



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103405385 A

(43) 申请公布日 2013. 11. 27

(21) 申请号 201310340242. 0

(22) 申请日 2013. 08. 06

(71) 申请人 山东大学

地址 250061 山东省济南市历下区文化西路  
44 号

(72) 发明人 黄桂华 冯瑞华

(74) 专利代理机构 济南圣达知识产权代理有限公司 37221

代理人 彭成

(51) Int. Cl.

A61K 9/107(2006. 01)

A61K 31/4188(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

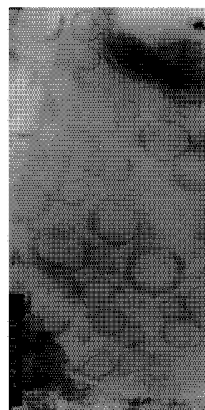
权利要求书2页 说明书5页 附图1页

(54) 发明名称

一种替莫唑胺静脉注射脂肪乳及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种替莫唑胺静脉注射脂肪乳,包含如下组分:替莫唑胺,注射用油,乳化剂,稳定剂,等渗调节剂和注射用水,其中,各组分的重量百分数为:替莫唑胺 0.01% ~ 5%,注射用油 5% ~ 30%,乳化剂 0.2% ~ 5%,稳定剂 0.2% ~ 3%,等渗调节剂 1% ~ 5%,余量为注射用水。本发明制备的脂肪乳外观均匀,平均粒径约为 200nm,且分布较窄,Zeta 电位约为 -40mV, pH5.0 ~ 9.0,载药量高,可达 1mg/ml,质量稳定,可供静脉注射使用,其生产工艺简单可行,可控性强,易于工业化大生产。替莫唑胺静脉注射脂肪乳具有良好的生物相容性,不仅可以为机体提供能量,而且可以实现对多种肿瘤的治疗作用。



1. 一种替莫唑胺静脉注射脂肪乳,其特征在于:包含如下组分:替莫唑胺,注射用油,乳化剂,稳定剂,等渗调节剂和注射用水,其中,各组分的重量百分数为:替莫唑胺 0.01%~5%,注射用油 5%~30%,乳化剂 0.2%~5%,稳定剂 0.2%~3%,等渗调节剂 1%~5%,余量为注射用水。

2. 根据权利要求 1 所述的一种替莫唑胺静脉注射脂肪乳,其特征在于:所述注射用油选自大豆油、中链油、橄榄油、花生油、玉米油、芝麻油、棉籽油、茶油中的任一种或任几种任意比例的混合物。

3. 根据权利要求 1 所述的一种替莫唑胺静脉注射脂肪乳,其特征在于:所述乳化剂选自普朗尼克 F68、大豆卵磷脂、蛋黄卵磷脂、合成磷脂、甘油单油酸酯、聚氧乙烯蓖麻油中的任一种或任几种任意比例的混合物。

4. 根据权利要求 1 所述的一种替莫唑胺静脉注射脂肪乳,其特征在于:所述稳定剂选自油酸、油酸钠、胆酸、胆酸钠、脱氧胆酸、脱氧胆酸钠、胆固醇中的任一种或任几种任意比例的混合物。

5. 根据权利要求 1 所述的一种替莫唑胺静脉注射脂肪乳,其特征在于:所述等渗调节剂选自甘油、聚乙二醇、甘露醇、木糖醇、葡萄糖、氯化钠中的任一种或任几种任意比例的混合物。

6. 根据权利要求 1 所述的一种替莫唑胺静脉注射脂肪乳,其特征在于:所述静脉注射脂肪乳还包括抗氧化剂,抗氧化剂选自维生素 E、维生素 C、甲磺酸去铁胺等,抗氧化剂的重量百分数为 0.2~2%。

7. 根据权利要求 1 所述的一种替莫唑胺静脉注射脂肪乳,其特征在于:所述静脉注射脂肪乳还包括防腐剂,防腐剂选自 EDTA、苯甲酸钠、苯甲醇等,防腐剂的重量百分数为 0.2~2%。

8. 根据权利要求 1 所述的一种替莫唑胺静脉注射脂肪乳,其特征在于:所述静脉注射脂肪乳还包括 pH 调节剂,用于将脂肪乳的 pH 值调节至 5.0~9.0;所述 pH 调节剂选自氢氧化钠溶液、盐酸、柠檬酸、磷酸及其盐、碳酸及其盐中的任一种。

9. 权利要求 1~8 中任一项所述的一种替莫唑胺静脉注射脂肪乳的制备方法,其特征在于:步骤如下:

(1) 将乳化剂和等渗调节剂混合,加入注射用水,搅拌均匀,制成水相,该步中,乳化剂的用量为乳化剂总量的 1/3~2/3,注射用水的用量为注射用水总量的 1/3~2/3;

(2) 将注射用油和稳定剂混合,搅拌均匀,制成油相;

(3) 将油相在搅拌下倒入水相中,高速剪切制成初乳;

(4) 将替莫唑胺加到分散有乳化剂的水中,高速剪切,得药物混悬液;

(5) 将药物混悬液加到初乳中,高速剪切,得载药初乳;

(6) 将上述载药初乳移至高压乳匀机,匀化,压力为 100~1500bar,次数为 3 次~30 次;

(7) 过滤除菌,灌装于输液瓶中,通氮气,封口,即得替莫唑胺静脉注射脂肪乳;

所述步骤(3)、(4)、(5)中,高速剪切均是采用组织捣碎机进行的,速度为 2000~12000rpm,时间为 2~12min。

10. 权利要求 9 所述的制备方法,其特征在于:所述步骤(5)中,得载药初乳后,测 pH,

---

若  $\text{pH} < 5.0$  或  $\text{pH} > 9.0$ , 则用 pH 值调节剂调 pH 至  $5.0 \sim 9.0$ 。

## 一种替莫唑胺静脉注射脂肪乳及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种替莫唑胺静脉注射脂肪乳及其制备方法,属于医药生物技术领域。

### 背景技术

[0002] 近年来,恶性脑瘤的发病情况不容乐观。统计数字显示,原发性脑瘤中约有60%为恶性脑瘤,其发病率高,危害性大。对于恶性脑瘤的标准治疗方法为外科手术切除肿瘤加术后放疗。替莫唑胺具有较好的抗肿瘤活性,现已被美国与欧洲医学界评定为治疗恶性脑瘤的“金标准”,被国际医学界定为治疗恶性脑瘤的一线药物。

[0003] 替莫唑胺于1999年8月11日通过FDA批准,在美国上市。其化学名为3,4-二氢-3-甲基-4-氧代咪唑并[5,1-d]-1,2,3,5-四嗪-8-酰胺,相对分子质量为194.15,熔点212℃,储存条件为2-8℃,pH<5下稳定,pH>7时易分解。替莫唑胺原料药为白色或浅棕色/淡粉色粉末,属于烷化剂类药物,主要用于治疗成人顽固性多形性脑胶质细胞瘤。替莫唑胺并不直接发挥作用,而是在生理pH下经非酶途径快速转化为活性化合物MTIC[5-(3-甲基三氮烯-1-)-咪唑-4-酰胺],一般认为MTIC的细胞毒性主要源于其DNA烷基化作用。替莫唑胺是一类被称为咪唑四嗪新型物质的第一个化合物,毒性小,耐受性好,活性高,其除了用于治疗恶性脑胶质瘤外,对白血病、黑色素瘤、淋巴瘤和实体瘤也有较好的疗效,因此具有较大的应用价值。

[0004] 目前替莫唑胺的上市制剂主要为经口服的硬胶囊,其口服后可被完全吸收,生物利用度高达98%,组织分布好,可透过血脑屏障,具有较好的治疗作用,但仍具有较大的不良反应。主要的不良反应包括恶心、呕吐、倦怠和血液学反应。其中,恶心、呕吐、头痛和倦怠的发生频率最高,重度恶心和呕吐的发病率分别为10%和6%。对于不宜口服给药的患者来说,可胃肠外给药的替莫唑胺制剂的研制就显得尤为迫切。

[0005] 传统上,静脉注射脂肪乳是作为胃肠外营养制剂应用于临床,为住院病人提供能量,供给必需脂肪酸和维生素。近年来,有众多药物以静脉注射脂肪乳的制剂形式上市并应用于临床,如丁酸氯维地平、地西洋、异丙酚、依托咪酯、前列腺素、软脂酸地塞米松、氟比洛芬、脂溶性维生素等,此外,阿克拉霉素A、两性霉素B、紫杉醇、多西他赛、环孢素A的静脉注射脂肪乳也正处于研发或临床前研究阶段。将药物制备成静脉注射脂肪乳既可以发挥药物的治疗作用,又可以起到静脉营养的作用,是应用价值较高的药物递送系统。

[0006] 静脉注射脂肪乳制备新技术的出现也为其研究提供了更多空间,进一步扩大了难溶性药物的应用范围,具有良好的发展前景。该新技术为Muller等人研制出的乳化增溶技术(SolEmuls技术),即将难溶性药物以极细粉(药物先经流能磨微粉化)或者纳米晶体(药物粉末与表面活性剂溶液直接高压均质)形式加入预先制备的空白乳剂中,经高压均质,得到含药脂肪乳。该技术增溶药物的基本原理在于通过高速均质作用加速药物从溶液进入乳剂磷脂层的分配过程,而该技术所致的药物超载现象则可通过加速溶解和混合分散模型来解释。现已用该法将油或水均难溶的药物卡马西平、两性霉素B及依曲康唑等制

备成静脉注射脂肪乳。上述内容表明了静脉注射脂肪乳制备技术的成熟,同时为将替莫唑胺制备成静脉注射脂肪乳的可行性提供依据。但是,虽然有了可行性的依据,但要将替莫唑胺制备成静脉注射脂肪乳,仍然需要付出创造性劳动才能够筛选或优化出适合替莫唑胺的最佳的辅料组成及配比关系、工艺参数等。

## 发明内容

[0007] 本发明的目的在于解决替莫唑胺溶解性差的问题,同时为不宜口服给药的患者提供可静脉注射的替莫唑胺制剂。针对现有技术中难溶性药物注射制剂中增溶剂所带来的毒副作用,本发明提供了一种替莫唑胺静脉注射脂肪乳,其不含吐温-80和乙醇等增溶剂,无毒副作用,大大提高了制剂的安全性,其能有效地提高替莫唑胺的溶解度和制剂的载药量,使药物发挥较好的临床治疗效果。

[0008] 本发明是通过以下技术方案实现的:

[0009] 一种替莫唑胺静脉注射脂肪乳,包含如下组分:替莫唑胺,注射用油,乳化剂,稳定剂,等渗调节剂和注射用水,其中,各组分的重量百分数为:替莫唑胺 0.01%~5%,注射用油 5%~30%,乳化剂 0.2%~5%,稳定剂 0.2%~3%,等渗调节剂 1%~5%,余量为注射用水。

[0010] 所述静脉注射脂肪乳还可包括 pH 调节剂,用于将脂肪乳的 pH 值调节至 5.0~9.0。

[0011] 所述 pH 调节剂选自氢氧化钠溶液、盐酸、柠檬酸、磷酸及其盐、碳酸及其盐中的任一种。

[0012] 所述静脉注射脂肪乳还可包括抗氧化剂,抗氧化剂选自维生素 E、维生素 C、甲磺酸去铁胺等,抗氧化剂的重量百分数为 0.2~2%。制备静脉注射脂肪乳时,根据抗氧化剂的性质(亲水性或亲油性)决定抗氧化剂是加入水相中还是油相中。

[0013] 所述静脉注射脂肪乳还可包括防腐剂,防腐剂选自 EDTA、苯甲酸钠、苯甲醇等,防腐剂的重量百分数为 0.2~2%。制备静脉注射脂肪乳时,根据防腐剂的性质(亲水性或亲油性)决定防腐剂是加入水相中还是油相中。

[0014] 所述注射用油选自大豆油、中链油、橄榄油、花生油、玉米油、芝麻油、棉籽油、茶油中的任一种或任几种任意比例的混合物。

[0015] 所述乳化剂选自普朗尼克 F68、大豆卵磷脂、蛋黄卵磷脂、合成磷脂、甘油单油酸酯、聚氧乙烯蓖麻油中的任一种或任几种任意比例的混合物。

[0016] 所述稳定剂选自油酸、油酸钠、胆酸、胆酸钠、脱氧胆酸、脱氧胆酸钠、胆固醇中的任一种或任几种任意比例的混合物。

[0017] 所述等渗调节剂选自甘油、聚乙二醇、甘露醇、木糖醇、葡萄糖、氯化钠中的任一种或任几种任意比例的混合物。

[0018] 所述替莫唑胺静脉注射脂肪乳的制备方法,步骤如下:

[0019] (1) 将乳化剂和等渗调节剂混合,加入注射用水,搅拌均匀,制成水相,该步中,乳化剂的用量为乳化剂总量的 1/3~2/3,注射用水的用量为注射用水总量的 1/3~2/3;

[0020] (2) 将注射用油和稳定剂混合,搅拌均匀,制成油相;

[0021] (3) 将油相在搅拌下倒入水相中,高速剪切制成初乳;

[0022] (4) 将替莫唑胺加到分散有乳化剂的水(该步中,乳化剂的用量为步骤 1 后剩余的

乳化剂的量,注射用水的用量为注射用水总量的 1/3 ~ 2/3) 中,高速剪切,得药物混悬液;

[0023] (5) 将药物混悬液加到初乳中,高速剪切,得载药初乳;

[0024] (6) 将上述载药初乳移至高压乳匀机,匀化,压力为 100 ~ 1500bar,次数为 3 次 ~ 30 次;

[0025] (7) 过滤除菌,灌装于输液瓶中,通氮气,封口,即得替莫唑胺静脉注射脂肪乳。

[0026] 所述步骤(5)中,得载药初乳后,测 pH,若  $\text{pH} < 5.0$  或  $\text{pH} > 9.0$ ,则用 pH 值调节剂调 pH 至 5.0 ~ 9.0。

[0027] 所述步骤(7)中,除菌方式为:用 0.22  $\mu\text{m}$  的微孔滤膜过滤除菌。

[0028] 所述步骤(3)、(4)、(5)中,高速剪切均是采用组织捣碎机进行的,速度为 2000 ~ 12000rpm,时间为 2 ~ 12min。

[0029] 所述制备方法的整个过程优选在氮气保护条件下操作。

[0030] 本发明制备的脂肪乳外观均匀,平均粒径约为 200nm,且分布较窄,Zeta 电位约为 -40mV,  $\text{pH} 5.0 \sim 9.0$ ,载药量高,可达 1mg/ml,质量稳定,可供静脉注射使用,其生产工艺简单可行,可控性强,易于工业化大生产。替莫唑胺静脉注射脂肪乳具有良好的生物相容性,不仅可以为机体提供能量,而且可以实现对多种肿瘤的治疗作用。

[0031] 本发明具有以下优点:

[0032] (1) 替莫唑胺是一类被称为咪唑四嗪新型物质的第一个化合物,溶解性差,本发明在常温下采用 SolEmuls 技术制备替莫唑胺静脉注射脂肪乳,很好地解决了替莫唑胺溶解度小的难题,使得溶解性不再限制其在临床上的应用;载药量的可控性有利于提高药物的治疗效果和临床治疗的安全性。制备方法操作简单,制备过程中无需加热,所制备初乳稳定时间较长,适于工业化大生产,制备的制剂质量稳定,大大提高了药物的溶解度和制剂载药量,有利于药物更好地发挥治疗效果。

[0033] (2) 外水相中药物含量很少,可有效降低由药物引起静脉炎的可能,增强了患者的顺应性;其在体内能起到缓释长效的作用,可提高药物疗效,有较好的实用价值;另外,体积小、能量高、造价低和长期稳定性较高等也是脂肪乳不可比拟的优点。

[0034] (3) 本发明制备的替莫唑胺静脉注射脂肪乳质量稳定、治疗作用好。药物直接进入血液,避免了首过效应,提高了其生物利用度。静脉注射方式给药也可在临床使用出现不良反应时及时停药,提高了安全性。

[0035] (4) 本发明所述的替莫唑胺静脉注射脂肪乳不仅含有药物,对多种类型的肿瘤起到治疗作用,还可作为提供营养的来源,具有很高的应用价值。

[0036] (5) 本发明所述的替莫唑胺静脉注射脂肪乳的制备方法操作简便,可控性强,适于工业化大生产。

## 附图说明

[0037] 图 1 为本发明实施例 1 的替莫唑胺静脉注射脂肪乳乳滴透射电镜照片。

[0038] 图 2 为本发明实施例 1 的替莫唑胺静脉注射脂肪乳粒度分布图,图中:横坐标代表粒径,单位 nm;纵坐标为粒径分布强度。

## 具体实施方式

[0039] 下面结合实施例对本发明作进一步的说明。

[0040] 实施例 1 制备替莫唑胺静脉注射脂肪乳

[0041] 原料组成如下：替莫唑胺 100mg，注射用大豆油 20g，油酸 1g，大豆卵磷脂 1.6g，普朗尼克 F680.8g，甘油 2.2g，注射用水加至 100mL。

[0042] 制备方法如下：

[0043] (1)将乳化剂大豆卵磷脂 0.8g、普朗尼克 F68 和等渗调节剂甘油混合，加适量注射用水(50ml)，搅拌均匀，制成水相；

[0044] (2)将注射用大豆油和稳定剂油酸混合，搅拌均匀，制成油相；

[0045] (3)将油相在搅拌下倒入水相中，10000rpm 剪切 3min，制成初乳；

[0046] (4)将替莫唑胺加到分散有乳化剂(0.8g)的水(40ml)中，10000rpm 剪切 3min，得药物混悬液；

[0047] (5)将药物混悬液加到初乳中，10000rpm 剪切 5min，得载药初乳，测 pH 值，为 5.43 (不需要进行 pH 值的调整)；补充注射用水至 100ml；

[0048] (6)将上述载药初乳移至高压乳匀机，1000bar 匀化 15 次；

[0049] (7)以 0.22 μ m 微孔滤膜过滤，灌装于输液瓶中，通氮气，封口，即得替莫唑胺静脉注射脂肪乳，脂肪乳粒径为 171.1nm。

[0050] 所得到的产品的透射电镜照片如图 1 所示，粒度分布图如图 2 所示。

[0051] 静脉注射脂肪乳离心稳定性考察方法为：将自制脂肪乳置于 10mL 干净离心管中，4000rpm 离心 15min 后，乳剂均匀，未见药物析出、油水分层或油滴漂浮，乳剂粒径、Zeta 电位、pH 值以及药物含量未有明显变化。具体数据见表 1。

[0052] 表 1 静脉注射脂肪乳离心前后各评价指标的数值变化

	粒径/nm	Zeta 电位/mV	pH	药物含量/(mg/ml)
[0053] 离心前	171.1	-44.89	5.38	0.98
离心后	172.0	-44.73	5.36	0.99

[0054] 由表 1 结果可知，自制脂肪乳离心稳定性较好。本发明的替莫唑胺静脉注射脂肪乳质量稳定，可以预见其能够满足临床应用，用于治疗多种类型的肿瘤，且能保证治疗的安全性和有效性。

[0055] 实施例 2 制备替莫唑胺静脉注射脂肪乳

[0056] 原料组成如下：替莫唑胺 200mg，注射用大豆油 10g，中链油 10g，油酸 1g，大豆卵磷脂 1.6g，普朗尼克 F680.8g，甘油 2.25g，维生素 E1g (加入油相中)，苯甲醇 0.5g (加入水相中)，注射用水加至 100mL。

[0057] 制备方法同实施例 1，得到的脂肪乳粒径为 184.8nm。

[0058] 实施例 3 制备替莫唑胺静脉注射脂肪乳

[0059] 原料组成同实施例 1，制备方法同实施例 1，高压乳匀压力为 1000bar，高压乳匀次数为 10 次，得到的脂肪乳粒径为 222.2nm。

[0060] 实施例 4 制备替莫唑胺静脉注射脂肪乳

[0061] 原料组成同实施例 1，制备方法同实施例 1，但组分用量均为实施例 1 的 0.5 倍，注射用水加至 50mL，得到的脂肪乳粒径为 175.6nm。

[0062] 实施例 5 制备替莫唑胺静脉注射脂肪乳

- [0063] 原料组成同实施例 2,制备方法同实施例 1,但高压乳匀压力为 800bar,高压乳匀次数为 20 次,得到的脂肪乳粒径为 198.6nm。
- [0064] 实施例 6 制备替莫唑胺静脉注射脂肪乳
- [0065] 原料组成如下:替莫唑胺 20mg,花生油 10g,蛋黄卵磷脂 1.5g,油酸钠 1g,葡萄糖 2g,维生素 C0.5g (加入水相中),注射用水加至 100mL。
- [0066] 制备方法同实施例 3,得到的脂肪乳粒径为 201.1nm。
- [0067] 实施例 7 制备替莫唑胺静脉注射脂肪乳
- [0068] 原料组成如下:替莫唑胺 40mg,芝麻油 15g,普朗尼克 F682.5g,胆酸钠 1.5g,甘露醇 3g,EDTA1g (加入水相中),注射用水加至 100mL。
- [0069] 制备方法同实施例 1,但高压乳匀压力为 800bar,高压乳匀次数为 10 次,得到的脂肪乳粒径为 232.0nm。
- [0070] 实施例 8 制备替莫唑胺静脉注射脂肪乳
- [0071] 原料组成如下:替莫唑胺 70mg,棉籽油 20g,合成卵磷脂 3.5g,胆固醇 2g,聚乙二醇 3g,甲磺酸去铁胺 1.5g (加入水相中),EDTA0.5g (加入水相中),注射用水加至 100mL。
- [0072] 制备方法同实施例 1,但高压乳匀压力为 1500bar,高压乳匀次数为 15 次,得到的脂肪乳粒径为 185.4nm。
- [0073] 实施例 9 制备替莫唑胺静脉注射脂肪乳
- [0074] 原料组成如下:替莫唑胺 100mg,花生油 10g,茶油 15g,泊洛沙姆 2.5g,脱氧胆酸 1g,木糖醇 4g,维生素 E1.5g (加入油相中),苯甲酸钠 1g (加入水相中),注射用水加至 100mL。
- [0075] 制备方法同实施例 1,得到的脂肪乳粒径为 195.0nm。
- [0076] 实施例 10 制备替莫唑胺静脉注射脂肪乳
- [0077] 原料组成如下:替莫唑胺 300mg,大豆油 20g,橄榄油 10g,甘油单油酸酯 3.5g,胆酸 3g,氯化钠 5g,注射用水加至 100mL。
- [0078] 制备方法同实施例 1,得到的脂肪乳粒径为 234.5nm。
- [0079] 实施例 11 制备替莫唑胺静脉注射脂肪乳
- [0080] 原料组成如下:替莫唑胺 3g,玉米油 15g,中链油 15g,聚氧乙烯蓖麻油 5g,脱氧胆酸钠 3g,葡萄糖 5g,注射用水加至 100mL。
- [0081] 制备方法同实施例 1,得到的脂肪乳粒径为 264.0nm。
- [0082] 实施例 12 制备替莫唑胺静脉注射脂肪乳
- [0083] 原料组成如下:替莫唑胺 50mg,大豆油 15g,蛋黄卵磷脂 1.2g,油酸 1g,甘油 2.25g,注射用水加至 100mL。
- [0084] 制备方法同实施例 1,得到的脂肪乳粒径为 200.0nm。



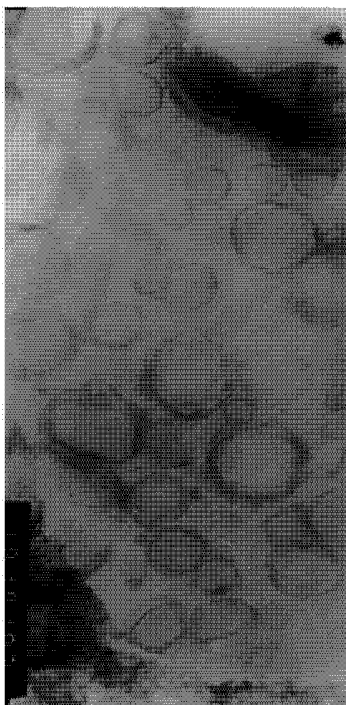


图 1

d	G(d)	C(d)	d	G(d)	C(d)	d	G(d)	C(d)
2.88	0	0	18.50	0	7	119.02	25	15
3.41	0	0	21.91	0	7	140.96	59	31
4.03	2	1	25.95	0	7	166.95	100	60
4.78	6	2	30.74	0	7	197.74	83	83
5.66	9	5	36.40	0	7	234.20	50	98
6.70	6	7	43.12	0	7	277.38	0	98
7.94	3	7	51.07	0	7	328.53	0	98
9.40	0	7	60.48	0	7	389.11	0	98
11.13	0	7	71.83	0	7	460.85	8	100
13.19	0	7	84.84	0	7	545.83	0	100
15.62	0	7	100.49	0	7	646.47	0	100

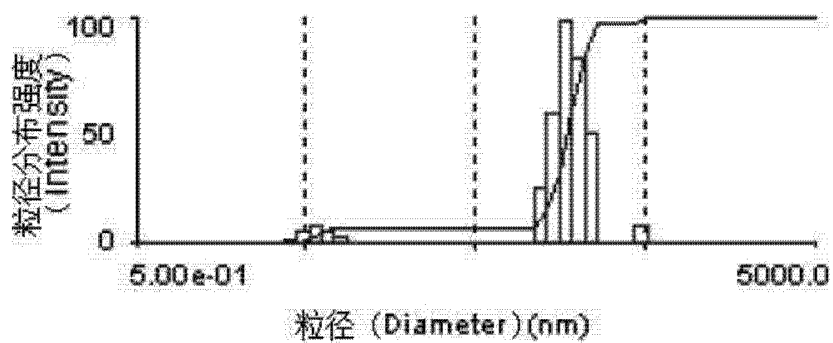


图 2