中磷脂

部分可以选自磷脂酰乙醇胺、磷脂酰胆碱、磷脂酰肌醇、磷脂酰丝氨酸、二磷脂酰甘油、缩酸磷脂、溶血胆碱磷脂、溶血乙醇胺磷脂、二硬脂酰磷脂酰乙醇胺、二棕榈酰磷脂酰乙醇胺或二油酰磷脂酰乙醇胺，所述聚乙二醇衍生化磷脂优选聚乙二醇 2000 二硬脂酰磷脂酰乙醇胺（PEG2000-DSPE）。

在本发明的实施方案中，所述冻干支持剂可以选自甘露醇、乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、木糖醇、麦芽糖、甘氨酸、氯化钠中的一种或几种，优选甘露醇或葡萄糖。

在本发明的实施方案中，所述 pH 调节剂选自盐酸、乳酸、氢氧化钠、枸橼酸、枸橼酸钠、酒石酸、酒石酸钠、醋酸、醋酸钠、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠中的一种或几种，优选枸橼酸和枸橼酸钠缓冲液或磷酸盐缓冲液。

在本发明所述的制备方法中，步骤（1）中的有机溶剂为甲醇、乙醇、氯仿、二氯甲烷、正己烷、正丁醇中的一种或几种。

在本发明所述的制备方法中，步骤（1）中的阿魏酸钠和聚乙二醇衍生化磷脂总量与有机溶剂的重量/体积比为 1：0.5-2，优选为 1：1。

在一个优选的制备方法实施方案中，步骤（2）中的冻干支持剂为甘露醇；在另一个优选的制备方法实施方案中，所述 pH 调节剂为磷酸盐缓冲液。

在本发明所述的制备方法步骤（2）中，加入的冻干支持剂水溶液中冻干支持剂的重量/体积百分含量为 5%-20%，优选 10%-15%。

在本说明书中，如果没有特别地说明，所采用的装置、仪器、技术、工艺、原料、方法、步骤等都是本领域技术已知的，或者本领域技术人员按照公知技术可以获得的。

本发明人发现，在阿魏酸钠纳米胶束制剂的组方中加入冻干支持剂和 pH 值调节剂，可极大地提高阿魏酸钠制剂的稳定性。因为本品要做成冻干制剂，单纯的主药和聚乙二醇衍生化磷脂在冷冻干燥过程中成型较差，共熔点较低，很难得到疏松的粉末或块状物，而加入了冻干支持剂，尤其是本发明上述提及的冻干支持剂，其可以起到支架的作用，得到外观较好的疏松固体块状物。优选的冻干支持剂是甘露醇和葡萄糖，二者良好的惰性性质不会影响主药的药效作用，分子间支架很好，溶解很快，可以起到良好的支撑作用。而在胶束制剂中加入 pH 值调节剂能够更好的稳定 pH 值不变化。

本发明的优点主要还体现在如下几个方面：

1. 聚合物纳米胶束将阿魏酸钠包裹于疏水核中，很好地控制了产品的质量，不仅增加了稳定性，而且由于 PEG 衍生化磷脂中的 PEG 能够在微粒的表面形成亲水性保护层，防止微粒聚集，避免被体内的网状内皮系统识别、吞噬，从而达到了在血液中长期循环的目的，极大地提高了生物利用度。

2. 本发明的制备过程较脂质体简单，更加适合工业化生产，并且生产成本低。

3. 本发明将阿魏酸钠制成静脉给药用纳米胶束冻干制剂形式，具有很大的新颖性，国内目前尚未发现。

4. 本发明的阿魏酸钠纳米胶束冻干制剂粒径小，基本在 10nm-30nm 之间，是一种动力学稳定的体系，一方面避免了其他微粒给药系统例如脂质体易于聚集成团的缺点；另一方面更易于深入病变部位，改善药物分布，提高药物的靶向性。

具体实施方式

下面将参照具体实施例进一步阐述本发明。

实施例 1

制剂组成：

组分	含量
阿魏酸钠	100g
聚乙二醇 2000 二硬脂酰磷脂酰乙醇胺	200g
甘露醇	100g
磷酸盐缓冲液	10g

制备方法：

(1) 将 100g 阿魏酸钠和 200g 聚乙二醇 2000 二硬脂酰磷脂酰乙醇胺溶于 300ml 正己烷中，混合分散均匀，减压除去正己烷，得阿魏酸钠的聚合物脂膜；

(2) 将 100g 甘露醇溶于 1000ml 水中，加入步骤 (1) 所得的聚合物脂膜中，再加入磷酸盐缓冲溶液 10g，调节 pH 值为 6.9，水浴加热至 70℃ 水化 1 小时，得到阿魏酸钠的聚乙二醇 2000 二硬脂酰磷脂酰乙醇胺包载纳米胶束溶液；

(3) 将得到的胶束溶液冷冻干燥，得到阿魏酸钠的冻干制剂。

实施例 2

制剂组成：

组分	含量
阿魏酸钠	300g
聚乙二醇 4000 二棕榈酰磷脂酰乙醇胺	1200g
葡萄糖	1000g
枸橼酸盐缓冲液	50g

制备方法：

(1) 将阿魏酸钠 300g 和聚乙二醇 4000 二棕榈酰磷脂酰乙醇胺 1200g 溶于 3000ml 无水乙醇中，混合分散均匀，减压除去无水乙醇，得到阿魏酸钠的聚合物脂膜；

(2) 将 1000g 葡萄糖溶于 6700ml 水中，加入所得的聚合物脂膜中，再加入枸橼酸盐缓冲溶液 50g 调节 pH 值为 6.8，水浴加热至 50℃水化 3 小时，得到阿魏酸钠的聚乙二醇 4000 二棕榈酰磷脂酰乙醇胺包载纳米胶束溶液；

(3) 将得到的胶束溶液冷冻干燥，得到阿魏酸钠的冻干制剂。

实施例 3

制剂组成：

组分	含量
阿魏酸钠	150g
聚乙二醇 2000 二油酰磷脂酰乙醇胺	600g
乳糖	700g
枸橼酸盐缓冲液	18g

按照与实施例 1 相同的方法，制得阿魏酸钠纳米胶束冻干制剂。

实施例 4

制剂组成：

组分	含量
阿魏酸钠	200g
聚乙二醇 4000 磷脂酰乙醇胺	400g
山梨醇	500g
磷酸盐缓冲液	26g

按照与实施例 1 相同的方法，制得阿魏酸钠纳米胶束冻干制剂。

稳定性试验

对实施例 1-实施例 4 所制备的阿魏酸钠纳米胶束制剂进行质量检测。同时进行高温 40℃、相对湿度 75%±5%条件下加速试验 6 个月和温度 25℃、相对湿度 60%±10%条件下长期试验 18 个月的考察，检测各项质量指标的变化，所得数据如表 1-3 所示：

表 1 0 天质量检测结果

样品	性状	酸度	澄明度	溶液颜色	有关物质 (%)	含量 (%)
实施例 1	白色块状物	7.0	符合规定	<Y2	0.41	99.9
实施例 2	白色块状物	7.1	符合规定	<Y2	0.39	100.4
实施例 3	白色块状物	7.0	符合规定	<Y2	0.38	101.1
实施例 4	白色块状物	7.2	符合规定	<Y2	0.39	99.6

表 2 加速试验结果

时间	样品	性状	酸度	澄明度	溶液颜色	有关物质 (%)	含量 (%)
1 月	实施例 1	白色块状物	7.0	符合规定	<Y2	0.42	99.9
	实施例 2	白色块状物	7.1	符合规定	<Y2	0.39	100.2
	实施例 3	白色块状物	7.0	符合规定	<Y2	0.39	101.0
	实施例 4	白色块状物	7.1	符合规定	<Y2	0.39	99.6
2 月	实施例 1	白色块状物	6.9	符合规定	<Y2	0.42	99.8
	实施例 2	白色块状物	7.2	符合规定	<Y2	0.40	100.2
	实施例 3	白色块状物	7.1	符合规定	<Y2	0.39	101.0

	实施例 4	白色块状物	7.1	符合规定	<Y2	0.38	99.5
3 月	实施例 1	白色块状物	7.0	符合规定	<Y2	0.43	99.6
	实施例 2	白色块状物	7.0	符合规定	<Y2	0.41	100.0
	实施例 3	白色块状物	6.9	符合规定	<Y2	0.41	100.9
	实施例 4	白色块状物	7.0	符合规定	<Y2	0.40	99.5
6 月	实施例 1	白色块状物	6.9	符合规定	<Y2	0.44	99.4
	实施例 2	白色块状物	6.9	符合规定	<Y2	0.42	100.0
	实施例 3	白色块状物	7.0	符合规定	<Y2	0.42	100.8
	实施例 4	白色块状物	7.1	符合规定	<Y2	0.41	99.4

表 3 长期试验结果

时间	样品	性状	酸度	澄明度	溶液颜色	有关物质 (%)	含量 (%)
3 月	实施例 1	白色块状物	7.1	符合规定	<Y2	0.41	99.8
	实施例 2	白色块状物	7.1	符合规定	<Y2	0.40	100.3
	实施例 3	白色块状物	7.0	符合规定	<Y2	0.39	101.1
	实施例 4	白色块状物	7.0	符合规定	<Y2	0.39	99.6
6 月	实施例 1	白色块状物	7.0	符合规定	<Y2	0.42	100.0
	实施例 2	白色块状物	7.0	符合规定	<Y2	0.40	100.2
	实施例 3	白色块状物	6.9	符合规定	<Y2	0.39	101.0
	实施例 4	白色块状物	7.1	符合规定	<Y2	0.40	99.5
9 月	实施例 1	白色块状物	6.9	符合规定	<Y2	0.43	99.6
	实施例 2	白色块状物	7.0	符合规定	<Y2	0.41	100.0
	实施例 3	白色块状物	6.9	符合规定	<Y2	0.40	100.8
	实施例 4	白色块状物	7.0	符合规定	<Y2	0.41	99.3
12 月	实施例 1	白色块状物	6.9	符合规定	<Y2	0.42	99.5
	实施例 2	白色块状物	7.1	符合规定	<Y2	0.42	99.9
	实施例 3	白色块状物	7.0	符合规定	<Y2	0.41	100.7
	实施例 4	白色块状物	7.1	符合规定	<Y2	0.42	99.4
18 月	实施例 1	白色块状物	7.0	符合规定	<Y2	0.43	99.3
	实施例 2	白色块状物	7.0	符合规定	<Y2	0.42	99.6
	实施例 3	白色块状物	6.9	符合规定	<Y2	0.43	100.6
	实施例 4	白色块状物	7.0	符合规定	<Y2	0.43	99.3

注：以上表格中的“Y2”表示黄色 2 号标准比色液，“<Y2”表示不深于黄色 2 号标准比色液。

由以上数据结果可以看出，本发明制得的制剂质量符合标准要求，而且加速 6 月和长期 18 月后各项质量指标无明显变化，均符合质量标准，证实了本发

明制备的制剂具有良好的质量稳定性。

应当理解，这些实施例仅仅是对本发明优选方案的说明，而并不以任何方式限制本发明的保护范围。本领域技术人员在本发明所公开内容的教导下，在不背离本发明精神和主旨的前提下，可以对本发明进行适当的修饰和改进，这些都将落入本发明的范围之内。