

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610135060.X

[43] 公开日 2007 年 7 月 18 日

[11] 公开号 CN 100998559A

[22] 申请日 2006.12.27

[21] 申请号 200610135060.X

[71] 申请人 沈阳药科大学

地址 110016 辽宁省沈阳市沈河区文化路 103 号

[72] 发明人 王东凯 黎 玲

[74] 专利代理机构 沈阳杰克知识产权代理有限公司
代理人 李宇彤

权利要求书 2 页 说明书 5 页

[54] 发明名称

多烯紫杉醇亚微乳注射剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明属于医药技术领域，公开了多烯紫杉醇亚微乳注射剂及其制备方法。多烯紫杉醇亚微乳是用注射用油、乳化剂、助乳化剂、稳定剂、等渗调节剂、pH 调节剂、多烯紫杉醇制备的亚微乳剂。多烯紫杉醇的重量体积浓度范围为 0.5 ~ 5.0mg/ml。本微乳制剂粒径小，范围在 1000 纳米以下。本发明具有制备工艺简单、方便、质量可控、载药量大等优点。制备的多烯紫杉醇亚微乳注射剂可以较好地提高药物制备微乳的溶解性，并具有一定的靶向性，可以更好地发挥药效，降低毒性。

1. 多烯紫杉醇亚微乳注射剂, 其特征在于: 包含乳化剂, 注射用植物油为辅料, 用稳定剂、助乳化剂、等渗调节剂、pH 调节剂辅料进行修饰, 制备成多烯紫杉醇亚微乳注射剂, 分散相的平均粒径为 $\leq 400\text{nm}$ 。

2. 根据权利要求 1 所述的多烯紫杉醇亚微乳注射剂, 其特征在于: 多烯紫杉醇的重量体积浓度范围为 $0.5 \sim 5.0\text{mg/ml}$; 注射用植物油的重量体积浓度范围为 $0.05 \sim 0.2\text{g/ml}$; 乳化剂的重量体积浓度范围为 $8 \sim 25\text{mg/ml}$; 助乳化剂的重量体积浓度范围为 $0 \sim 8\text{mg/ml}$; 稳定剂的重量体积浓度为 $0.1\text{mg/ml} \sim 3\text{mg/ml}$; 甘油的重量体积浓度为 0.024g/ml 。

3. 根据权利要求 2 所述的多烯紫杉醇亚微乳注射剂, 其特征在于: 乳化剂可以是磷脂、胆固醇、泊洛沙姆、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯氢化蓖麻油、吐温类中一种或几种任何组合形式。

4. 根据权利要求 3 所述的磷脂可采用大豆磷脂, 蛋黄卵磷脂, 或氢化大豆磷脂, 或合成磷脂, 以及他们的任何组成形式。

5. 根据权利要求 2 所述的多烯紫杉醇亚微乳注射剂, 其特征在于: 多烯紫杉醇的重量体积浓度为 0.5mg/ml 、 1.0mg/ml 、 2.0mg/ml 、 3.0mg/ml 、 4.0mg/ml 、 5.0mg/ml 。

6. 根据权利要求 2 所述的多烯紫杉醇亚微乳注射剂, 其特征在于: 植物油的重量体积浓度为 0.05g/ml 、 0.1g/ml 、 0.15g/ml 、 0.2g/ml 。

7. 根据权利要求 3 所述的多烯紫杉醇亚微乳注射剂, 其特征在于: 磷脂的重量体积浓度为 0.008g/ml 、 0.012g/ml 、 0.024g/ml 。

8. 根据权利要求 1 所述的多烯紫杉醇亚微乳注射剂, 其特征在于: 注射乳剂中 pH 调节剂可以是氢氧化钠、醋酸钠、醋酸、磷酸盐、盐酸、柠檬酸等中的一种或几种混合物, 调节 pH 为 $4 \sim 9$; 稳定剂可以是油酸、油酸钠、无水亚硫酸钠、Vc、氮气、 V_E 、 α -醋酸生育酚、氢醌类中的一种或几种任何组合形式, 稳定剂的重量体积浓度为 $0.1\text{mg/ml} \sim 3\text{mg/ml}$ 。

9. 根据权利要求 1 所述的多烯紫杉醇亚微乳剂, 其特征在于: 等渗调节剂可以是葡萄糖、甘油、氯化钠、山梨醇和木糖醇中的一种或两种或两种以上任意比例的混合物, 等渗调节剂的重量体积浓度为 $1\text{mg/ml} \sim 5\text{mg/ml}$ 。

10. 多烯紫杉醇亚微乳剂的制备方法, 其特征在于: 制备方法包括以下步骤:

方法 1.

1. 制备油相: 在 $50 \sim 70^\circ\text{C}$ 条件下, 将稳定剂、多烯紫杉醇加入注射用油中, 搅拌混匀, 形成油相,

2. 制备水相: 在 $50 \sim 70^\circ\text{C}$ 条件下, 将乳化剂、助乳化剂、等渗调节剂等加入注射用水中, 搅拌混匀, 形成水相,

3. 制备初乳: 在温度保持为 $50 \sim 70^\circ\text{C}$ 恒温并不断搅拌的前提下, 将油相缓缓地注入到水相, 快速搅拌, 调节 pH 值 $4 \sim 9$, 定容。经匀质机匀质, 制得初乳,

4. 终乳的制备: 将制得的初乳过高压均质机或微射流仪, 将溶液反复

匀化，即得；

方法 2.

1. 制备油相：将乳化剂、助乳化剂、稳定剂、多烯紫杉醇分加入注射用油中，并加入适量无水乙醇搅拌溶解，搅拌混匀，后减压蒸馏除去乙醇，形成油相，

2. 制备水相：在 50-70℃条件下，助乳化剂、等渗调节剂等加入注射用水中，搅拌混匀，形成水相，

3. 制备初乳：在温度保持为 50-70℃恒温并不断搅拌的前提下，将水相缓缓地注入到油相，快速搅拌，调节 pH 值 4~9，定容。经匀质机匀质，制得初乳，

4. 终乳的制备：将制得的初乳过高压均质机或微射流仪，将溶液反复匀化，即得。

多烯紫杉醇亚微乳注射剂及其制备方法

技术领域:

本发明属于医药技术领域, 涉及药品给药领域的注射用亚微乳制剂, 更具体是指一种半合成紫杉烷类抗癌药—多烯紫杉醇亚微乳注射剂及其制备方法。

背景技术:

多烯紫杉醇(进口品的商品名为泰索帝)是由欧洲浆果紫杉的针叶中提取的无活性化合物, 该产品由法国安万特公司开发的一个半合成紫杉醇衍生物, 是微管解聚抑制剂, 其作用于微管/微管蛋白系统, 通过促进微管双聚体装配成微管, 且通过防止去多聚化过程而使微管稳定, 阻滞细胞于G2和M期, 从而抑制癌细胞的有丝分裂和增殖。多烯紫杉醇对晚期乳腺癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、胰腺癌、肝癌、头颈部肿瘤等有效。

多烯紫杉醇难溶于水, 即使配制成注射液, 在临床应用中的毒副作用也较大, 容易引起较多的并发症, 如过敏反应、骨髓抑制、神经毒性、心血管毒性、脱发等等, 同时药物的体内生物利用度较低, 且需长期使用。目前对其结构改造以减少不良反应的尝试尚无大的进展。

目前多烯紫杉醇主要是以聚氧乙烯氢化蓖麻油和乙醇等配制而成注射液, 注射后对人体有毒副作用, 特别是在使用多烯紫杉醇注射液前, 必须先服用抗过敏药物或注射抗过敏药物来帮助缓解由于多烯紫杉醇注射液的使用而产生的严重过敏等毒副作用, 常常给病人带来痛苦, 直接影响了该药的使用。

注射用亚微乳具有一定的靶向性, 具有减毒、增效的作用, 并且制备工艺简单、质量可控, 适合工业化生产等优点。

发明内容:

本发明的目的在于提供多烯紫杉醇亚微乳注射剂及其制备方法。用于静脉给药。

本发明的特点是将乳化剂、注射用油和多烯紫杉醇制备成亚微乳制剂, 用助乳化剂、稳定剂、等渗调节剂等修饰亚微乳的脂质材料, 并利用不同的制备方法增加多烯紫杉醇的溶解度。

本发明中的多烯紫杉醇亚微乳是用注射用油、乳化剂、助乳化剂、稳定剂、等渗调节剂、pH调节剂、多烯紫杉醇制备的亚微乳剂, 分散相的平均粒径 $\leq 400\text{nm}$ 。它们的用量范围为:

| | |
|-------|------------|
| 多烯紫杉醇 | 500-5000mg |
| 乳化剂 | 8-25g |
| 注射用油 | 50-200g |
| 助乳化剂 | 0-8g |
| 稳定剂 | 适量 |
| 等渗调节剂 | 适量 |
| pH调节剂 | 适量 |

注射用水 加至 1000ml

本发明制备多烯紫杉醇亚微乳剂所用的乳化剂可以是磷脂、胆固醇、泊洛沙姆、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯氢化蓖麻油、泊洛沙姆、吐温类等中一种或几种任何组合形式。

本发明制备多烯紫杉醇亚微乳剂所用的磷脂可以是大豆磷脂，蛋黄卵磷脂，氢化大豆磷脂，合成磷脂或其任何组合形式。多烯紫杉醇的重量体积浓度范围为 0.5 ~ 5.0mg/ml；注射用植物油的重量体积浓度范围为 0.05 ~ 0.2g/ml；乳化剂的重量体积浓度范围为 8 ~ 25mg/ml；助乳化剂的重量体积浓度范围为 0 ~ 8mg/ml；稳定剂的重量体积浓度为 0.1mg/ml ~ 3mg/ml；甘油的重量体积浓度为 0.024g/ml。

本发明制备的多烯紫杉醇亚微乳剂中多烯紫杉醇重量体积浓度优选为 0.5mg/ml、1.0mg/ml、2.0mg/ml、3.0mg/ml、4.0mg/ml、5.0mg/ml。

本发明制备的多烯紫杉醇亚微乳剂中植物油的重量体积浓度优选为 0.05g/ml、0.1g/ml、0.15g/ml、0.2g/ml。

本发明制备的多烯紫杉醇亚微乳剂中乳化剂的重量体积浓度优选为 0.008g/ml、0.012g/ml、0.024g/ml。

磷脂的重量体积浓度为 0.008g/ml、0.012g/ml、0.024g/ml。

本发明制备的多烯紫杉醇亚微乳剂所用的稳定剂可以是油酸、油酸钠、无水亚硫酸钠、Vc、氮气、V_E、 α -醋酸生育酚、氢醌类等中的一种或几种任何组合形式；稳定剂的重量体积浓度为 0.1mg/ml ~ 3mg/ml。

本发明制备的多烯紫杉醇亚微乳剂所用的 pH 调节剂可以是氢氧化钠、醋酸钠、醋酸、磷酸盐、盐酸、柠檬酸等中的一种或几种混合物，调节 pH 为 4 ~ 9。

本发明制备的多烯紫杉醇亚微乳剂所用的等渗调节剂可以是葡萄糖、甘油、氯化钠、山梨醇和木糖醇中的一种或任何两种或两种以上任意比例的混合物。等渗调节剂的重量体积浓度为 1mg/ml ~ 5mg/ml。

本发明制备的多烯紫杉醇亚微乳剂其制备方法如下：

方法一

1. 制备油相：在 50-70℃ 条件下，将稳定剂、多烯紫杉醇加入注射用油中，搅拌混匀，形成油相。

2. 制备水相：在 50-70℃ 条件下，将乳化剂、助乳化剂、等渗调节剂等加入注射用水中，搅拌混匀，形成水相。

3. 制备初乳：在温度保持为 50-70℃ 恒温并不断搅拌的前提下，将油相缓缓地注入到水相，快速搅拌，调节 pH 值 4 ~ 9，定容。经匀质机匀质，制得初乳。

4. 终乳的制备：将制得的初乳过高压均质机或微射流仪，将溶液反复匀化，即得。

方法二

1. 制备油相：将乳化剂、助乳化剂、稳定剂、多烯紫杉醇分加入注射用油中，并加入适量无水乙醇搅拌溶解，搅拌混匀，后减压蒸馏除去乙醇，

形成油相。

2. 制备水相：在 50-70℃条件下，助乳化剂、等渗调节剂等加入注射用水中，搅拌混匀，形成水相。

3. 制备初乳：在温度保持为 50-70℃恒温并不断搅拌的前提下，将水相缓缓地注入到油相，快速搅拌，调节 pH 值 4~9，定容。经匀质机匀质，制得初乳。

4. 终乳的制备：将制得的初乳过高压均质机或微射流仪，将溶液反复匀化，即得。

本发明的优点是：提高药物制备微乳的溶解性，并具有一定的靶向性，可以更好地发挥药效，降低毒性；本发明采用的制备工艺具有简单、方便、质量可控、在药量大等优点。

具体实施方式：

本发明的具体实施方式，由以下的实施实例说明，但本发明的保护范围不局限于此。

实施例 1

| | |
|----------|----------|
| 多烯紫杉醇 | 200mg |
| 注射用大豆卵磷脂 | 0.8g |
| 注射用大豆油 | 10g |
| 泊洛沙姆 188 | 0.4g |
| 油酸 | 0.3g |
| 甘油 | 2.5g |
| 注射用水 | 加至 100ml |

方法：

1. 制备油相：在 50-70℃条件下，将油酸、多烯紫杉醇加入注射用油中，搅拌混匀，形成油相。

2. 制备水相：在 50-70℃条件下，将磷脂、泊洛沙姆 188、甘油等加入注射用水中，搅拌混匀，形成水相。

3. 制备初乳：在温度保持为 50-70℃恒温并不断搅拌的前提下，将油相缓缓地注入到水相，快速搅拌，调节 pH 值 4~9，定容。经匀质机匀质，制得初乳。

4. 终乳的制备：将制得的初乳过高压均质机或微射流仪，将溶液反复匀化，即得。

实施例 2

| | |
|----------------|----------|
| 多烯紫杉醇 | 200mg |
| 注射用大豆磷脂 | 1.2g |
| 注射用大豆油 | 10g |
| V _B | 0.2g |
| 甘油 | 2.5g |
| 注射用水 | 加至 100ml |

其他实验步骤同实施例 1，即得到本发明多烯紫杉醇亚微乳剂。

实施例 3

| | |
|--------|----------|
| 多烯紫杉醇 | 400mg |
| 蛋黄卵磷脂 | 1.6g |
| 注射用大豆油 | 15g |
| 吐温-80 | 0.4g |
| 油酸 | 0.4g |
| 甘油 | 2.5g |
| 注射用水 | 加至 100ml |

其他实验步骤同实施例 1，即得到本发明多烯紫杉醇亚微乳剂。

实施例 4

| | |
|----------|----------|
| 多烯紫杉醇 | 300mg |
| 蛋黄卵磷脂 | 1.2g |
| 注射用大豆油 | 10g |
| 泊洛沙姆 188 | 0.4g |
| 油酸钠 | 0.3g |
| 甘油 | 2.4g |
| 注射用水 | 加至 100ml |

其他实验步骤同实施例 1，即得到本发明多烯紫杉醇亚微乳剂。

实施例 5

| | |
|----------|----------|
| 多烯紫杉醇 | 200mg |
| 注射用大豆卵磷脂 | 1.5g |
| 注射用大豆油 | 10g |
| V_E | 0.2g |
| 油酸 | 0.2g |
| 甘油 | 2.5g |
| 注射用水 | 加至 100ml |

方法：

1. 制备油相：将磷脂、 V_E 、油酸、多烯紫杉醇分加入注射用油中，并加入适量无水乙醇搅拌溶解，搅拌混匀，后减压蒸馏除去乙醇，形成油相。

2. 制备水相：在 50-70℃ 条件下，将甘油加入注射用水中，搅拌混匀，形成水相。

3. 制备初乳：在温度保持为 50-70℃ 恒温并不断搅拌的前提下，将水相缓缓地注入到油相，快速搅拌，调节 pH 值 4~9，定容。经匀质机匀质，制得初乳。

4. 终乳的制备：将制得的初乳过高压均质机或微射流仪，将溶液反复匀化，即得。

实施例 6

| | |
|----------|-------|
| 多烯紫杉醇 | 200mg |
| 注射用大豆卵磷脂 | 1.0g |
| 注射用大豆油 | 10g |

| | |
|----------|----------|
| 泊洛沙姆 188 | 0.2g |
| 油酸钠 | 0.2g |
| 甘油 | 2.5g |
| 注射用水 | 加至 100ml |

其他实验步骤同实施例 5，即得到本发明多烯紫杉醇亚微乳剂。

实施例 7

| | |
|---------|----------|
| 多烯紫杉醇 | 400mg |
| 蛋黄卵磷脂 | 1.2g |
| 注射用大豆油 | 15g |
| 吐温 - 80 | 0.8g |
| 油酸 | 0.3g |
| 甘油 | 2.5g |
| 注射用水 | 加至 100ml |

其他实验步骤同实施例 5，即得到本发明多烯紫杉醇亚微乳剂。

实施例 8

| | |
|----------|----------|
| 多烯紫杉醇 | 300mg |
| 蛋黄卵磷脂 | 1.2g |
| 注射用大豆油 | 10g |
| 泊洛沙姆 188 | 0.3g |
| V_E | 0.3g |
| 甘油 | 2.5g |
| 注射用水 | 加至 100ml |

其他实验步骤同实施例 5，即得到本发明多烯紫杉醇亚微乳剂。

本发明经溶解度试验表明，多烯紫杉醇溶解度提高。药效学和毒理试验表明该制剂具有一定的靶向性，毒性降低。